

Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie
Universität des Saarlandes
Homburg/Saar

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

**Langzeitergebnisse nach anatomischer
Rekonstruktion der bikuspiden Aortenklappe**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes

2022

vorgelegt von

Christopher Hofmann

geboren am 28.10.1991 in Flensburg

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. Zusammenfassung | 4 |
| 1.1. Zusammenfassung | 4 |
| 1.2. Summary | 6 |
| 2. Einleitung | 7 |
| 2.1. Die bikuspidale Aortenklappe | 7 |
| 2.1.1. Epidemiologie | 7 |
| 2.1.2. Historie | 7 |
| 2.1.3. Pathophysiologie | 7 |
| 2.1.4. Symptomatik und assoziierte Klappen- und Aortenpathologien | 8 |
| 2.1.5. Klappenmorphologie | 9 |
| 2.2. Aortenklappenchirurgie und Behandlung der bikuspiden Aortenklappe | 10 |
| 2.2.1. Aortenklappenrekonstruktion | 10 |
| 2.3. Fragestellung | 14 |
| 3. Material und Methoden | 15 |
| 3.1. Studienpopulation | 15 |
| 3.1.1. Präoperative Parameter | 15 |
| 3.2. Operation | 17 |
| 3.3. Statistische Analysen | 26 |
| 4. Ergebnisse | 27 |
| 4.1. Überleben | 27 |
| 4.2. Reoperation | 29 |
| 4.3. Aortenklappeninsuffizienz und Stenose | 33 |
| 5. Diskussion | 34 |
| 5.1. Historie der bikuspiden Aortenklappenrekonstruktion | 34 |
| 5.2. Anuläre Dilatation | 38 |
| 5.2.1. Korrektur der anulären Dilatation | 40 |
| 5.2.2. Anatomie der Aortenwurzel | 40 |
| 5.2.3. Korrektur der anulären Dilatation–Annuloplastie | 42 |
| 5.3. Kommissurale Orientierung | 43 |
| 5.4. Partieller Taschenersatz mittels Perikardpatch | 45 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 5.5. | Aktuelle Ergebnisse | 47 |
| 5.5.1. | Überleben | 47 |
| 5.5.2. | Reoperation | 48 |
| 5.5.3. | Erneute Aortenklappeninsuffizienz und Aortenklappenstenose | 49 |
| 5.5.4. | Partieller Taschenersatz | 50 |
| 5.6. | Studienlimitationen | 50 |
| 5.7. | Conclusion | 51 |
| 6. | Literaturverzeichnis | 52 |
| 7. | Publikationen | 60 |
| 8. | Danksagungen | 61 |
| 9. | Lebenslauf | 62 |

1. Zusammenfassung

1.1. Zusammenfassung

Hintergrund

Die bikuspidale Aortenklappe ist der häufigste angeborene Herzfehler. Klappenerhaltende operative Eingriffe an der Aortenklappe aufgrund von Aortenklappeninsuffizienz oder Aneurysma der Aorta ascendens werden bei dieser Patientenpopulation am Universitätsklinikum des Saarlandes seit 25 Jahren durchgeführt. Diese Arbeit gibt einen Überblick über die Erfahrung von mehr als zwei Jahrzehnten Aortenklappenrekonstruktion bei bikuspidaler Klappenanlage mit dem Ziel, Prädiktoren für die Langzeitstabilität zu identifizieren.

Material und Methoden

Von Oktober 1995 bis Juni 2018 wurden 1024 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe primär aufgrund von Aortenklappeninsuffizienz (n=745) oder Aneurysma der Aorta ascendens (n=249) einer Aortenklappenrekonstruktion unterzogen. Ein Prolaps der fusionierten Tasche wurde mittels zentraler Plikation (n=593) oder triangulärer Resektion korrigiert (n=210). 107 bikuspidale Aortenklappen wurden aufgrund ihrer Anatomie analog zu trikuspidalen Aortenklappen rekonstruiert; bei 138 Aortenklappen wurde ein Perikardpatch zur Korrektur von Klappenpathologien verwendet. Seit 2009 wurde das operative Prozedere um eine Naht-Annuloplastie zur Korrektur anulärer Dilatation (n=591) erweitert, asymmetrische kommissurale Orientierung wurde durch Plikation des fusionierten Sinus modifiziert (n=138). Alle Patienten wurden klinisch und echokardiographisch nachverfolgt (Mittelwert: 56±49 Monate; Maximum 271 Monate; 97,7% komplett).

Ergebnisse

Das 15-Jahres-Überleben lag bei 82,1%, die kumulative Inzidenz einer Reoperation bei 30,7% (95% KI, 22,7-38,7%). Die Verwendung eines Perikardpatches (Subdistribution Hazard Ratio (SHR): 5,25 KI: 3,52-7,82; p<0,01), Taschenverkalkung (SHR: 1,78; KI: 1,14-2,77; p=0,01) und nicht modifizierte, asymmetrische kommissurale Orientierung (SHR: 1,95 KI: 1,02-3,72; p=0,04) zeigten sich in der multivariaten Analyse nach Eliminierung von Störvariablen als stärkste Prädiktoren einer Reoperation. Die Inzidenz einer Reoperation

nach 10 Jahren konnte seit 2009 (Einführung des anatomischen Rekonstruktionskonzepts) signifikant gesenkt werden (24,6% vor 2009 vs. 8,8% ab 2009; $p < 0,001$).

Schlussfolgerung

Die Rekonstruktion der bikuspiden Aortenklappe zeigt eine hervorragende mittel- und langfristige Stabilität, sofern alle pathologischen Komponenten von Aortenklappe und Aortenwurzel adressiert werden. Taschenverkalkung und die Verwendung eines Perikardpatches bleiben die Hauptprädiktoren einer Reoperation. In diesen Fällen sollte ein Klappenersatz bevorzugt werden.

1.2. Summary

Background

The bicuspid aortic valve is the most common cardiac anomaly. Valve preserving surgery for aortic regurgitation or ascending aortic aneurysm had evolved over the past 25 years. This work gives an overview of the experience of two decades of bicuspid aortic valve repair with special focus on predictors of long-term stability.

Patients and Methods

Between October 1995 and June 2018, 1024 patients with a bicuspid aortic valve underwent valve repair mainly for aortic regurgitation (n=745) and/or aneurysm (n=249). Prolapse of the fused cusp was mainly corrected by central plication (n=593) or triangular resection (n=210). In 107 patients tricuspid-like repair was performed, pericardial patches were used for treatment of cusp pathologies in 138 individuals. Since 2009, a suture annuloplasty (AN) was applied for correction of annular dilatation in 591 patients and asymmetric commissural orientation was modified by sinus plication in 138. All patients were followed (mean 56±49 months), 24 patients (2.3%) were lost to follow-up.

Results

Fifteen-year survival was 82.1%, cumulative incidence of reoperation 30.7% at 10 years (95% CI, 22.7-38.7%). After adjustment for potential confounders, use of a pericardial patch (SHR: 5.25), cusp calcification (SHR: 1.78) and unmodified asymmetric commissural orientation (SHR: 1.95) were associated with time to reoperation. At 10 years, the incidence of reoperation was significantly reduced among patients who received the anatomic repair concept compared with those who had undergone surgery in the earlier period (8.8% vs 24.6%; $P < .001$).

Conclusions

Bicuspid aortic valve repair leads to excellent mid and long-term stability if done with respect to all pathologic components of aortic valve and root. Cusp calcification and the use of a pericardial patch remain the strongest predictors of failure. In those instances, valve replacement should be preferred.

2. Einleitung

2.1. Die bikuspidale Aortenklappe

Die Aortenklappe trennt den linken Ventrikel anatomisch wie physiologisch von der Aorta ascendens. Durch die Koaptation der Klappentaschen in der Diastole wird der Rückfluss des Blutes in den Ventrikel verhindert. Physiologisch besteht die Aortenklappe aus drei Taschen, wovon bei bikuspidaler Klappenanlage zwei Taschenanlagen kongenital fusioniert sind.

2.1.1. Epidemiologie

Die bikuspidale Aortenklappe ist die häufigste kardiale Anomalie¹. Ihre Prävalenz beträgt 0,5-2%, wobei Männer vier Mal häufiger betroffen sind als Frauen^{2, 3, 4, 5}. Es besteht eine Assoziation mit weiteren kongenitalen kardiovaskulären Pathologien wie der Aortenisthmusstenose⁶.

2.1.2. Historie

Schon vor über 500 Jahren beschrieb und illustrierte Leonardo da Vinci die bikuspidale Aortenklappe als eine besondere Klappenanomalie⁷. 1844 beschrieb Paget bereits das gehäufte Auftreten von Aortenklappenvitien bei bikuspidaler Klappenanlage⁸, 24 Jahre später berichtet Peacock Ähnliches⁹. Durch Oslers 1886 veröffentlichte Studien zur erhöhten Inzidenz von Endokarditiden bei bikuspidaler Aortenklappenmorphologie begann in der Folgezeit die Identifikation weiterer klappenassoziiierter Komplikationen¹⁰. Abbott und Reid assoziierten die bikuspidale Aortenklappe 1928 und 1952 erstmalig mit erhöhter Inzidenz von Aortendilatation, Aortendissektion und Aortenruptur^{11, 12}.

2.1.3 Pathophysiologie

Ursachen, die zur Entwicklung einer bikuspidalen Aortenklappe führen, sind bisher noch weitestgehend unbekannt. Einige Studien führen die Ätiologie auf eine genetische Komponente mit autosomal dominantem Erbgang unvollständiger Penetranz zurück^{13, 14}, andere auf einen erhöhten Blutfluss während der Valvulogenese, der zur Fusion der Taschen führt¹⁵.

Häufig weisen bikuspidale Aortenklappen bereits früh altersabhängige degenerative Veränderungen wie leichte Verkalkungen oder eine leichte Aortenklappeninsuffizienz infolge eines Taschenprolapses auf. Diese zeigen sich z. T. schon zu Beginn der zweiten Lebensdekade¹⁵, überwiegend jedoch ab dem 30. bis 40. Lebensjahr¹⁶. Es werden unterschiedliche Theorien zur Pathogenese diskutiert¹⁵.

Studien haben gezeigt, dass bikuspidale Aortenklappen gegenüber trikuspiden Klappen eine veränderte Druck- und Flussbelastung aufweisen¹. Aufgrund der veränderten Morphologie wird postuliert, dass eine vollständige Öffnung der Klappe während der Systole erschwert sei¹⁵. Hierdurch werde ein erhöhter Strömungswiderstand erzeugt, der zu Verwirbelungen des Blutflusses führe und einen erhöhten Klappengradienten verursache. Dies führe zum fibrotischen Umbau von Klappenanteilen und begünstige eine Dilatation bzw. Aneurysmabildung der Aorta^{17, 18, 19}.

2.1.4. Symptomatik und assoziierte Klappen- und Aortenpathologien

Die Erstdiagnose der bikuspiden Aortenklappe wird meist erst bei Manifestation von Symptomen gestellt²⁰. Häufigstes resultierendes Vitium ist die Stenose, die sich durchschnittlich um das 60. Lebensjahr und somit früher als bei Patienten mit trikuspiden Aortenklappen entwickelt²¹.

Zusätzlich besteht ein erhöhtes Risiko der Patienten für die Entwicklung einer Aortenklappeninsuffizienz²². Diese wird zumeist bereits aufgrund auftretender Symptomatik in der dritten oder vierten Lebensdekade diagnostiziert^{16, 21, 23, 24}.

Die klinische Symptomatik dieser Vitien äußert sich je nach Schweregrad durch Dyspnoe, Leistungsminderung, Palpitationen, pektanginöse Beschwerden oder Synkopen²⁴. Bei Patienten mit bikuspiden Aortenklappen ist darüber hinaus die Inzidenz zur Entwicklung einer Endokarditis und zur Entstehung einer Aortendissektion erhöht^{25, 26}.

Trotz der assoziierten Pathologien zeigen bikuspidale Aortenklappen teilweise auch eine adäquate Funktion bis ins hohe Lebensalter²⁰.

2.1.5. Klappenmorphologie

Sabet und Kollegen erstellten 1999 eine morphologische Klassifikation der bikuspiden Aortenklappe anhand von Autopsien²⁷ (Abbildung 1). Es wurde gezeigt, dass meistens eine Fusion von rechts- und linkskoronarer Tasche vorliegt, weniger häufig von rechts- und nonkoronarer Tasche. Die Fusion links-/nonkoronar ist dagegen selten. Darüber hinaus wurde die kommissurale Orientierung der nicht-fusionierten Tasche studiert und bei der Mehrheit eine asymmetrische Geometrie beschrieben. Daneben existieren aber sowohl quasi symmetrische Klappen als auch solche, die in ihrer Orientierung der von trikuspiden Aortenklappen entsprechen.

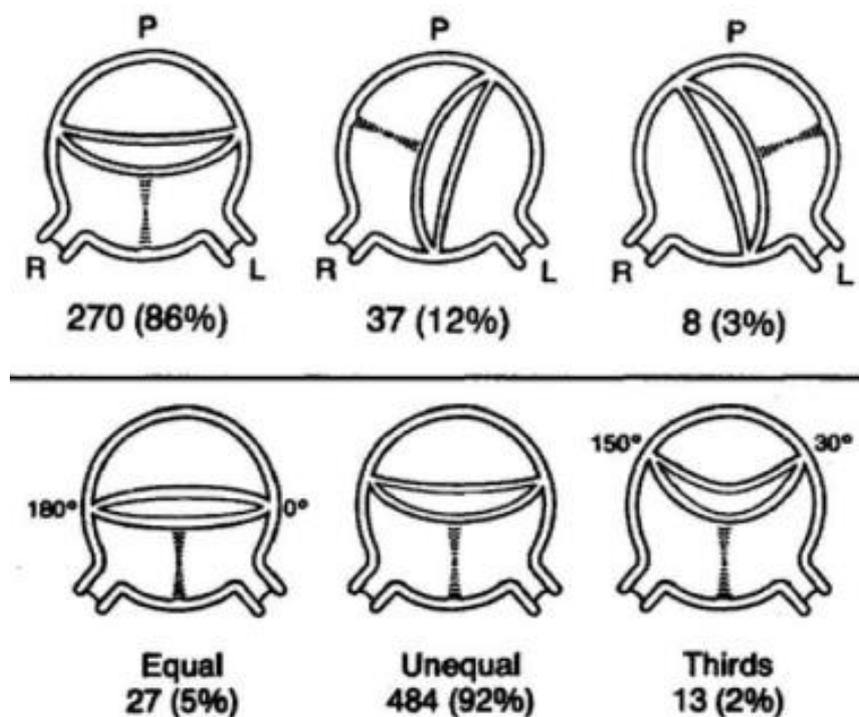


Abbildung 1: Morphologische Variationen der bikuspiden Aortenklappe nach Sabet et al²⁷

Obere Reihe: Fusionsmuster der Taschen

P= posterior (akoronar), R=rechtskoronar, L= linkskoronar

Untere Reihe: Kommissurale Orientierung

De Kerchove und Kollegen²⁸ veröffentlichten 2019 ein weiteres Klassifikationssystem, das die anatomische Variabilität der bikuspiden Aortenklappe noch genauer erfasst und anhand von intraoperativen Analysen erstellt wurde. Die Beobachtungen von Sabet wurden hierin im Allgemeinen bestätigt und um Beobachtungen zur Fusionslänge und kommissuralen Höhe erweitert. Dies wurde in einer aktuellen Konsensus-Veröffentlichung übernommen²⁹.

2.2 Aortenklappenchirurgie und Behandlung der bikuspiden Aortenklappe

Operationen an der Aortenklappe sind die am häufigsten durchgeführten Operationen im Bereich der Herzklappen³⁰. Als Standardvorgehen bei Aortenklappenvitien hat sich der Klappenersatz mittels mechanischer oder biologischer Prothese etabliert³¹. 1960 führte Harken den ersten mechanischen Aortenklappenersatz durch³². Mechanische Klappen weisen eine lange Haltbarkeit von über 40 Jahren auf und werden überwiegend bei jüngeren Patienten verwendet³³. Es besteht jedoch eine erhöhte Thrombogenität des Materials, weshalb eine lebenslange Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten notwendig ist, die das generelle Blutungsrisiko erhöht und zu Embryopathien führen kann³¹.

Kurz nach dem ersten mechanischen Aortenklappenersatz erfolgte der erste biologische Aortenklappenersatz ebenfalls in den 1960er- Jahren³⁴. Biologische Klappenprothesen benötigen keine dauerhafte Antikoagulation und haben insgesamt ein niedrigeres thrombogenes Profil³². Die Haltbarkeit ist hingegen aufgrund altersabhängiger Degeneration begrenzt, sie werden daher überwiegend bei älteren Patienten verwendet³³.

2.2.1. Aortenklappenrekonstruktion

1958 wurde von Taylor und Kollegen die operative Korrektur einer Aortenklappeninsuffizienz mittels Raffung des dilatierten Aortenannulus durch eine externe Ringnaht beschrieben³⁵. Die Operationen an dieser kleinen Patientenpopulation wurden ohne extrakorporale Zirkulation durchgeführt und der Einfluss dieser Technik war sehr limitiert. Starr, Spencer und Trusler beschrieben die rekonstruktive Korrektur von insuffizienter Aortenklappen mit gleichzeitigem Ventrikelseptumdefekt. Die zumeist durch Taschenprolaps induzierte Aortenklappeninsuffizienz wurde hierbei mittels unterschiedlicher Verfahren zur Prolapsreduktion durch Plikationsnähte korrigiert^{36, 37, 38}. Nachhaltigen Einfluss auf das gängige operative Vorgehen bei Aortenklappeninsuffizienz hatten diese Methoden aufgrund der niedrigen Fallzahlen allerdings nicht.

Aufgrund der zunehmend positiven Erfahrungen im Bereich der Mitralklappenrekonstruktion wurden in den 1980er und 1990er Jahren weitere Techniken zur Aortenklappenrekonstruktion entwickelt. Hierbei wurde zunächst primär die dilatierte Aorta als Ursache der Aortenklappeninsuffizienz adressiert^{39, 40, 41, 42}. Bei tubulärer Dilatation der Aorta ascendens als Ursache einer Aortenklappeninsuffizienz beschrieb Frater den Ersatz der aneurysmatischen Aorta ascendens ab dem Level des sinutubulären Übergangs, wodurch dessen Diameter konsekutiv reduziert und das Vitium korrigiert wurde⁴². Sarsam

und Yacoub⁴¹ sowie David⁴³ entwickelten und publizierten unterschiedliche Verfahren zum klappenerhaltenden Aortenwurzeleratz (Abbildung 2).

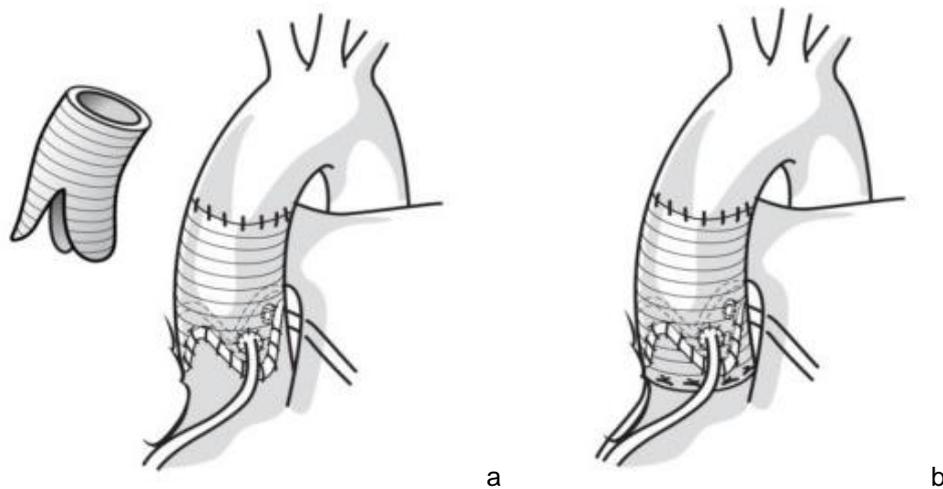


Abbildung 2: Varianten des klappenerhaltenden Aortenwurzeleratzes⁴⁴

a. Remodeling nach Sarsam und Yacoub⁴¹

b. Reimplantation nach David⁴³

Cosgrove beschrieb zu Beginn der 1990er- Jahre die systematische Korrektur von Pathologien der Klappentaschen selbst als Ursache einer Aortenklappeninsuffizienz^{45, 46}. Taschenprolaps wurde mittels Plikation oder triangulärer Resektion korrigiert. Letztere wurde auch bei leichter Verkalkung bzw. Fibrosierung der fusionierten Tasche angewandt. Lag ein Taschendefekt bei Taschenfenestration, Taschenperforation oder nach extensiver Exzision von Verkalkungen vor, wurde ein Perikardpatch zur Defektdeckung verwendet³⁹. Zur Stabilisierung des Aortenannulus bzw. Reduktion einer anulären Dilatation wurde die subkommissurale Plikation³⁵ durchgeführt.

Trotz anfänglich positiver Ergebnisse dieser Techniken bei bikuspidaler Klappenmorphologie zeigte Casselman⁴⁷ mittelfristig nur eine suboptimale Stabilität. Von Moidl und Kollegen wurde anhand deren bisheriger Erfahrung eine möglicherweise unterschätzte und deshalb unkorrigierte aortale Dilatation als potenzielle Ursache einer Re-Insuffizienz postuliert⁴⁸.

Erste standardisierte Schritte unter Kombination der bisherigen Verfahren wurden ab Mitte der 1990er in Homburg durch Professor Schäfers und sein Team gemacht. So konnte 2000 erstmalig die effektive Kombination von Aortenwurzeleratz nach Yacoub⁴⁹ und gleichzeitiger Rekonstruktion der bikuspiden Aortenklappe gezeigt werden⁵⁰. Die exzellente kurzfristige Stabilität ließ sich auch im weiteren Verlauf bestätigen⁵¹.

Ein weiterer wichtiger Schritt zur Standardisierung der Aortenklappenrekonstruktion erfolgte mit der Einführung des Prinzips der effektiven Höhe⁵². Diese Größe beschreibt die Höhendifferenz zwischen dem zentralen Rand der Tasche und deren tiefstem Punkt auf Level des Nadirs. Durch die intraoperative Messung mittels speziellem Instrument (MSS-1, Fehling Instruments, Karlstein; Abbildung 18) konnte somit Taschenprolaps erstmalig objektiviert und entsprechend konsequent korrigiert werden, während dies zuvor nur durch visuelle Analyse erfolgte⁵². Es erfolgte erstmalig die Festlegung von Normwerten der effektiven Höhe.

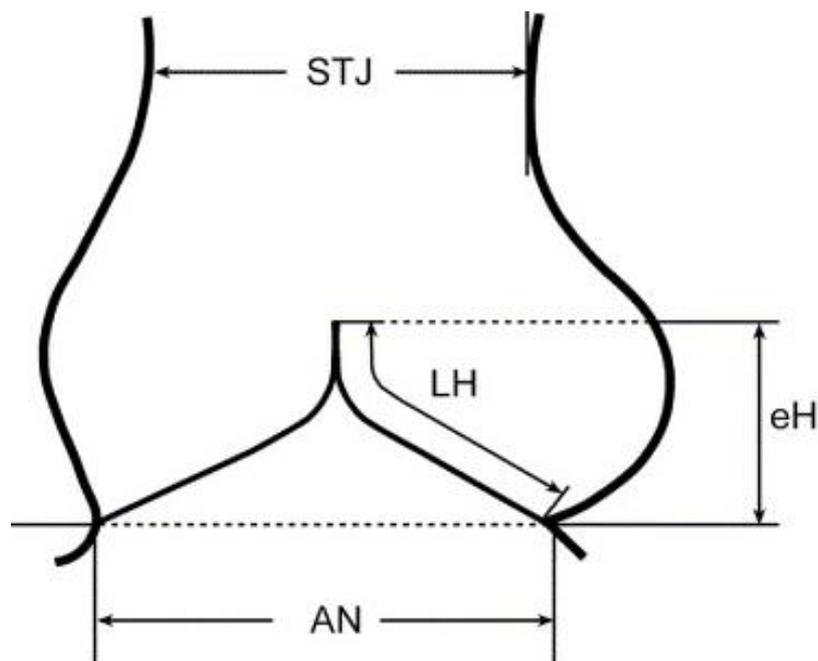


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Aortenwurzel⁵²

STJ = sinotubular junction (sinotubulärer Übergang); eH = effective height (effektive Höhe);

LH = leaflet height (geometrische Höhe); AN = annulus (Anulus)

2011 wurden aus Homburg erste Langzeitergebnisse zur bikuspiden Aortenklappenrekonstruktion publiziert³⁹. Hier wurde nicht nur die Stabilität der verschiedenen operativen Verfahren (isolierte Rekonstruktion, Rekonstruktion kombiniert mit tubulärem Aortenersatz oder Ersatz der Aortenwurzel) untersucht, sondern es wurde insbesondere der Einfluss anatomischer Parameter (kommissurale Orientierung, Diameter des aortalen Anulus) und Taschenpathologien auf die Prognose analysiert. Während eine sehr gute Stabilität nach Aortenwurzelersatz und Ersatz der tubulären Aorta gezeigt wurde, stellte sich für die isolierte Rekonstruktion eine deutlich schlechtere Haltbarkeit dar (Abbildung 4). Als negative Prädiktoren der Rekonstruktionsstabilität wurden anuläre Dilatation, asymmetrische kommissurale Orientierung, subkommissurale Plikation und die Verwendung von Perikardpatches identifiziert.

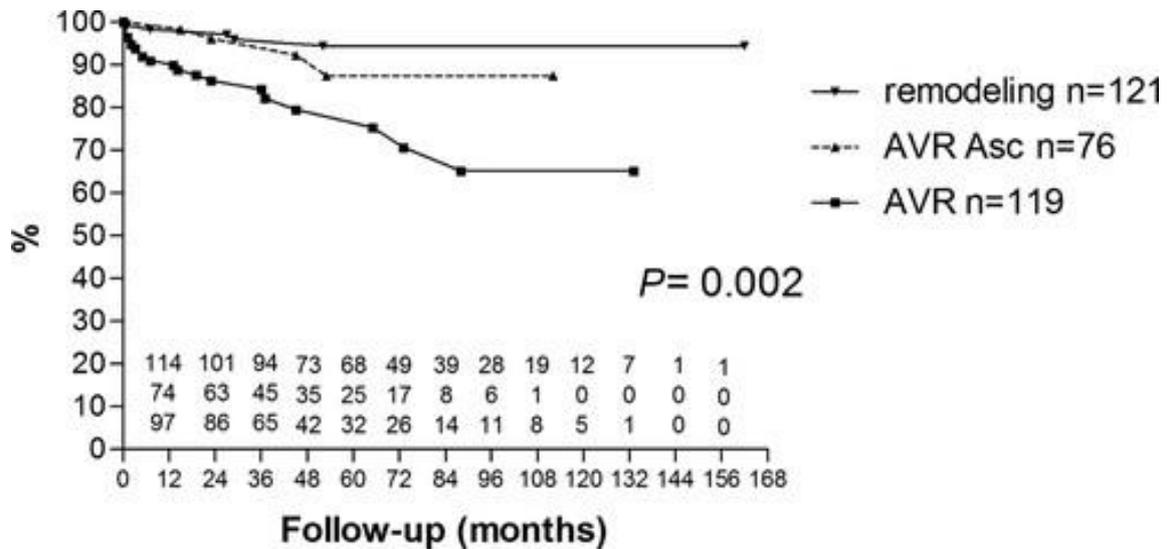


Abbildung 4: Freiheit von Reoperation nach bikuspidaler Aortenklappenrekonstruktion in Abhängigkeit vom Rekonstruktionsverfahren³⁹

AVR = isolierte Rekonstruktion; AVR Asc = Rekonstruktion kombiniert mit tubulärem Aortenersatz; remodeling = Aortenwurzelerersatz nach Yacoub kombiniert mit Aortenklappenrekonstruktion

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden Techniken entwickelt und in die operative Routine integriert, um die beschriebenen negativen anatomischen Prädiktoren zu adressieren bzw. zu korrigieren. Auf Grundlage der von Taylor beschriebenen Technik³⁵ zur Korrektur eines dilatierten basalen Rings wurde eine Naht-Anuloplastie entwickelt⁵³. Im kurz- und mittelfristigen Follow-up konnte dadurch bereits eine deutliche Verbesserung der Stabilität der isolierten bikuspidalen Aortenklappenrekonstruktion gezeigt werden³⁹. Zur Optimierung einer asymmetrischen kommissuralen Orientierung wird seit 2009 die Plikation des fusionierten Sinus⁵⁴ durchgeführt und auch für diese Technik wurde ein positiver Effekt beschrieben⁵³.

3. Fragestellung

In Anbetracht der fortschreitenden Standardisierung galt es nun, die Langzeitprognose der bikuspiden Aortenklappenrekonstruktion, insbesondere unter Berücksichtigung anatomischer und technischer Varianten und deren chirurgischer Korrektur zu analysieren. In der vorliegenden Studie wurden 1024 konsekutive Patienten untersucht, die am Universitätsklinikum des Saarlandes einem rekonstruktiven Eingriff an der bikuspiden Aortenklappe unterzogen wurden. Hierbei sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie ist das Überleben nach bikuspider Aortenklappenrekonstruktion und unterscheidet es sich vom Überleben der Gesamtbevölkerung?
2. Wie stellt sich die Inzidenz einer Reoperation oder erneuten mindestens mittelgradigen Aortenklappeninsuffizienz dar?
3. Was sind positive und negative Prädiktoren für die Rekonstruktionsstabilität?
4. Wie wirken sich die Modifikationen des operativen Prozederes auf die Klappenstabilität aus?

3. Material und Methodik

3.1. Studienpopulation

Im Zeitraum von November 1995 bis Juni 2018 wurden 1024 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe aufgrund einer Aortenklappeninsuffizienz oder eines Aneurysmas der Aorta ascendens mittels klappenerhaltender Verfahren am Universitätsklinikum des Saarlandes operiert.

Präoperativ wurden mittels Echokardiographie (HDI 3000; Advanced Technology Laboratories Vivid e9 oder S70, General Electric) die Klappenmorphologie sowie aortale Dimensionen genau erfasst und dokumentiert. Der Insuffizienzgrad wurde durch farbkodierte Dopplersonographie bestimmt^{55, 56, 57}.

Bei allen Patienten wurden echokardiographische Kontrolluntersuchungen nach 3, 6 und 12 Monaten und anschließend jährlich durchgeführt. Bei 1001 Patienten (97,7%) wurde das Follow-up vollständig erhoben.

3.1.1. Präoperative Parameter

920 Patienten (89,8%) waren männlich, 104 (10,2%) weiblich. Das mittlere Alter betrug 47 Jahre (Spannweite 15–86 Jahre). Bei zwei Patienten lag das Marfan-Syndrom vor, sechs weitere waren bereits an anderen Kliniken an der Aortenklappe voroperiert.

Bei 745 Patienten (71,8%) ergab sich die Operationsindikation durch eine hochgradige Aortenklappeninsuffizienz (s. Tabelle 1), bei 249 (24,3%) durch ein Aneurysma der Aorta ascendens. Weitere primäre Operationsindikationen (2,9%) waren koronare Herzkrankheit (n=10; 1%), Mitralklappeninsuffizienz (n=5; 0,5%) oder chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (n=1; 0,1%). Vierzehn Patienten (1,3%) wurden bei akuter Aortendissektion operiert.

Die präoperative Aortenklappeninsuffizienz rangierte von Grad 0 bis IV, bei 784 Patienten (76,6%) lag eine relevante Insuffizienz (Grad III oder IV) vor.

Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser variierte von 38 bis 86 mm (Mittelwert 61 ± 9 mm), der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser von 22 bis 71 mm (Mittelwert

43±8 mm), der maximale Sinusdurchmesser lag bei 71 mm (Mittelwert 42±8 mm). Bei der Mehrheit der Patienten (n=795, 77,6%) bestand eine Dilatation des Aortenannulus (Mittelwert 30±4 mm).

Bei 873 Patienten (85,3%) lag eine Fusion von rechts- und linkskoronarer Tasche vor, bei 144 (14,1%) von rechter und akoronarer Tasche. Sieben Patienten (0,7%) zeigten eine links- / akoronare Fusion. Die Fusionslänge variierte von minimal (3-4mm) bis komplett (n=771, 75,3%). Eine Fusionslänge von 11mm oder weniger wurde als partielle Fusion definiert.

Wie zu erwarten, variierte auch die kommissurale Orientierung der nichtfusionierten Tasche. 712 Patienten (69,5%) zeigten eine Orientierung von 160 Grad oder mehr, 205 Patienten (20%) eine asymmetrische kommissurale Orientierung von 140 bis 160 Grad sowie 107 Patienten (10,4%) eine sehr asymmetrische Orientierung von unter 140 Grad. Tabelle 2 fasst die präoperativen Parameter zusammen.

Tabelle 1: Operationsindikation

| Operationsindikation | Anzahl (%) n = 1024 |
|--------------------------------------|------------------------|
| Aortenklappeninsuffizienz | 745 (72,8%) |
| Aneurysma der Aorta ascendens | 249 (24,3%) |
| Andere: | 30 (2,9%) |
| Akute Aortendissektion | 14 |
| Koronare Herzkrankheit | 10 |
| Mitralklappeninsuffizienz | 5 |
| CTEPH | 1 |

CTEPH = Chronische Thrombembolische Pulmonale Hypertonie

Tabelle 2: Präoperative Patientenparameter

| Parameter | Anzahl (%) n=1024 |
|--|----------------------|
| Geschlecht | |
| Männlich | 920 (89,8%) |
| Weiblich | 104 (10,2%) |
| Alter | 47±13 |
| Aortenklappeninsuffizienz präoperativ | |
| < III ° | 240 (23,4%) |
| ≥ III ° | 784 (76,6%) |
| Fusion | |
| Rechts/links | 873 (85,3%) |
| Rechts/non | 144 (14,1%) |
| Links/non | 7 (0,7%) |
| LVEDD präoperativ (mm) | 61±9 |
| LVESD präoperativ (mm) | 41±7 |
| Sinusdurchmesser präoperativ (mm) | 42±8 |
| Basaler Ring präoperativ (mm) | 30±4 |

LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVESD = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser

3.2. Operation

Der Thorax wurde durch eine mediane Sternotomie eröffnet und der Patient durch Kanülierung des rechten Vorhofs und der Aorta ascendens an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Nach Abklemmen der Aorta ascendens wurde die Aorta 5 bis 10 Millimeter oberhalb des sinutubulären Übergangs durchtrennt und kardioplegische Lösung in die Koronarostien appliziert. Anschließend wurde die Aortenwurzel durch 3 Haltenähte, jeweils 2 an den vorhandenen Kommissuren und 1 an der rudimentären Kommissur, in Richtung der jeweiligen Kommissur aufgespannt^{52, 58}.

Anhand der zugrundeliegenden aortalen Pathologie wurde das Operationsverfahren definitiv gewählt. Lag eine isolierte Aortenklappeninsuffizienz mit strukturintakter Aortenwurzel vor, so wurde eine isolierte Aortenklappenrekonstruktion durchgeführt (n=438, 42,8%). Bei 180

dieser Patienten (17,5%) wurde zusätzlich ein suprakommissuraler Aortenersatz durchgeführt. Bei dilatierter Aortenwurzel (Sinus 42-45mm) wurde ein klappenerhaltender Aortenwurzelsatz nach Yacoub (n=406, 39,6%) durchgeführt⁴⁹. Bis 2004 wurde zuerst die Korrektur der Taschenpathologien gefolgt vom Aortenersatz durchgeführt, anschließend erfolgte der Aortenersatz vor der Taschenkorrektur^{51, 52}.

Die Entscheidung für oder gegen ein klappenerhaltendes Verfahren wurde letztlich durch die Bestimmung der geometrischen Höhe getroffen⁵⁹ (Abbildung 5). Bei einer geometrischen Höhe $\geq 18\text{mm}$ - 19mm wurde die Rekonstruktion durchgeführt, bei weniger Gewebehöhe entschied man sich zum Klappenersatz^{59, 60}.

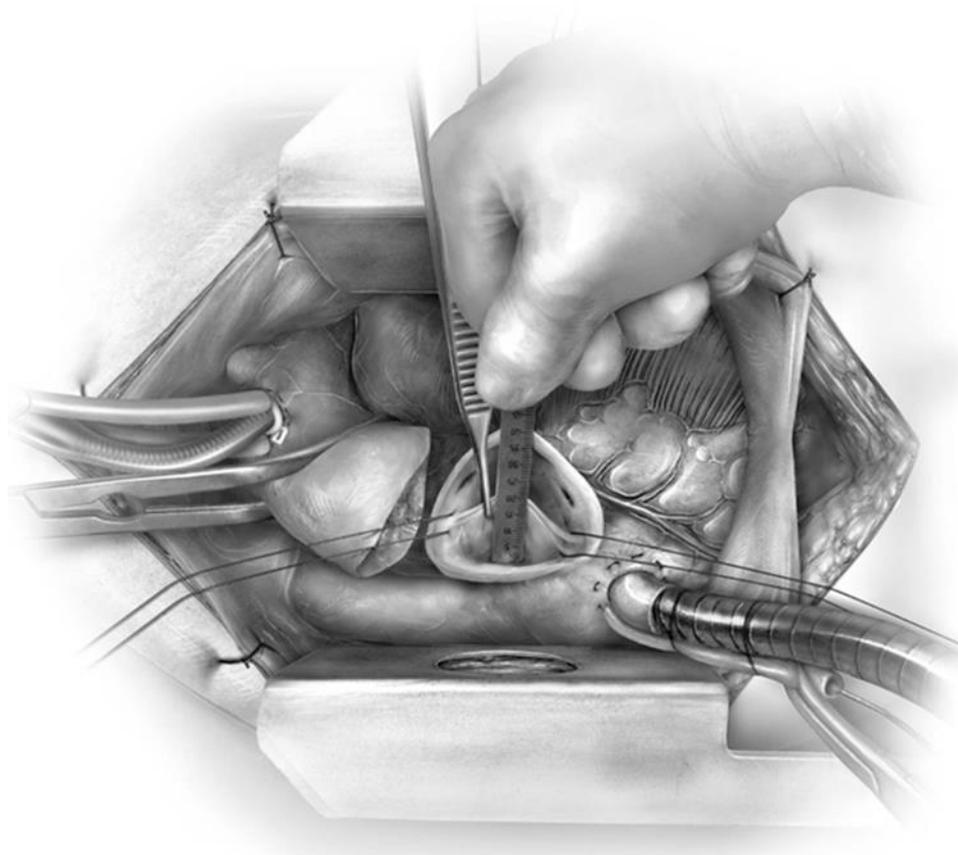


Abbildung 5: Bestimmung der geometrischen Höhe an der nicht-fusionierten Tasche⁶¹

Bei 107 Patienten (10,4%) lag eine minimale Taschenfusion bei sehr asymmetrischer kommissuraler Orientierung ($<140^\circ$) vor und die Klappe wurde analog zu trikuspiden Aortenklappen rekonstruiert⁶².

Von 1995 bis 2004 wurde Taschenprolaps durch visuelle Inspektion eruiert, ab 2004 wurde dies durch die Bestimmung der effektiven Höhe objektiviert⁵². Diese wurde bei bikuspider Rekonstruktion an der nicht-fusionierten Tasche mit einem speziellen Instrument (MSS-1,

Fehling Instruments, Karlstein) bemessen und etwaiger Prolaps (eH<9mm) konsekutiv durch zentrale Taschenplikation korrigiert^{57, 58} (Abbildung 6). Ein Prolaps der fusionierten Tasche wurde anschließend durch direkten Höhenvergleich mit der ggf. korrigierten nicht-fusionierten Tasche erhoben und ebenfalls entsprechend korrigiert⁶³ (Abbildung 7).

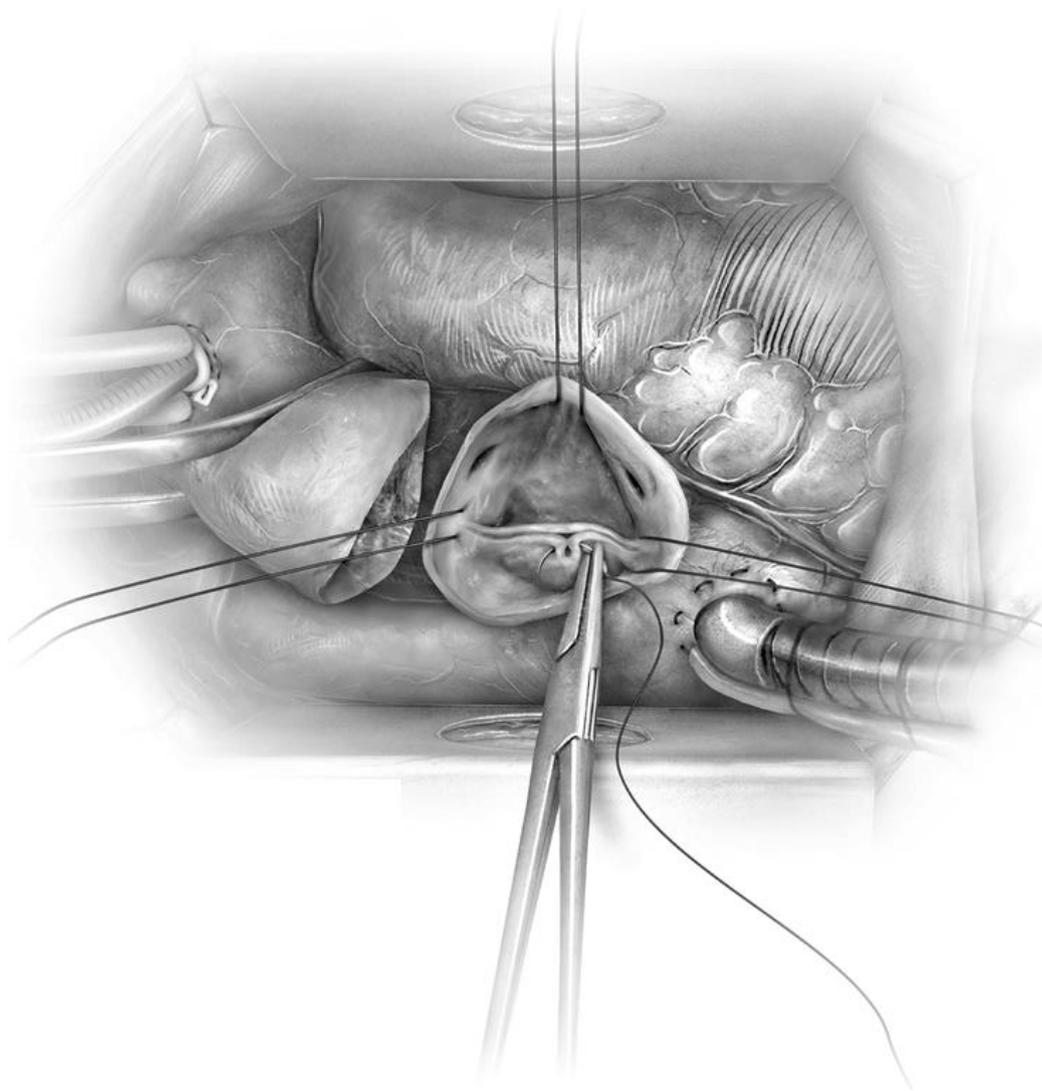


Abbildung 6: Zentrale Plikation der nicht-fusionierten Tasche⁶¹

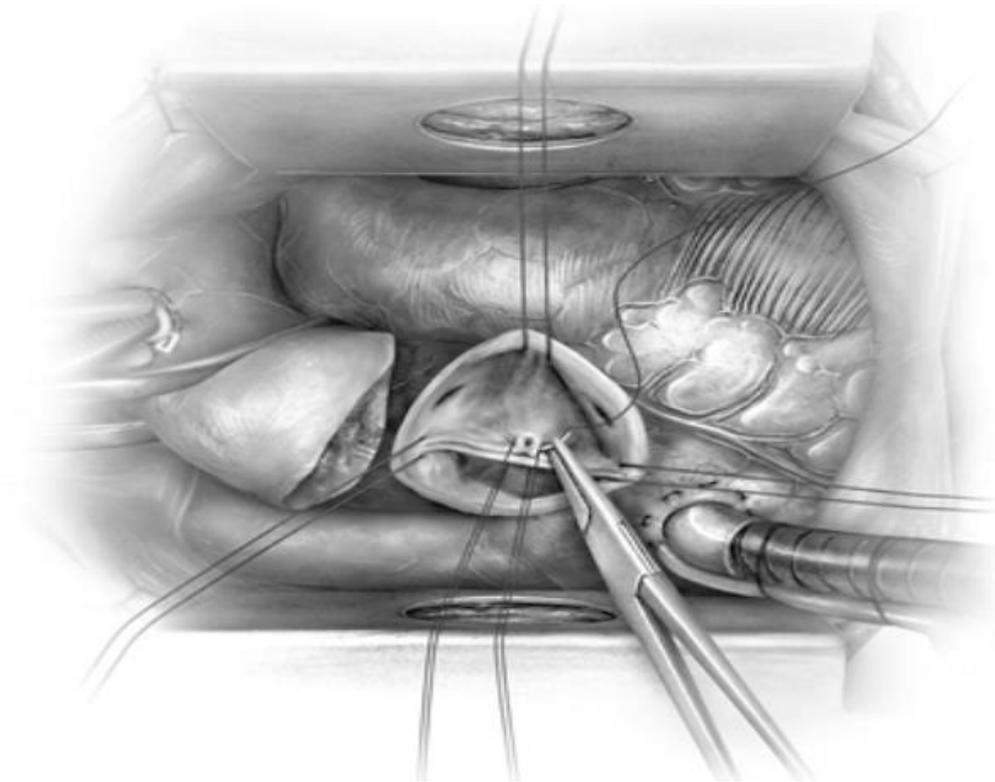


Abbildung 7: Zentrale Plikation der fusionierten Tasche⁶¹

Bei limitierter Fibrose, exzessiver Geweberedundanz oder leichter Verkalkung der fusionierten Klappenanteile wurde eine trianguläre Resektion durchgeführt⁶³ (Abbildung 8). Hierbei wurde der defekte Klappenanteil exzidiert und die übrigen Taschenanteile durch Prolennähte adaptiert⁵⁸.

An der fusionierten Tasche wurden insgesamt 917 Korrekturen durchgeführt, bei 593 (64,7%) mittels zentraler Plikation und bei weiteren 210 durch trianguläre Resektionen (22,9%). An der nicht-fusionierten Tasche wurden insgesamt 546 Interventionen durchgeführt (59,9%).

Ein partieller Taschenersatz mit in Glutaraldehyd vorbehandeltem Perikard wurde bei zentralem Taschendefekt, Retraktion, Perforationen oder Fenestrationsen bei 138 Patienten (13,5%) durchgeführt.

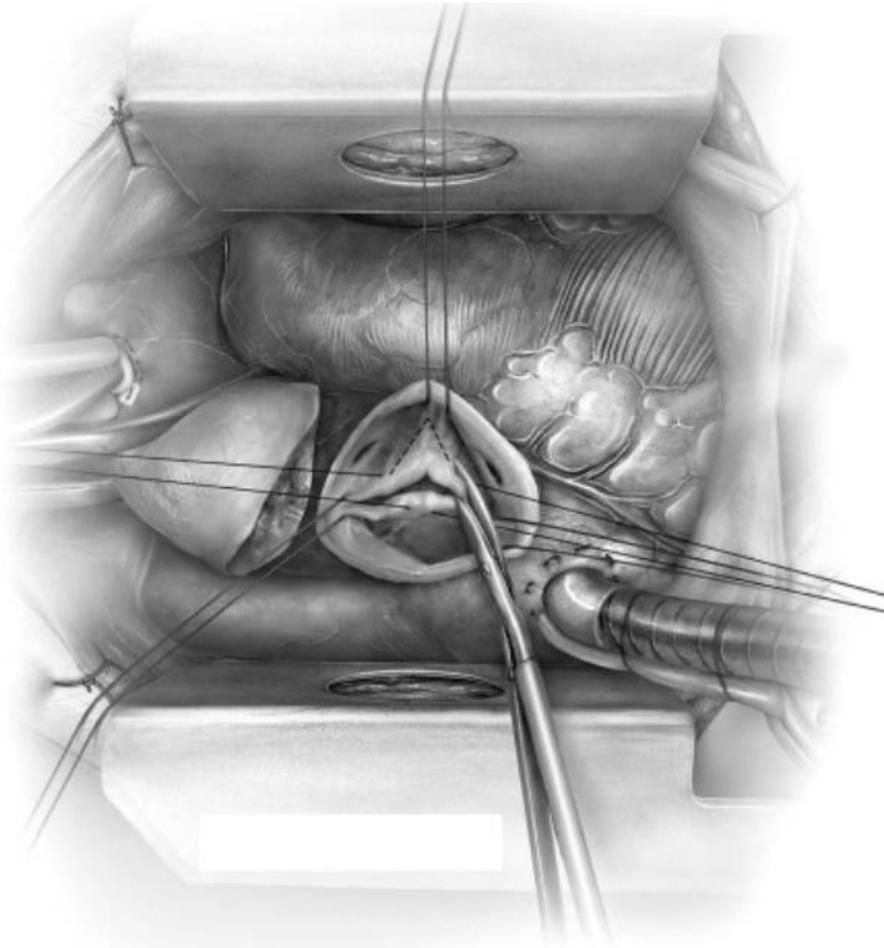


Abbildung 8: Trianguläre Resektion der fusionierten Tasche⁶¹

Anuläre Dilatation wurde initial mittels subkommissuraler Plikation korrigiert³⁹ (n=107, 10,4%), ab 2009 mittels Naht-Annuloplastie um den basalen Ring (n=591, 57,7%)⁶⁴ (Abbildung 9).

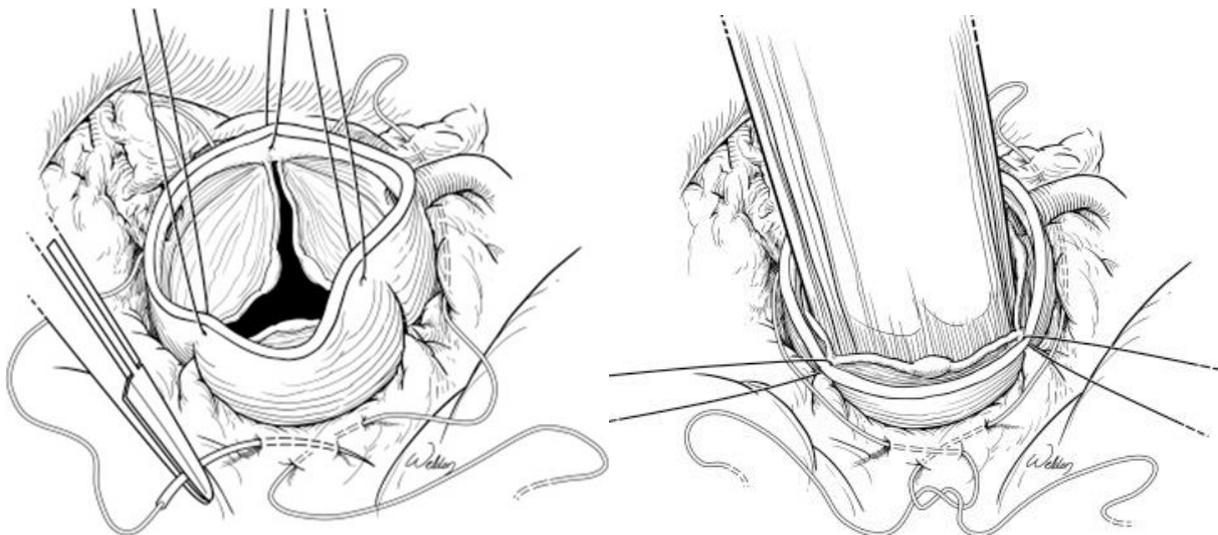


Abbildung 9: Naht-Annuloplastie nach Schäfers⁶⁴

Suboptimale, d. h. asymmetrische kommissurale Orientierung (140-155°), wurde ab 2009 bei isolierter Aortenklappenrekonstruktion durch Plikation des fusionierten Sinus korrigiert (n=138, 13,5%; Abbildung 10)^{54, 64}. Im Falle eines Aortenwurzeleratzes wurde die kommissurale Orientierung seit 2009 durch die Insertion einer symmetrisch zurecht geschnittenen Gefäßprothese optimiert.

Die konsequente Korrektur von anulärer Dilatation und kommissuraler Orientierung durch die erwähnten Techniken wird im weiteren Verlauf als anatomisches Rekonstruktionskonzept bezeichnet.

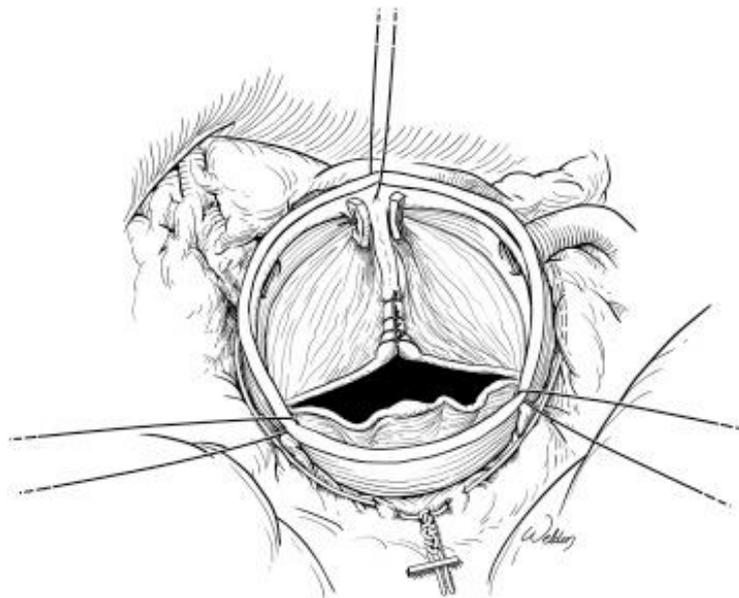


Abbildung 10: Sinusplikation zur Optimierung der kommissuralen Orientierung⁵⁴

Bei zusätzlichem Ersatz der tubulären Aorta ascendens wurde zunächst eine Dacronprothese mit der Aortenwurzel anastomosiert^{51, 59, 60}. Anschließend erfolgte die bereits beschriebene Taschenrekonstruktion mit abschließender Anastomosierung von Dacronprothese und distaler Aorta ascendens.

Begann die aneurysmatische Dilatation bereits in der Aortenwurzel, entschloss man sich zum klappenerhaltenen Aortenwurzeleratz nach Yacoub mit zusätzlicher Aortenklappenrekonstruktion^{39, 49}. Nach vorsichtiger Präparation der Aortenwurzel wurden die Sinus bis kurz vor die Insertionslinie der Ansatzflächen der Taschenklappen Klappentaschen reseziert (Abbildung 11).

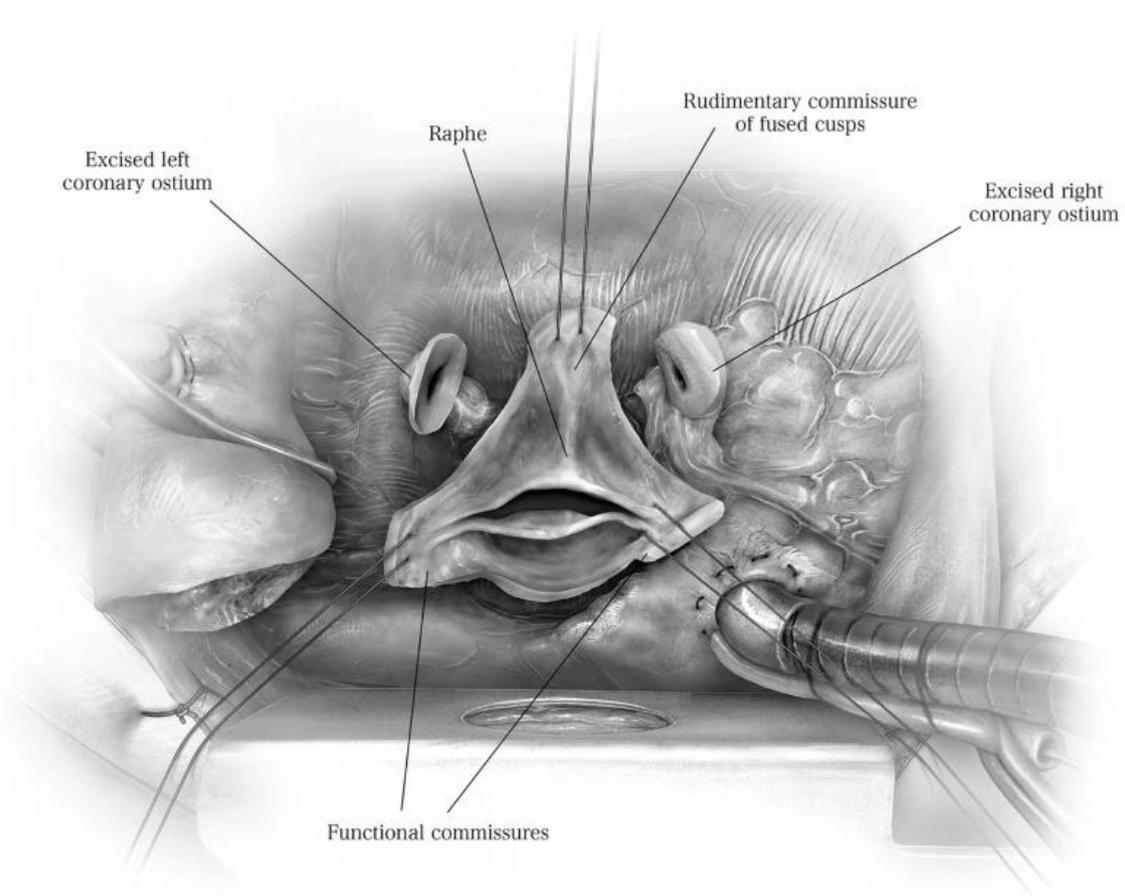


Abbildung 11: Aortenwurzel mit exzidierten Sinus und Koronararterien⁶¹

Eine Dacronprothese wurde entsprechend der Klappenmorphologie in zwei Lefzen bei bikuspidaler Rekonstruktion bzw. drei Lefzen bei trikuspid-ähnlicher Rekonstruktion zurechtgeschnitten (Abbildung 12). In den Jahren bis 2009 wurde zunächst die kommissurale Orientierung beibehalten, ab 2009 wurden zwei symmetrische Lefzen erstellt.

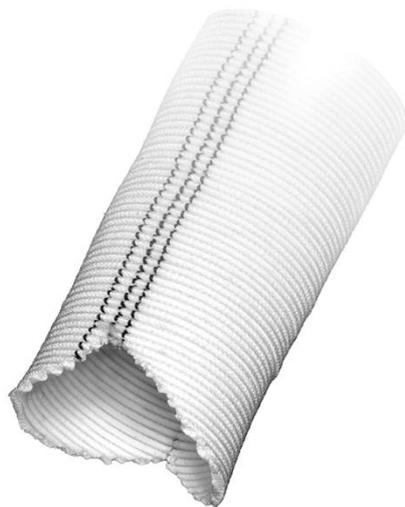


Abbildung 12: Symmetrisch zurechtgeschnittene Dacronprothese bei Remodeling der Aortenwurzel⁶¹

Anschließend wurde die Prothese entlang der Tascheninsertionslinien in die resezierte Aortenwurzel eingenäht⁵⁸. Die Dacronprothese wurde 1-2cm oberhalb der Kommissuren durchtrennt und die Aortenklappe auf ihre Konfiguration überprüft. Es folgte die Taschenrekonstruktion, wie bereits bei der isolierten Aortenklappenrekonstruktion beschrieben (Abbildung 13).

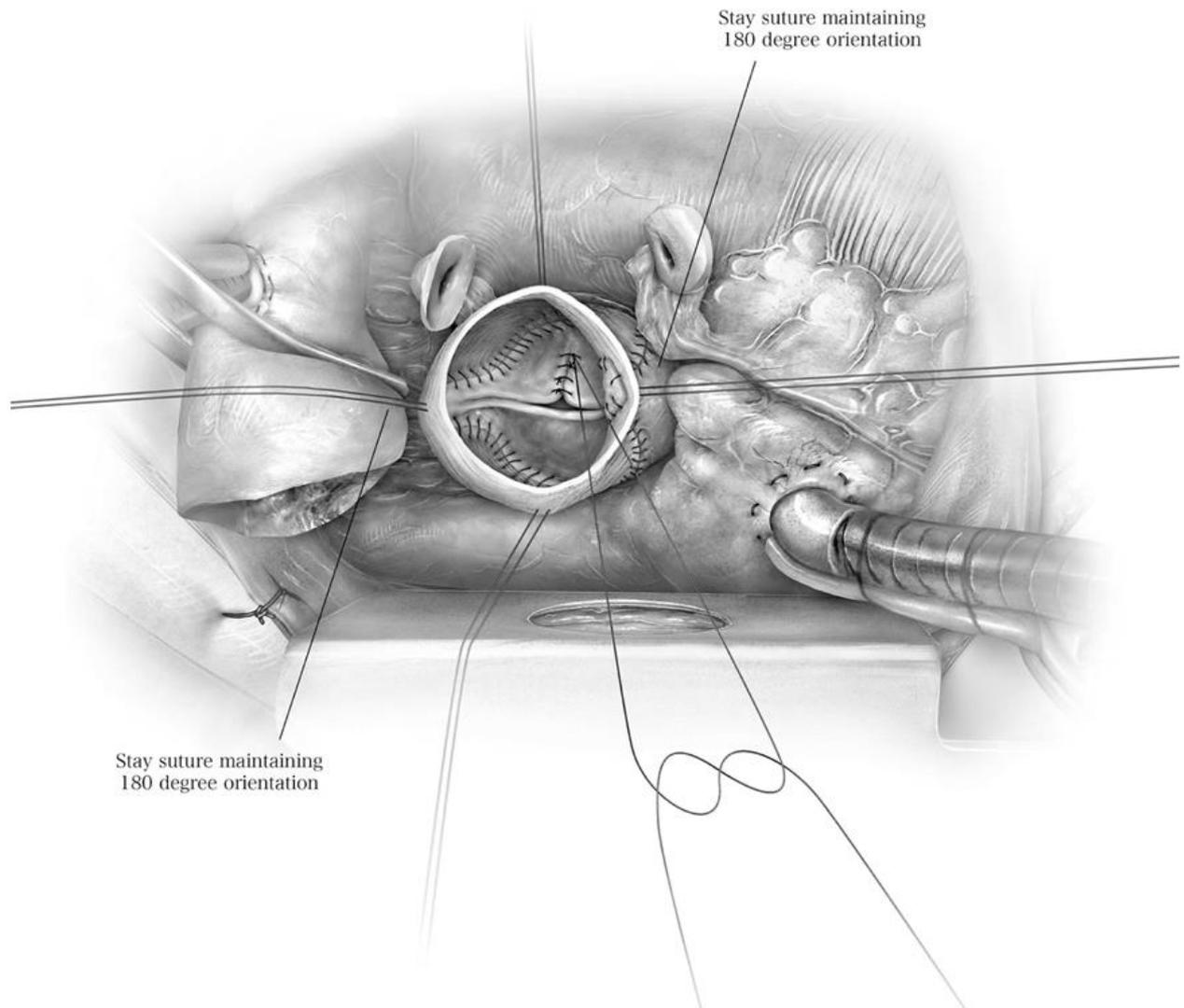


Abbildung 13: Prolapskorrektur nach Remodeling der Aortenwurzel⁶¹

Zusätzlich zur Klappenrekonstruktion wurden verschiedene kardiale Zusatzprozeduren durchgeführt (Tabelle 4).

Tabelle 3: Perioperative Charakteristika

| | |
|--|-------------|
| Operationsverfahren | Anzahl (%) |
| Klappenerhaltender Aortenwurzelersatz | 406 (39.6%) |
| Isolierte Aortenklappenrekonstruktion | 438 (42.8%) |
| Supravalvulärer Aortenersatz | 180 (17.6%) |
| Bicuspide Klappenrekonstruktion | 917 (89.6%) |
| Fusionierte Klappe | |
| -Zentrale Plikation | 593 (64.7%) |
| -Trianguläre Resektion | 210 (22.9%) |
| Intervention nicht-fusionierte Klappe | 546 (59.5%) |
| Perikardpatch | 138 (13,5%) |
| Trikuspid-ähnliche Rekonstruktion | 107 (10.4%) |
| Ringannuloplastie | 591 (57.7%) |
| Sinusplikation | 138 (13.5%) |
| Extrakorporale Zirkulationszeit (min) | 70±30 |
| Aortenklemmzeit (min) | 49±22 |

Tabelle 4: Zusatzeingriffe

| | |
|----------------------------------|--------|
| Eingriff | Anzahl |
| Partieller Bogenersatz | 122 |
| Kompletter Bogenersatz | 4 |
| Mitralklappenrekonstruktion | 32 |
| Trikuspidalklappenrekonstruktion | 12 |
| Vorhofablation | 44 |
| Koronararterieller Bypass | 50 |
| PFO-Verschluss | 13 |
| ASD-Verschluss | 3 |
| VSD-Verschluss | 2 |
| Septale Myektomie | 6 |
| PTE | 1 |
| PDA | 1 |

PFO= Persistierendes Foramen ovale, ASD = Atriumseptumdefekt, VSD= Ventrikelseptumdefekt, PTE= Pulmonale Thrombendarteriektomie, PDA= Persistierender Duktus arteriosus (Botalli)

3.3. Statistische Analysen

Die Stichproben wurden als absolute und relative Häufigkeiten bei kategorischen Variablen, Mittelwert \pm Standardabweichung für annähernd normal verteilte Variablen und Median für nicht normalverteilte Variablen abgebildet.

Quantitative Merkmale wurden mittels Chi-Quadrat-Test und qualitative Parameter mittels t-Test verglichen (IBM SPSS Statistics V22).

Die kumulative Häufigkeit für Reoperation und Freiheit und $AI \geq 2$ sowie deren Assoziation mit prä- und intraoperativen Charakteristika unter Berücksichtigung der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses wurden der Mortalität gegenübergestellt⁶⁵.

Univariable Analysen wurden bzgl. Geschlecht, primärer Operationsindikation (Aneurysma vs AI), operativ zu versorgender Komorbiditäten, präoperativ schwerer AI, intraoperativ gemessener effektiver Höhe, Wurzelersatz, Annuloplastie, Perikardpatch, kommissuraler Orientierung (trikuspid-ähnlich, asymmetrisch ohne Korrektur, asymmetrisch mit Korrektur vs. symmetrisch), Fusionsmuster (rechts/akoronar vs. rechts/linkskoronar), Fusionslänge (komplett vs. partiell) und subkommissuraler Plikation durchgeführt.

Statistisch signifikante, univariable Fine-Gray-Analysen ($p < 0,01$) wurden zur Anpassung von statistischen Kovariaten mit einer Abweichung von mehr als 10% des zu erwartenden Ergebnisses durchgeführt. Bei multivariablen Fine-Gray-Analysen wurde die proportional unterverteilte Hazard Assumption anhand des Schönfeldschen Residuums abgeschätzt⁶⁶. Das Gesamtüberleben wurde ähnlich, mittels proportionaler Risikoanalyse, berechnet.

Zur Visualisierung wurde das Überleben einer alters- und geschlechtsähnlichen Stichprobe aus der deutschen Gesamtbevölkerung anhand des von Finkelstein und Kollegen veröffentlichten Verfahrens sowie der Überlebenstabellen vom Statistischen Bundesamt berechnet und verglichen⁶⁷.

Das Signifikanzniveau wurde bei 5% festgelegt, wobei doppelseitige p-Werte aufgrund des explorativen Charakters der Studie nicht in die multiplen Vergleiche miteinbezogen wurden. Alle Analysen wurden mit dem Programm `cmprsk`, `stats` and `survival` packages in R Version 3.5.1 durchgeführt.

4. Ergebnisse

Die extrakorporale Zirkulationszeit variierte zwischen 22 und 257 min (70 ± 30 min), die Aortenabklemmzeit zwischen 11 und 190 min (49 ± 224 min). 22 Patienten (2,1%) wurden bei Nachblutung rethorakotomiert.

Die postoperativen transvalvulären Gradienten waren bei nicht korrigierter asymmetrischer kommissuraler Orientierung signifikant höher als bei modifizierter Asymmetrie (mittlerer Gradient $p=0,02$, maximaler Gradient $p=0,01$). Bei Entlassung betrug LVEDD und LVESD 54 ± 7 mm und 41 ± 7 und waren damit signifikant geringer als präoperativ ($p < 0,001$).

4.1. Überleben

Vier Patienten (0,4%) verstarben perioperativ aufgrund von septischem Multiorganversagen ($n=1$), heparininduzierter Thrombozytopenie Typ II ($n=1$), Subarachnoidalblutung ($n=1$) und ventrikulärer Tachykardie ($n=1$). Zusätzlich verstarben 40 Patienten während des weiteren Beobachtungszeitraums. Das Überleben nach 15 Jahren betrug 82,1% und war damit dem der Gesamtbevölkerung sehr ähnlich (Abbildung 14).

Das 10-Jahres-Überleben war bei Patienten nach anatomischer Rekonstruktion signifikant höher als bei Patienten, die vor 2009 operiert wurden (98,7% vs. 87,6%, $p < 0,001$; Abbildung 15). Zudem zeigte sich ein signifikant besseres 10-Jahres-Überleben bei Patienten ohne kardiale Komorbiditäten (92,9% vs. 84,3% $p=0,02$) und nach Naht-Annuloplastie (98,7% vs. 88,7%, $p=0,001$).

Signifikant geringeres Überleben nach 10 Jahren zeigte sich nach Verwendung eines Perikardpatches (80,6% vs. 93,3% $p < 0,001$), bei Patienten mit Taschenverkalkung (86,9% vs. 92,2% $p=0,03$) und nach nicht modifizierter asymmetrischer Rekonstruktion verglichen mit allen anderen kommissuralen Orientierungen (55,6%, $p < 0,01$).

Nach Eliminierung von Störvariablen verblieb die Verwendung eines Perikardpatches als stärkster Prädiktor erhöhter Sterblichkeit (HR = 2,95; 95%KI: 1,43-6,11; $p=0,003$).

Präoperativer LVEDD (HR=0,97; 95%KI: 0,93-1,00; $p = 0,08$) und LVESD (HR=0,99; 95%KI: 0,95-1,04; $p=0,74$) zeigten keinen Einfluss auf das Überleben.

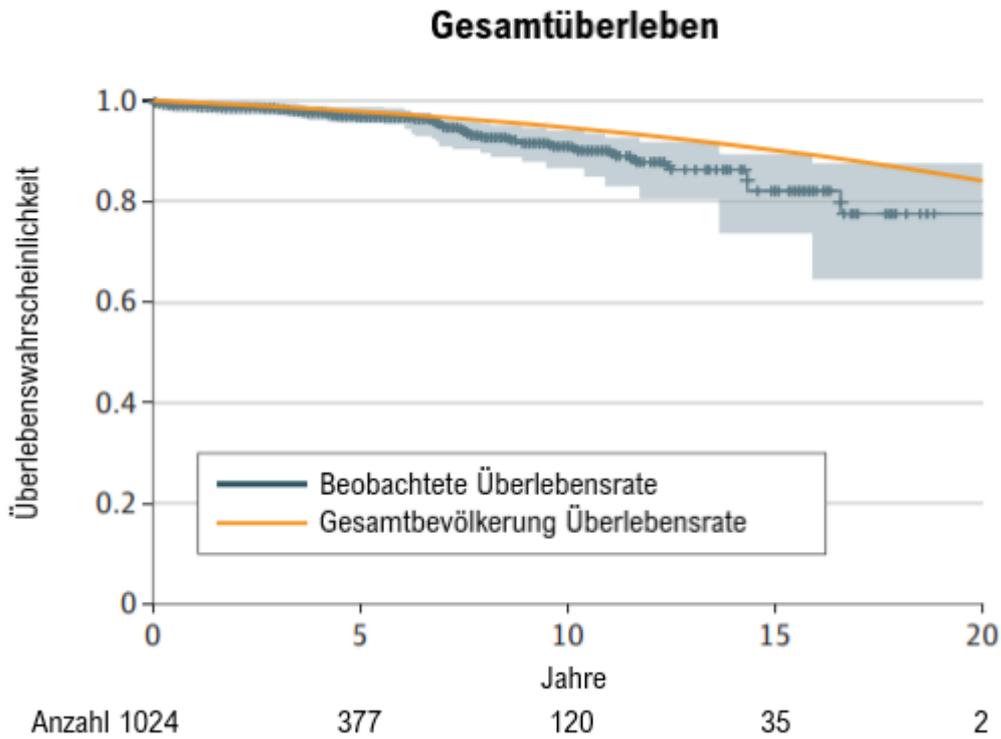


Abbildung 14: Gesamtüberleben der Studiengruppe verglichen mit der Gesamtbevölkerung

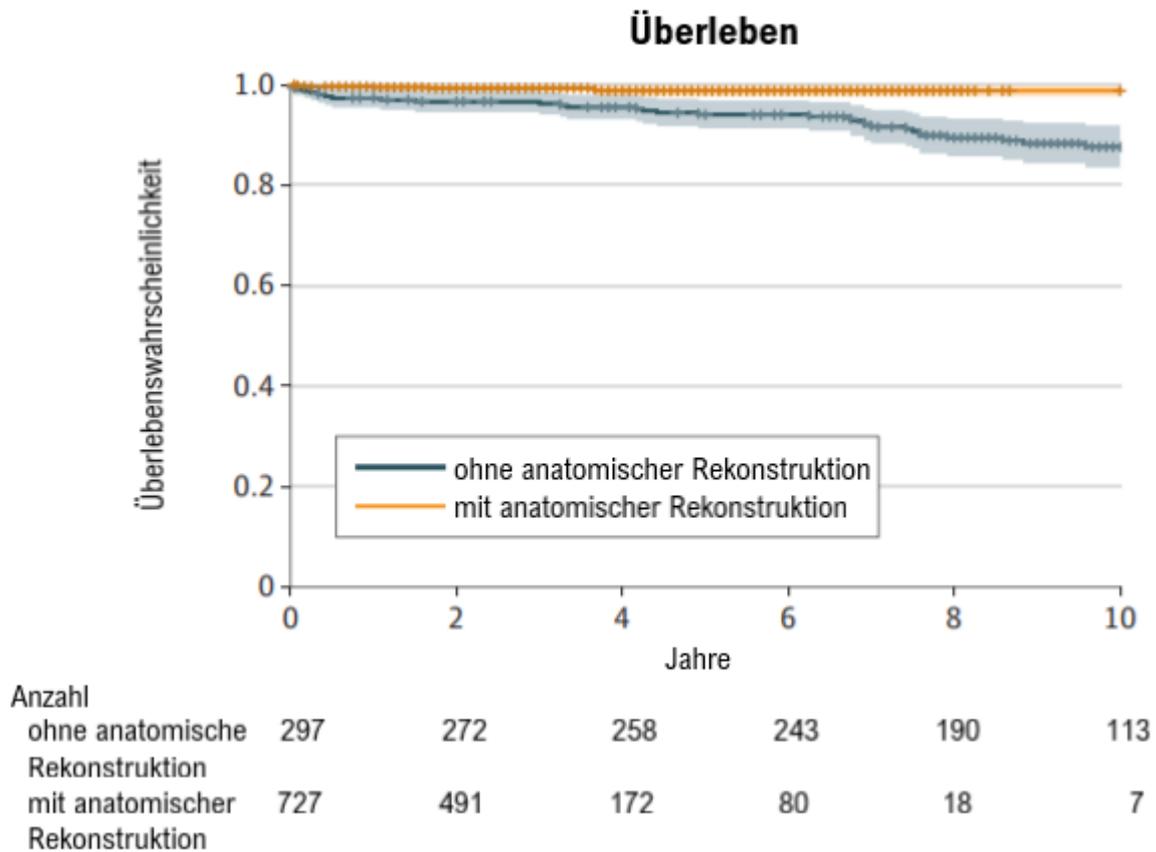


Abbildung 15: Überlebensrate in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen (mit vs. ohne anatomische Rekonstruktion; $p < 0,01$)

4.2. Reoperation

Insgesamt wurden 101 Patienten an der Aortenklappe reoperiert, 32 Patienten erhielten eine Re-Rekonstruktion. Von diesen 101 Patienten waren 72 Patienten ohne anatomisches Rekonstruktionskonzept operiert worden. Die Inzidenz einer Reoperation betrug nach 10 Jahren 19,8% (95%KI: 15,0%-24,4%) und nach 15 Jahren 30,7% (95%KI: 22,7%-38,7%).

Die kumulative 10-Jahres-Inzidenz einer Reoperation war nach anatomischer Rekonstruktion signifikant geringer als bei Patienten, die vor 2009 operiert wurden (8,8% vs. 24,6%, $p < 0,001$) (Abbildung 16). Reoperationen im Zusammenhang mit der Naht-Annuloplastie wurden bei 9 von 591 Patienten (1,5%), notwendig. Gründe hierfür waren ein Ventrikelseptumdefekt durch Ruptur des Septum membranaceum ($n=5$) oder Stenosierung des Ramus circumflexus ($n=4$) mit konsekutiver Ischämie der Lateralwand. Zwei Patienten zeigten postoperativ einen AV-Block III° und erhielten einen permanenten Herzschrittmacher. Diese Komplikationen traten insbesondere in der Anfangsphase auf, bei den letzten 350 Patienten mit Nahtannuloplastie kam es nicht zu derartigen Entitäten.

Vor Einführung des anatomischen Rekonstruktionskonzepts, war die 10-Jahres-Inzidenz einer Reoperation nach Aortenwurzelersatz signifikant niedriger verglichen mit der isolierten Rekonstruktion (35,0% vs. 10,2%, $p < 0,001$). Nach Einführung des anatomischen Rekonstruktionskonzeptes zeigte sich kein signifikanter Unterschied mehr.

Nach Addition einer Naht-Annuloplastie bei isolierter Rekonstruktion war die 10-Jahres-Inzidenz einer Reoperation signifikant niedriger als ohne Naht-Annuloplastie (5,9% vs. 22,4%, $p=0,01$). Bei Patienten nach Aortenwurzelersatz zeigte sich hingegen kein signifikanter Effekt durch Verwendung einer Naht-Annuloplastie (5,8% vs. 9,6%, $p=0,5$).

Die Verwendung eines Perikardpatches war hoch signifikant mit einer erhöhten Reoperationsinzidenz nach 10 Jahren assoziiert (55,0% vs 11,0%, $p < 0,001$; Abbildung 17).

Ebenfalls erhöhte Reoperationsinzidenzen zeigten sich bei Taschenverkalkung (15 Jahre: 43,7% vs. 26,2%, $p < 0,001$), nach subkommissuraler Plikation (15 Jahren 38,4% vs. 27,7%, $p=0,01$) und bei nicht modifizierter asymmetrischer kommissuraler Orientierung im Vergleich mit symmetrischer Orientierung (10 Jahre: 47,1% vs. 18,6%, $p < 0,001$).

In der multivariaten Analyse zeigten sich starke Assoziationen mit einer Reoperation bei Taschenverkalkung (SHR [95%KI]: 1,78 [1,14; 2,77]; $p=0,01$), Verwendung eines

Perikardpatches (SHR [95%KI]: 5,25 [3,52; 7,82]; $p < 0,001$) und asymmetrischer kommissuraler Orientierung (SHR [95%KI]: 1,95 [1,02; 3,72]; $p = 0,04$, Tabelle 5).

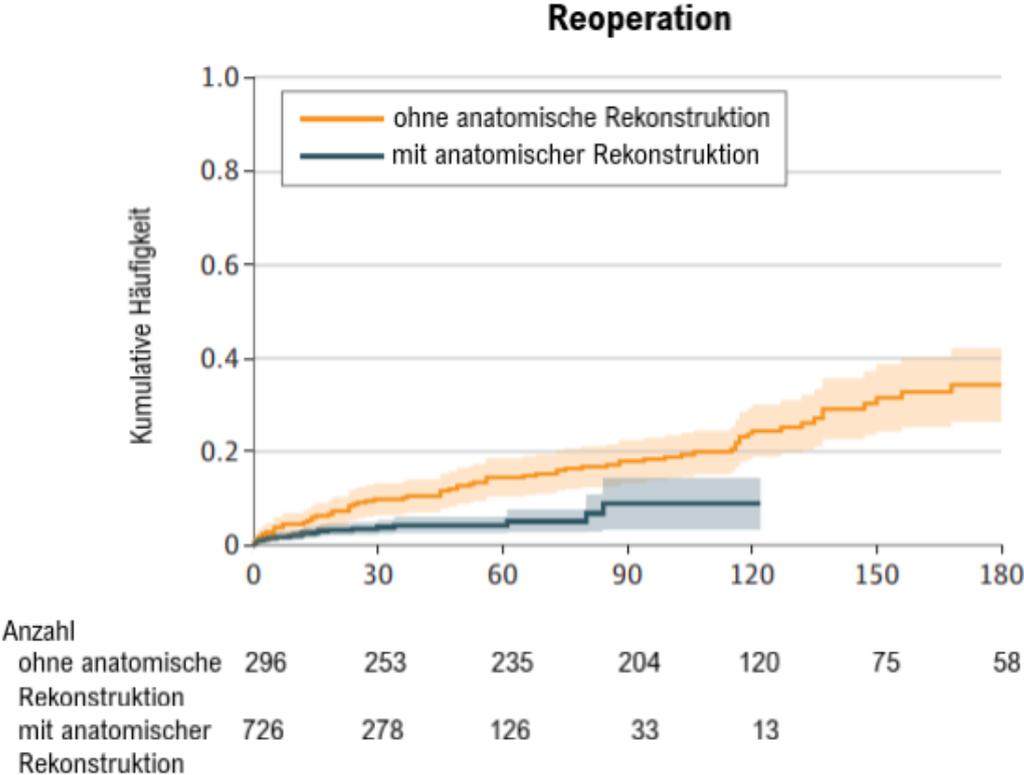
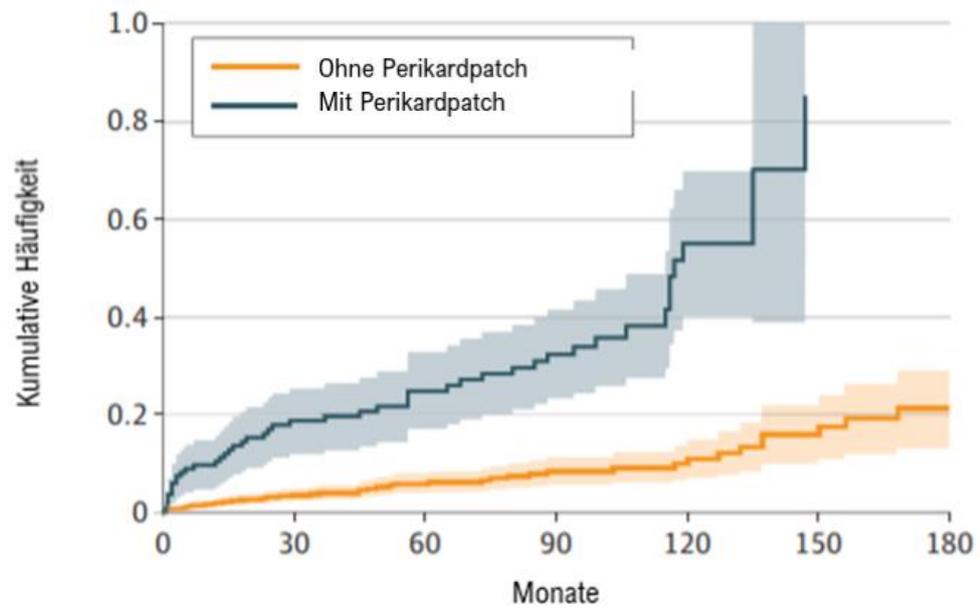


Abbildung 16: Reoperationsrate in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen (mit vs. ohne anatomische Rekonstruktion ($p < 0,001$))

Reoperation



Anzahl

| | | | | | | | |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Ohne Perikardpatch | 884 | 437 | 293 | 187 | 112 | 69 | 52 |
| Mit Perikardpatch | 138 | 94 | 68 | 50 | 21 | 12 | |

Abbildung 17: Reoperationsrate in Abhängigkeit von der Verwendung eines Perikardpatches
($p < 0,001$)

Tabelle 5: Assoziation mit Zeit zur Reoperation anhand des Fine-Gray Modells

| Charakteristika | Vormodell | | Angepasstes Modell | |
|---|--------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|
| | SHR [KI] | P | SHR [KI] | P |
| Ringannuloplastie ¹ | 0,52 [0,32; 0,86] | 0,01 | 0,67 [0,37; 1,19] | 0,17 |
| Kommissurale Orientierung | | | | |
| - Trikuspid-ähnlich vs symmetrisch ² | 0,93 [0,43; 2,03] | 0,86 | 0,74 [0,34; 1,63] | 0,45 |
| - Asymmetrisch ohne Modifikation vs. symmetrisch² | 3,87 [2,09;7,17] | <0,001 | 1,95 [1,02; 3,72] | 0,04 |
| - Modifiziert asymmetrisch vs. symmetrisch ² | 0,79 [0,37; 1,66] | 0,53 | 0,99 [0,46; 2,17] | 0,97 |
| Klappenverkalkung³ | 2,44 [1,63; 3,64] | < 0,001 | 1,78 [1,14; 2,77] | 0,01 |
| Perikardpatch⁴ | 5,25 [3,52; 7,82] | < 0,001 | 5,25 [3,52; 7,82] | < 0,001 |
| Remodeling ⁵ | 0,47 [0,31; 0,72] | 0,001 | 0,71 [0,45; 1,15] | 0,16 |
| - 1995-2008 | 0,30 [0,17; 0,57] | < 0,001 | | |
| - 2008-2016 | 1,22 [0,59; 2,53] | 0,59 | | |
| - Ringannuloplastie | 1,32 [0,60; 2,90] | 0,5 | | |
| Subkommissurale Plikation | 1,84 [1,18; 2,88] | 0,007 | 1,11 [0,67; 1,84] | 0,70 |

SHR = Unterverteilte Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall;

¹ Adjustiert für das chronologische Alter, Taschenverkalkung, kommissurale Orientierung, effektive Höhe, Perikardpatch, Operationsindikation, subkommissurale Plikation

² Adjustiert für Perikardpatch, primäre Operationsindikation, Wurzelersatz

³ Adjustiert für chronologisches Alter, Perikardpatch und primäre Operationsindikation

⁴ Keine weitere Adjustierung

⁵ Adjustiert für Perikardpatch, primäre Operationsindikation, subkommissurale Plikation, kommissurale Orientierung

4.3. Aortenklappeninsuffizienz und Stenose

Die kumulative Inzidenz einer erneuten mindestens moderaten (\geq II) Aortenklappeninsuffizienz betrug 24,6% (95% KI, 19,8%-29,4%) nach 10 Jahren und 30,8% (95% KI, 23,8%-37,8%) nach 15 Jahren.

Eine präoperativ hochgradige Aortenklappeninsuffizienz war im univariaten Fine-Gray-Modell mit dem Auftreten einer erneuten Insuffizienz \geq II assoziiert (SHR [95%KI]: 1,96 [1,25; 3,06], $p=0,003$),

Patienten nach Aortenwurzelersatz, die präoperativ ein Aortenaneurysma ohne relevante Aortenklappeninsuffizienz aufwiesen, zeigten eine kumulative Inzidenz nach 10 (und 15) Jahren von 8,9% (13,0%) für das Auftreten einer erneuten relevanten Aortenklappeninsuffizienz. Bestand bei dieser Patientenpopulation hingegen präoperativ eine relevante Aortenklappeninsuffizienz, ergab sich eine kumulative Inzidenz nach 10 und 15 Jahren von 24,6% bzw. 32,7%. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p<0,001$).

Aortenwurzelersatz vor 2009 zeigte eine positive Assoziation mit dem Auftreten einer erneuten Aortenklappeninsuffizienz \geq II (SHR [95%KI]: 0,46 [0,28; 0,76], $p=0,003$). Ab 2009 konnte dieser Zusammenhang nicht mehr aufgezeigt werden ($p=0,528$).

Im multivariaten Modell zeigten sich starke Assoziationen mit einer erneuten Aortenklappeninsuffizienz \geq II nach Verwendung eines Perikardpatches (SHR [95%KI]: 1,88 [1,25; 3,06], $p=0,003$), bei präoperativ schwerer Aortenklappeninsuffizienz (SHR [95%KI]: 1,95 [1,17; 3,02]; $p=0,009$) und bei Taschenverkalkung (SHR [95%KI]: 1,68 [1,10; 2,57]; $p=0,02$). Für die primäre Operationsindikation Aortenaneurysma (SHR [95%KI]: 0,37 [0,23; 0,62]; $p<0,001$) bestand hingegen eine signifikant geringere Assoziation.

Die kumulative Inzidenz einer schweren Aortenklappenstenose betrug 4,2% nach 10 Jahren und 10,6% nach 15 Jahren. Sie war signifikant höher bei Patienten, die zum Operationszeitpunkt Taschenverkalkungen aufwiesen, verglichen mit Patienten ohne Taschenverkalkungen (15,2% vs. 8,8% nach 15 Jahren; $p=0,02$).

5. Diskussion

5.1 Historie der bikuspiden Aortenklappenrekonstruktion

Nach ersten rekonstruktiven Ansätzen bei Aortenklappeninsuffizienz in den 50er-, 60er- und 70er- Jahren des 20. Jahrhunderts^{35, 36, 37, 38} wurden klappenerhaltende Prozeduren mit breiter Anwendung in den 1980er- und 1990er- Jahren entwickelt und publiziert. Frater⁴², Yacoub⁴¹ und David⁴³ beschrieben derartige Techniken bei primär aortaler Pathologie, erste Rekonstruktionstechniken bei primärer Pathologie der Aortenklappe wurden von Cosgrove und Kollegen postuliert^{45, 46}.

Bei tubulärer Dilatation der Aorta ascendens und konsekutiver Aortenklappeninsuffizienz beschrieben Frater und Kollegen die erfolgreiche simultane Korrektur beider Pathologien durch den Ersatz des aneurysmatischen Teils der Aorta ab dem sinutubulären Übergang⁴². Zum klappenerhaltenden Aortenwurzelersatz existieren zwei etablierte Techniken. Die Operation nach David⁴³, die sog. Reimplantation (Abbildung 2b), wurde 1992 erstmals publiziert und gilt als weit verbreitete und weltweit durchgeführte Technik. Dabei werden nach tiefreichender Präparation der Aortenwurzel eine Gefäßprothese auf dem Level des aortalen Anulus anastomosiert und die native Aortenklappe darin reimplantiert⁶⁸. Sowohl mittel- als auch langfristig konnte eine sehr gute Stabilität sowie eine niedrige Inzidenz an klappenassoziierten Komplikationen gezeigt werden, nicht zuletzt bei bikuspiden Klappenanlage^{68, 69}.

Beim Verfahren nach Yacoub⁴¹, dem Remodeling der Aortenwurzel, wird die Gefäßprothese entsprechend der Sinus valsalvae zurechtgeschnitten und in die Wurzel inseriert (Abbildung 2a). Auch für diese Variante existieren sehr positive mittel- und langfristige Ergebnisse⁷⁰, allerdings auch solche, die einen Nachteil gegenüber der David-Operation zeigen⁷¹.

Anfang der 1990er widmeten sich Cosgrove und Kollegen aus der Cleveland Clinic erstmals strukturiert der isolierten Aortenklappenrekonstruktion bei Pathologie der Klappentaschen⁴⁵. Die beschriebenen Techniken zur Prolapskorrektur, d. h. zentrale Plikation, trianguläre Resektion oder partieller Taschenersatz mittels Perikardpatch, werden bis heute angewendet. Bei bikuspiden Morphologie konnte im Kurzzeitverlauf eine sehr gute Rekonstruktionsstabilität gezeigt werden⁴⁶, im weiteren Verlauf stellte sich allerdings eine erhöhte Reoperationsrate dar^{47, 72}. Zwar diskutierten die Autoren einen negativen Einfluss

der triangulären Resektion im Vergleich zur zentralen Plikation, dies ließ sich aber nicht statistisch belegen und auch sonst waren keine negativen Prädiktoren auszumachen.

Moidl und Kollegen aus Wien publizierten 1995 ihre ersten Ergebnisse zur bikuspiden Aortenklappenrekonstruktion und beschrieben ebenfalls eine relevante Inzidenz von Re-Insuffizienz und Reoperation⁴⁸. Anders als zuvor⁴⁷ suggerierten die Autoren eine ggf. primär unterschätzte, aber im längeren Verlauf dennoch relevante aortale Dilatation als potenziellen Mechanismus einer erneuten Aortenklappeninsuffizienz⁴⁸. Diese Beobachtungen legen nahe, dass derartige Pathologien zuvor⁴⁷ ggf. unterschätzt bzw. unterkorrigiert waren und zur Re-Insuffizienz geführt haben könnten.

Die ersten Ergebnisse zum Aortenwurzelsatz nach Yacoub kombiniert mit Rekonstruktion der Aortenklappe bei bikuspider Morphologie wurden 2000 aus Homburg publiziert⁴⁹. Im Kurzzeit-Follow-up wurde eine hervorragende Stabilität gezeigt, die sich auch im weiteren Verlauf bestätigte^{73, 74}. Darauf aufbauend wurde in Homburg künftig die individuelle operative Strategie bei derartigen Pathologien strukturiert, anhand der jeweiligen Klappen- und Aortenpathologie eruiert und entsprechend durchgeführt. Bei isolierter Insuffizienz, d. h. bei strukturintakter Aorta, wurde die Klappe isoliert rekonstruiert. Bei Vorliegen einer aortalen Pathologie wurde die Taschenkorrektur mit dem Ersatz der Aorta ascendens oder dem Aortenwurzelsatz nach Yacoub kombiniert.

Nach den beschriebenen initialen positiven Resultaten zeigte sich nach längerem Follow-up dennoch ein erhöhtes Reoperationsrisiko⁵². Als Hauptproblem hatte sich die intraoperative Analyse eines Taschenprolapses gezeigt, die bisher nicht objektivierbar war, sondern allein auf der visuellen Beurteilung basierte und entsprechend korrigiert wurde.

Erste geometrische Analysen von Aortenwurzel und Aortenklappe existierten bereits seit den 1970ern⁷⁵. Davon inspiriert, fokussierte man sich nun insbesondere auf die Konfiguration der Klappentaschen bei kompetenten Aortenklappen, um die natürliche Konfiguration der Aortenklappe zu definieren. Es konnte eine typische Höhendifferenz zwischen dem Aortenannulus und dem freien Rand der Taschen definiert werden⁵², welche typischerweise 9-10mm beträgt. Dieser Parameter wurde effektive Höhe genannt und es wurde ein spezielles Messinstrument zu dessen intraoperativer Bestimmung entwickelt (Abbildung 18). Dadurch war nun erstmalig eine objektive Analyse der Klappenpathologie bzw. von Taschenprolaps möglich, was als Meilenstein auf dem Gebiet der Aortenklappenrekonstruktion angesehen werden muss.

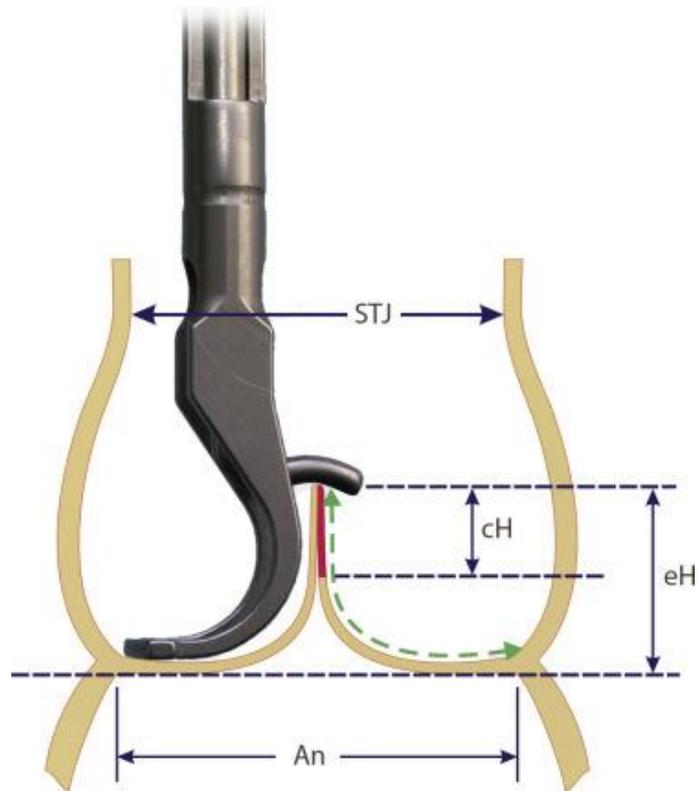


Abbildung 18: Schematische Darstellung der intraoperativen Bestimmung der effektiven Höhe⁷⁰

STJ = sinutubulärer Übergang, cH = Koaptationshöhe der Taschen (rote Linie), An = Anulus, eH = effektive Höhe, geometrische Höhe = grüne Linie

Die Anwendung der intraoperativen Messung der effektiven Höhe hatte auch erheblichen Einfluss auf die operative Strategie bei Kombination von Rekonstruktion und Aortenersatz. Ein Teil dieser Patienten zeigte nämlich nach primär erfolgreicher Operation mit postoperativ kompetenter Aortenklappe eine relevante Re-Insuffizienz und dadurch die Notwendigkeit einer erneuten Intervention. Die intraoperativen Analysen erbrachten eine verminderte und dadurch für die Insuffizienz ursächliche effektive Höhe⁵¹. Es wurde erkannt, dass derartige Prolaps allein durch die Verminderung der Aortendimensionen im Rahmen des Aortenersatzes induziert werden kann⁵¹. Dies bedeutet, dass die Kompetenz der Aortenklappe durch den Ersatz der Aorta erheblich beeinträchtigt werden kann, auch bei präoperativ kompetenten Aortenklappen. Als Konsequenz wurde künftig zuerst der Aortenersatz durchgeführt und daraufhin die Klappe vermessen und ggf. in ihrer Konfiguration korrigiert⁷⁶, was sich entsprechend positiv auf die Rekonstruktionsstabilität auswirkte⁵¹ (Abbildung 19). Durch diese Neuerungen und Erkenntnisse wurde das prinzipielle Vorgehen bei Aortenklappenrekonstruktion deutlich strukturierter und reproduzierbarer.



Abbildung 19: Echokardiographisches Bild nach Taschenkorrektur und Ersatz der Aorta ascendens⁵¹.
Geringe Höhendifferenz zwischen Koaptationslevel der Klappentaschen (punktierter Linie) und Aorteninsertion (durchgezogene Linie).

Für die Gewebeshöhe bzw. geometrische Höhe konnten ebenfalls Normwerte definiert werden⁵⁹. Diese ist der Abstand zwischen der Tascheninsertion auf dem Level des Nadirs und der Mitte des freien Randes der Tasche. Bei bikuspiden Aortenklappen wird diese Größe nur bei der nicht-fusionierten Tasche bestimmt und liegt zwischen 19-20mm. Bei einer geringeren geometrischen Höhe liegt Taschenretraktion vor und aufgrund der damit verbundenen reduzierten Haltbarkeit⁵⁹ sollte von einer Rekonstruktion Abstand genommen werden.

Erste Langzeitergebnisse zur bikuspiden Aortenklappenrekonstruktion anhand der unterschiedlichen Rekonstruktionsmethoden sowie anatomischer Parameter und Taschenpathologien wurden von Aicher und Kollegen 2011 aus Homburg publiziert³⁹.

Der Ersatz von Aorta bzw. Aortenwurzel kombiniert mit der Rekonstruktion der Aortenklappe zeigte eine hervorragende Stabilität mit einer Freiheit von Reoperation von über 90% nach mehr als 10 Jahren. Die isolierte bikuspidale Rekonstruktion war bzgl. der Reoperationsrate diesen beiden Verfahren deutlich unterlegen. Auch wurde in dieser Studie erstmals der Einfluss von kommissuraler Orientierung²⁷ und der anulären Dimension auf die Stabilität untersucht und es zeigte sich ein erheblicher negativer Einfluss anulärer Dilatation sowie asymmetrischer Geometrie auf die Freiheit von Reoperation. Ebenso erwies sich die

Verwendung eines Perikardpatches zum partiellen Taschenersatz als starker negativer Prädiktor.

Aufgrund dieser Erkenntnisse gilt diese Studie als weiterer Meilenstein auf dem Gebiet der bikuspiden Aortenklappenrekonstruktion und die Fortschritte auf diesem Gebiet basierten mitunter darauf. Es wurde ersichtlich, nicht zuletzt auch anhand der Definition von Normwerten für effektive und geometrische Höhe, dass Dimensionen und Geometrie von Aortenklappe und Aortenwurzel erheblichen Einfluss auf Rekonstruktionsstabilität und Klappenfunktion haben, insbesondere der anuläre Diameter. Im Folgenden wird auf die jeweiligen negativen Prädiktoren und die daraus resultierenden weiterführenden Analysen und Konsequenzen eingegangen.

5.2. Anuläre Dilatation

Nachdem sich klinisch ein erheblicher Einfluss einer anulären Dilatation auf die Kompetenz der Aortenklappe gezeigt hatte^{39, 77, 78}, wurde dies auch labortechnisch untersucht. In einer Studie aus Tel Aviv und Homburg wurde hierzu ein numerisches Modell der Aortenwurzel kalkuliert und der Einfluss der anulären Dimension auf die Klappenfunktion eruiert^{79, 80}. Interessanterweise zeigte sich mit zunehmendem Anulus eine verminderte Schlussfähigkeit der Aortenklappe mit abnehmender und teils komplett fehlender Koaptation⁷⁹. Sowohl die effektive Höhe als auch die Koaptationshöhe der Klappentaschen wurden als Funktion des anulären Diameters kalkuliert und beide Dimensionen zeigten ein inverses Verhältnis bei zunehmender anulärer Dilatation (Abbildung 20). Auch der Einfluss des anulären Diameters auf die mechanische Stressdistribution auf die Klappentaschen wurde untersucht und analog zu den vorherigen Analysen zeigte sich auch hier ein negativer Einfluss, d. h. erhöhter Scherstress mit zunehmendem Diameter (Abbildung 21). Anhand dieser und weiterer aus dem Modell hervorgehender Resultate wurde ein Anulus von 24-26mm als optimal eruiert⁸⁰. Diese Dimensionen wurden durch klinische Untersuchungen bestätigt, wo sich ein Aortenannulus von 25-26mm als normal darstellte⁷⁶.

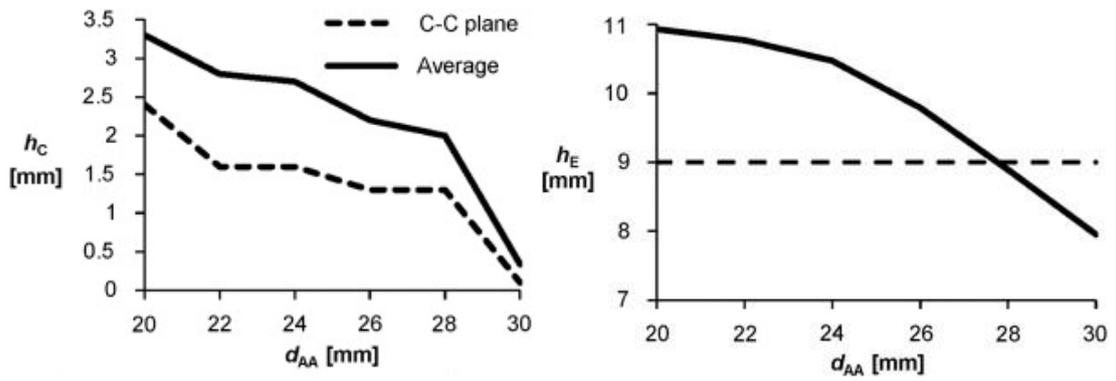


Abbildung 20: Inverses Verhältnis von Taschenkoaptationshöhe (h_C) und effektiver Höhe (h_E) bei zunehmend dilatiertem Aortenannulus (d_{AA})⁸⁰

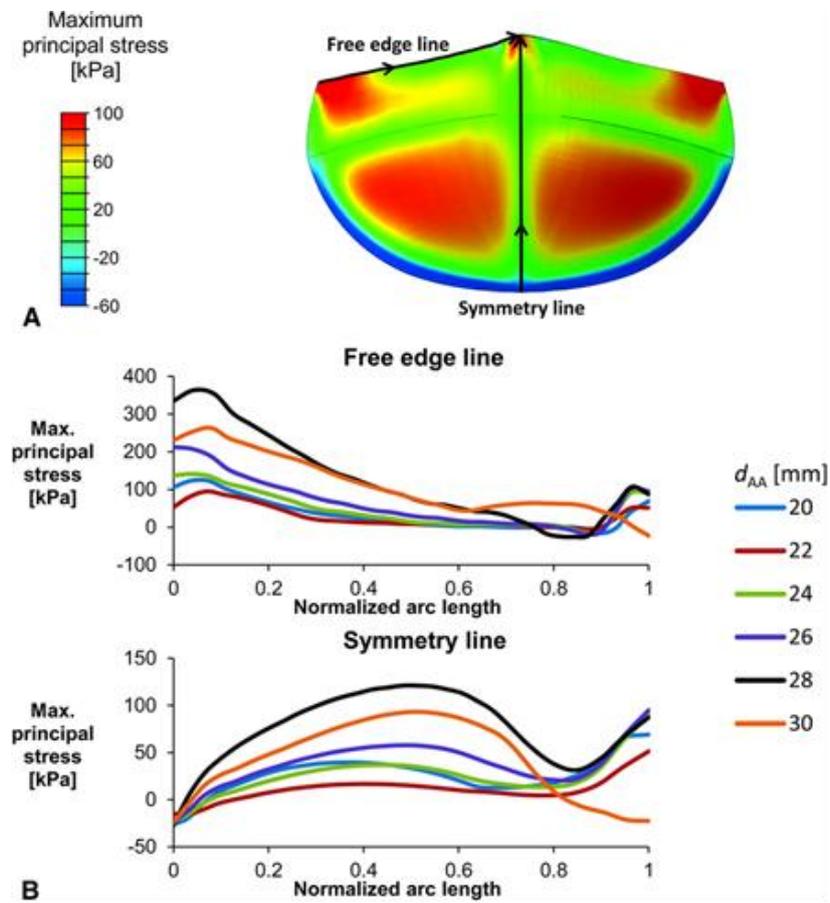


Abbildung 21⁸⁰

A: Stressdistribution an der Aortenklappe
 B: Maximaler Stress abhängig vom basalen Diameter

5.2.1 Korrektur der anulären Dilatation

Anhand der beschriebenen klinischen wie labortechnischen Analysen wurde ersichtlich, dass die Dilatation des aortalen Anulus erheblichen Einfluss auf Klappenfunktion und Rekonstruktionsstabilität hat, was deren chirurgische Korrektur notwendig macht. Die subkommissurale Plikation nach Cabrol⁸¹ wurde bereits seit den 1960er- Jahren praktiziert und galt lange als probate Technik. Allerdings hatte diese sich nicht nur als unzureichende Stabilisierung^{39, 82} gezeigt, sondern sogar als Risikofaktor für Reoperation³⁹, was die Entwicklung neuer Techniken zur Korrektur anulärer Dilatation nach sich zog. Im Hinblick darauf muss zunächst eine präzise Beschreibung der Aortenwurzel und des Terminus „aortaler Anulus“ erfolgen.

5.2.2 Anatomie der Aortenwurzel

Die Aortenwurzel gilt als Kernstück des Herzens und als Bindeglied zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta ascendens^{83, 84} und dient als Stützgerüst der Aortenklappe. Das distale Ende der Wurzel bildet der sinutubuläre Übergang, weiter proximal finden sich die Sinus valsalvae mit den beiden Koronarostien.

Kontroversen existieren bezüglich der Definition des aortalen Anulus. Die Insertionslinie der Taschen ist halbmondförmig, sodass sich ein kronenförmiger Verlauf ergibt (Abbildung 22). Die anatomische Grenze zwischen Ventrikel und Aorta befindet sich an der Übergangszone von ventrikulärem Myokard zur fibroelastischen Aortenwand. Diese folgt nicht zwangsläufig der Insertionslinie der Klappentaschen und zeigt deutliche anatomische Variationen auf^{77, 85, 86} (Abbildung 23). Insbesondere bei bikuspiden Klappen wird regelhaft ein sehr hoher aortoventrikulärer Übergang mit ventrikulärem Myokard innerhalb der Sinus valsalvae beobachtet^{77, 78, 86}. Als dritte anuläre Komponente existiert der basale Ring der Aortenwurzel auf dem Level der Nadirs. Diese Struktur ist rein virtueller Natur weder folgt sie dem anatomischen aortoventrikulären Übergang, noch existiert eine andere korrespondierende anatomische Struktur. Dennoch wird der basale Ring dem Terminus „Anulus“ am ehesten gerecht und wird mittlerweile auch weithin synonym verwendet.

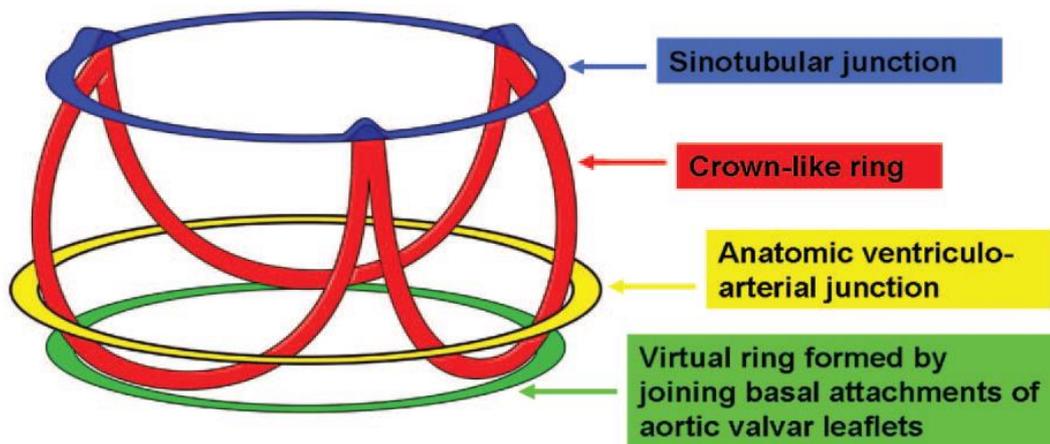


Abbildung 22: Schematische Darstellung der Aortenwurzel⁸⁷. Divergenz zwischen virtuellem basalem Ring (grün) und anatomischem aortoventrikulären Übergang (gelb).

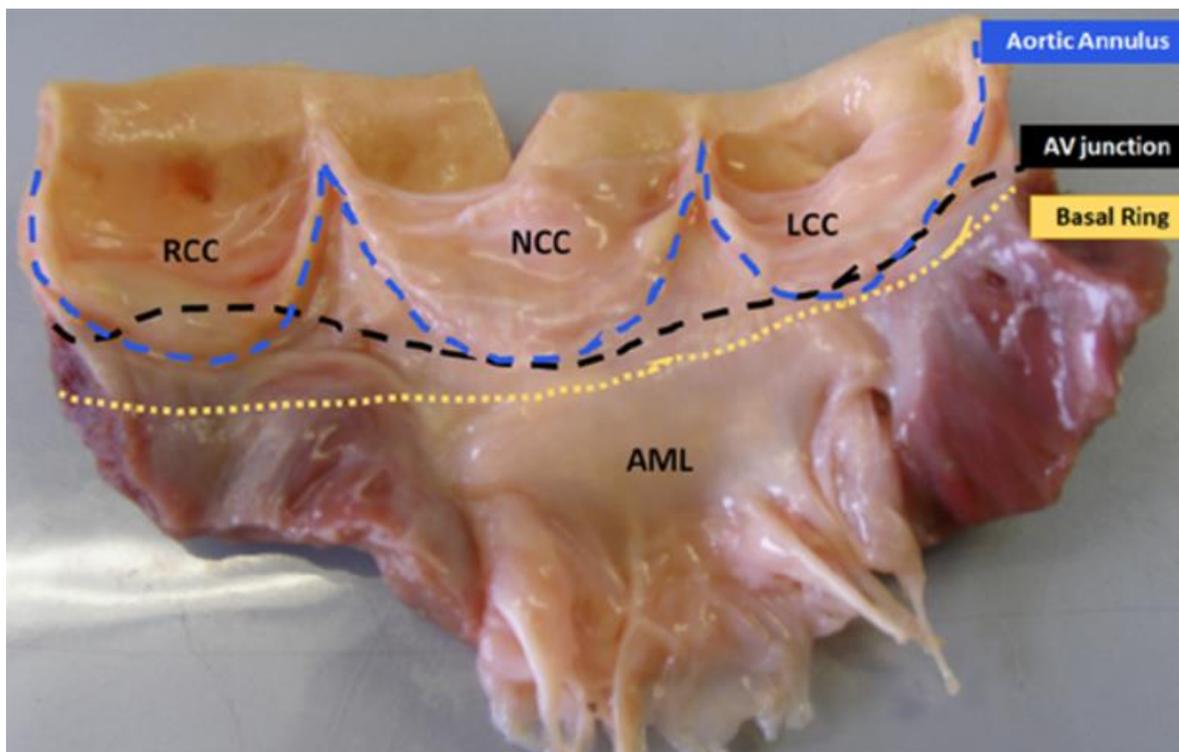


Abbildung 23: Eröffnete Aortenwurzel mit trikuspidaler Aortenklappe⁸⁶

Darstellung des kronenförmigen Aortenannulus (blaue Linie), des anatomischen aortoventrikulären Übergangs (schwarze Linie) und des virtuellen basalen Rings (gelbe Linie)

AML=anteriores Mitralsegel, RCC=rechtskoronar Sinus, NCC=nonkoronarer Sinus, LCC=linkskoronarer Sinus

5.2.3 Korrektur der anulären Dilatation–Annuloplastie

Aufgrund der zuvor beschriebenen Erkenntnisse wurden neue anuläre Stabilisierungskonzepte notwendig. Die David-Operation⁴³ adressiert diese anatomische Komponente gezielt und wird von manchen Chirurgen deshalb auch bei isolierter Aortenklappeninsuffizienz als Operation der Wahl postuliert⁷¹. Wie bereits erwähnt, existiert bei einem relevanten Anteil der Patienten, insbesondere derer mit bikuspiden Aortenklappen, eine deutliche Diskrepanz zwischen basalem Ring und anatomischem aortoventrikulärem Übergang^{71, 78}. Dadurch existiert hier das Risiko, dass es bei externer Insertion einer Gefäßprothese auf dem Niveau des basalen Rings zur anatomischen Verzerrung und dadurch Kompromittierung der Klappenfunktion kommen kann. Die dazu notwendige tiefe Wurzelpräparation⁸⁸ birgt darüber hinaus die Gefahr, dabei den linken Ventrikel zu eröffnen.

Die basale Stabilisierung mittels externer Ring-Annuloplastie wurde von Lansac und Kollegen publiziert und etabliert⁸⁹. Es konnten sowohl im kurz- als auch mittel- und langfristige hervorragende Ergebnisse bzgl. Stabilität und Freiheit von Reoperation gezeigt werden^{90, 91}, dennoch gelten für diese Technik ähnliche Limitationen, wie zuvor zur David-Operation beschrieben. Darüber hinaus ist die Rekonstruktionsstabilität nicht ausschließlich der anulären Stabilisierung zuzuschreiben⁹².

In Anlehnung an das frühe Verfahren nach Taylor³⁵ wurde in Homburg eine Naht-Annuloplastie um den basalen Ring entwickelt⁶⁴. Diese Technik ist unabhängig von anatomischen Gegebenheiten und mit deutlich weniger chirurgischer Präparation applizierbar. In der Anfangsphase zeigten sich Annuloplastie-assoziierte Komplikationen, die aber im weiteren Verlauf durch Veränderung von Material (Wechsel von Polyester zu PTFE) und Technik (Applikation von außen) eliminiert werden konnten. Nach ersten Kurzzeitergebnissen mit bereits verbesserter Freiheit von Reoperation⁹³ konnte eine drastisch gesteigerte und mit dem Wurzelersatz vergleichbare Stabilität nach isolierter bikuspiden Aortenklappenrekonstruktion gezeigt werden⁹⁴, die sich auch in den vorliegenden Analysen reproduzieren ließ. Die Kombination von Naht-Annuloplastie und Wurzelersatz nach Yacoub bei bikuspiden Klappenmorphologie hat sich ebenfalls bewährt, die bisherigen exzellenten Resultate wurde dadurch aber nicht weiter gesteigert⁵³.

5.3 Kommissurale Orientierung

Die stark divergierende kommissurale Orientierung der bikuspiden Aortenklappe war erstmalig von Sabet beschrieben worden²⁷. Der überwiegende Teil der Patienten zeigte eine asymmetrische Konfiguration, weniger häufig eine symmetrische Geometrie. Sehr selten fand sich eine sehr asymmetrische Orientierung, ähnlich der von trikuspiden Aortenklappen.

Basierend auf diesen Erkenntnissen und den klinischen Beobachtungen³⁹ wurde die Geometrie der bikuspiden Aortenklappe weiter untersucht und von de Kerchove und Kollegen publiziert²⁸. Ähnlich der ursprünglichen Beschreibung²⁷ zeigte sich erneut eine große geometrische Variabilität, die aber deutlich präziser beschrieben und klassifiziert wurde. Mehrheitlich zeigte sich entweder symmetrische (160-180°) oder asymmetrische (140-159°) kommissurale Orientierung, wobei die Fusionslänge positiv damit korrelierte. Nur sehr selten wurde eine sehr asymmetrische Orientierung (120-139°) beobachtet (Abbildung 24).

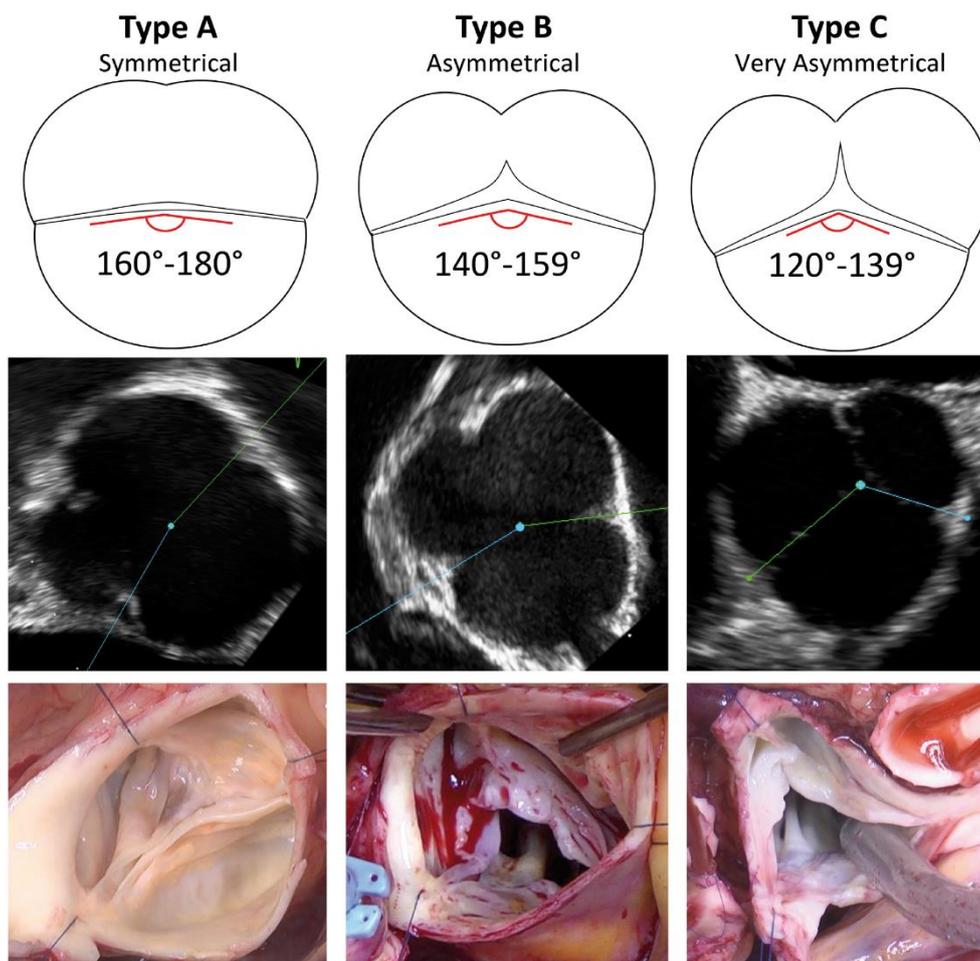


Abbildung 24: Schematische, echokardiographische und intraoperative Darstellung der drei phänotypischen Gruppen bikuspiden Aortenklappen nach de Kerchove et al.²⁸

Der negative Einfluss kommissuraler Asymmetrie auf die Rekonstruktionsstabilität war 2011 aus Homburg beschrieben worden³⁹, was deren chirurgische Optimierung im Rahmen der Rekonstruktion implizierte. Unterstützt wurde dies durch Analysen u. a. aus Stanford, die den Blutfluss in der Aorta ascendens in Abhängigkeit der kommissuralen Konfiguration mittels 4D-MRT untersuchten⁹⁵. Bei Patienten nach klappenerhaltendem Wurzelersatz und asymmetrischer kommissuraler Orientierung zeigte sich der Blutfluss erheblich exzentrisch mit deutlich erhöhtem Scherstress auf die Aortenwand, während sich diese Parameter bei symmetrischer Orientierung normal darstellten⁹⁵ (Abbildung 25).

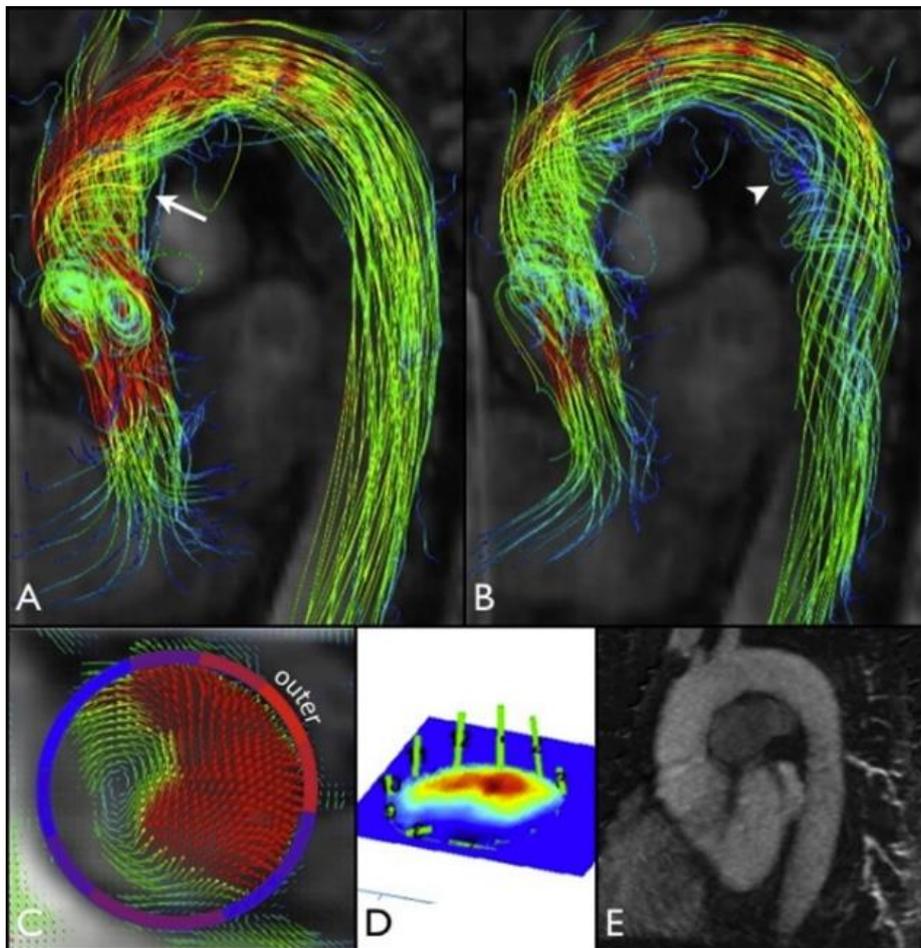


Abbildung 25: Flussdarstellung nach klappenerhaltendem Aortenwurzelersatz bei asymmetrischer kommissuraler Orientierung anhand eines 4D-MRT (A-D) sowie postoperatives MR-Angiogramm (E)⁹⁵.

Aus diesen Erkenntnissen resultierte die Notwendigkeit der Etablierung einer nahezu symmetrischen kommissuralen Orientierung im Rahmen der bikuspiden Aortenklappenrekonstruktion, wofür wiederum verschiedene Verfahren postuliert werden.

Im Rahmen eines klappenerhaltenden Aortenwurzelersatzes kann die kommissurale Orientierung relativ leicht adjustiert werden, indem die Kommissuren symmetrisch in der Neo-Aortenwurzel aufgehängt werden^{54, 96}. Dieses Prozedere ist sowohl beim Verfahren nach Yacoub als auch bei der David-Operation möglich, weshalb mitunter erneut auch bei isolierter Aortenklappeninsuffizienz und bikuspidaler Aortenklappe ein komplexes Vorgehen mittels Wurzelersatz postuliert wird⁹⁶.

In Homburg wurde die Sinusplikation als alternative Technik bei isolierter bikuspidaler Aortenklappenrekonstruktion etabliert^{53, 54}. Durch Plikation des fusionierten Sinus und dadurch Verminderung der Zirkumferenz in diesem Bereich soll die kommissurale Orientierung der nicht-fusionierten Tasche vergrößert werden (Abbildung 10). Die zusätzliche Applikation dieser Technik zeigte im Kurzzeitverlauf eine deutliche Verbesserung der Hämodynamik mit Reduktion der paravalvulären Gradienten, darüber hinaus konnte eine hervorragende Freiheit von Reoperation und Re-Insuffizienz gezeigt werden⁵³. Somit zeigte sich, dass eine asymmetrische und dadurch suboptimale kommissurale Orientierung und dadurch das Rekonstruktionsergebnis optimiert werden kann, ohne dass die deutlich komplexere Operation, d. h. ein klappenerhaltender Aortenwurzelersatz, durchgeführt werden muss.

5.4 Partieller Taschenersatz mittels Perikardpatch

Bereits Cosgrove und Kollegen⁴⁵ beschrieben den partiellen Taschenersatz mittels perikardialem Patch bei ausgedehnter Fibrosierung oder Verkalkung, was ein weithin praktiziertes und akzeptiertes Prozedere ist⁹⁷. Allerdings hatte sich dieses Vorgehen wiederholt als starker negativer Prädiktor gezeigt, insbesondere bei bikuspidaler Morphologie^{39, 53, 98} (Abbildung 26), weshalb davon sukzessive Abstand genommen wurde. In einer präzisen Analyse aus Homburg bestätigte sich die deutlich reduzierte Stabilität nach bikuspidaler Aortenklappenrekonstruktion unter Verwendung eines Perikardpatches unabhängig von der damit korrigierten Taschenpathologie (Abbildung 27).

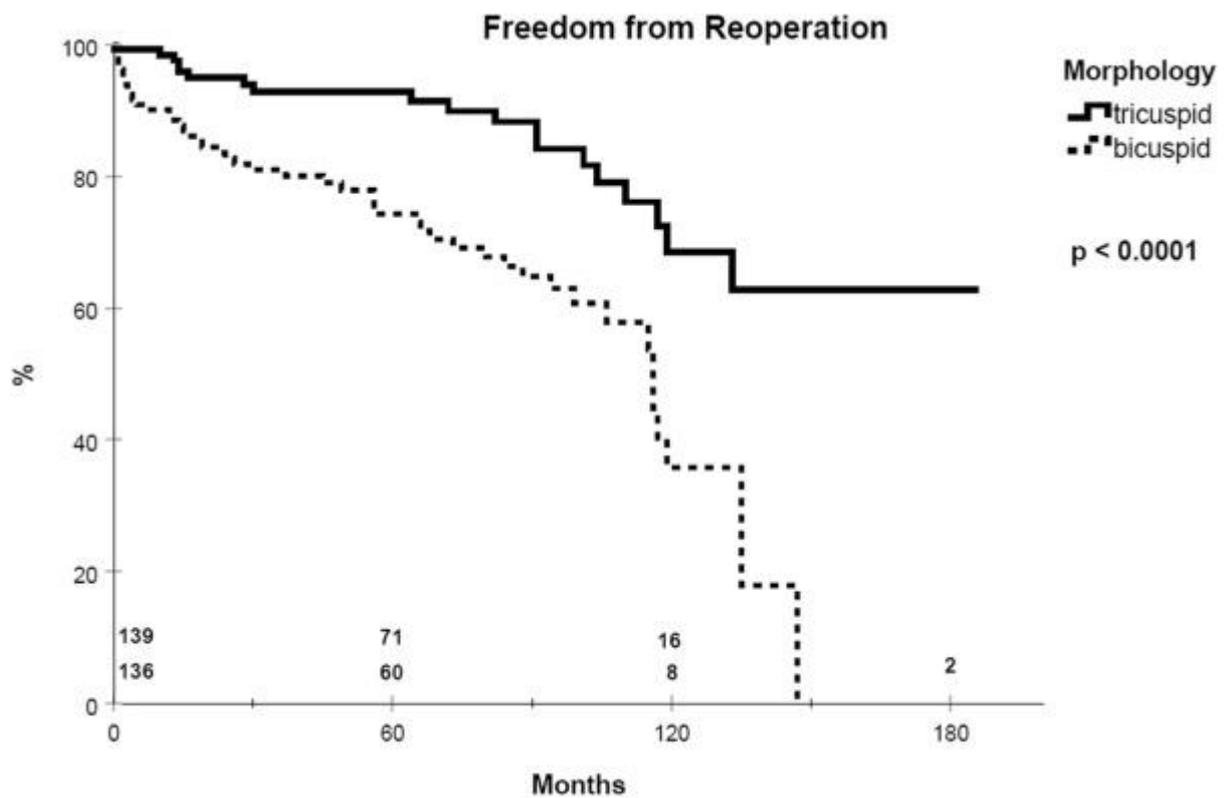


Abbildung 26: Freiheit von Reoperation nach Aortenklappenrekonstruktion unter Verwendung eines Perikardpatches in Abhängigkeit der Klappenmorphologie⁹⁸



Abbildung 27: Freiheit von Reoperation nach Verwendung eines Perikardpatches in Abhängigkeit von der korrigierten Taschenpathologie⁹⁸

Diese Resultate legen nahe, dass bei Vorliegen jedweder Klappen- bzw. Taschenpathologie, die die Verwendung eines perikardialen Patches zum partiellen Taschenersatz notwendig macht, von einem rekonstruktiven Vorgehen Abstand genommen werden sollte.

5.5 Aktuelle Ergebnisse

5.5.1 Überleben

Der konventionelle Aortenklappenersatz stellt seit den 1960er- Jahren³² das Standardverfahren zur Behandlung der Aortenklappeninsuffizienz dar. Allerdings wurde mehrfach gezeigt, dass sowohl nach biologischem, aber auch nach mechanischem Aortenklappenersatz ein relevantes Risiko einer Reoperation besteht³³. Zudem entwickelt ein relevanter Anteil von Patienten bereits innerhalb der ersten 10 Jahre klappenassoziierte Komplikationen, was sich auch entsprechend auf die klappenassoziierte Mortalität auswirkt⁹⁹. Das wahrscheinlich interessanteste Faktum an dieser Stelle ist die Tatsache, dass nach Aortenklappenersatz eine reduzierte Lebenserwartung im Vergleich zur Normalbevölkerung gezeigt wurde¹⁰⁰, insbesondere bei vergleichsweise jungen Patienten¹⁰¹ (Abbildung 28). Die Notwendigkeit der oralen Antikoagulation nach mechanischem Aortenklappenersatz, der v. a. bei jungen Patienten durchgeführt wird, birgt zudem eigene assoziierte Risiken³³ und wird von vielen Patienten nicht gewünscht.

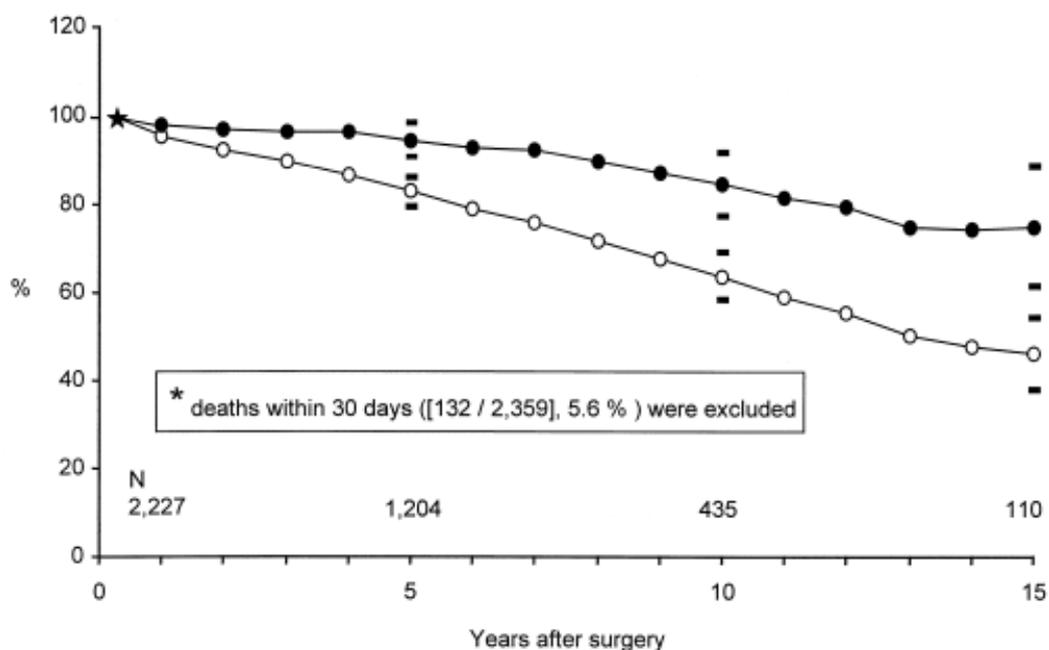


Abbildung 28: Überleben nach Aortenklappenersatz (weiß) verglichen mit der Normalbevölkerung (schwarz)¹⁰¹

Im Bereich der Mitralklappenchirurgie konnte eine deutliche Überlegenheit der Rekonstruktion im Vergleich zu Klappenersatz hinsichtlich Mortalität und der Notwendigkeit einer Reoperation gezeigt werden. In Anbetracht dessen und der suboptimalen Resultate nach Aortenklappenersatz stellt die Aortenklappenrekonstruktion eine vielversprechende Alternative dar. Aus Homburg konnte bereits eine deutlich niedrigere Inzidenz an klappenassoziierten Komplikationen gezeigt werden³⁹, ebenso suggeriert eine Studie aus Belgien ein besseres Überleben nach Aortenklappenrekonstruktion¹⁰².

Die aktuellen Analysen bestätigen diesen Trend, da das Langzeitüberleben nach bikuspidaler Aortenklappenrekonstruktion dem der Normalbevölkerung sehr ähnlich ist. Interessanterweise zeigten Patienten, die mit anatomischem Rekonstruktionskonzept operiert wurden, ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu den Patienten, die vor Einführung dieser Techniken operiert wurden. Daraus könnte gefolgert werden, dass die adäquate Therapie der zugrundeliegenden Pathologien u. U. einen entsprechenden Einfluss auf die assoziierte Mortalität zu haben scheint.

5.5.2 Reoperation

Die Einführung des anatomischen Rekonstruktionskonzeptes bei bikuspidaler Aortenklappe und Aortenklappeninsuffizienz hat erheblich zur Verbesserung der Stabilität beigetragen, wie bereits in Subanalysen gezeigt werden konnte^{53, 54, 64, 103}. Die aktuellen Analysen bestätigen diese Beobachtungen.

Den wahrscheinlich größten Einfluss auf die Stabilität, insbesondere bei isolierter Rekonstruktion, hatte die Einführung eines Annuloplastiekonzeptes¹⁰³. Auch wenn deren positiver Einfluss auf die Reoperationsinzidenz des gesamten Patientenkollektivs nicht gezeigt werden konnte, so ist dies der ohnehin sehr niedrigen Inzidenz nach klappenerhaltendem Wurzelersatz (s. unten) geschuldet. In univariaten Subanalysen wurde der Effekt bei isolierter Rekonstruktion (+/- tubulärem Aortenersatz) bestätigt. Überdies konnte eine positive Assoziation von Annuloplastie und Langzeitüberleben gezeigt werden, was erneut für die Wichtigkeit der akkuraten chirurgischen Korrektur der zur Insuffizienz führenden Pathologien spricht.

Die bisher durchweg beste Stabilität war für den Wurzelersatz nach Yacoub kombiniert mit bikuspidaler Aortenklappenrekonstruktion beschrieben worden^{39, 53}. Dies bestätigen die aktuellen Analysen mit einer Reoperationsinzidenz von 20% nach 15 Jahren und einer

deutlich niedrigeren Inzidenz von 10.7% für Reoperation aufgrund erneuter Aortenklappeninsuffizienz. Überraschenderweise zeigte sich bei dieser Subpopulation bisher kein positiver Effekt der Annuloplastie auf die Rekonstruktionsstabilität, was zwei potenzielle Schlüsse zulässt: Entweder ist die basale Stabilisierung doch weniger wichtig als angenommen oder der Wurzelersatz nach Yacoub adressiert und stabilisiert seinerseits entsprechend den aortalen Anulus^{94, 104}. Zudem widersprechen die Homburger Resultate der landläufigen Meinung, dass der Wurzelersatz nach Yacoub in derartigen Szenarien der David-Operation unterlegen ist. Vergleichbare Ergebnisse konnten z. B. auch bei Patienten mit Marfan-Syndrom aus Homburg gezeigt werden¹⁰⁵.

Wie bereits erwähnt, ist asymmetrische Klappenkonfiguration mit einer reduzierten Rekonstruktionsstabilität und erhöhter Flussturbulenz in der Aorta ascendens assoziiert^{39, 95}. Diese Beobachtungen konnten in der aktuellen Studie bestätigt werden, d. h. Patienten mit nicht-korrigierter Asymmetrie zeigten eine höhere Inzidenz an Reoperation und erhöhte postoperative transvalvuläre Gradienten. Im Umkehrschluss wurde gezeigt, dass die zuvor beschriebenen Konzepte zur Korrektur dieser suboptimalen Geometrie zur deutlichen Verbesserung von Stabilität und Hämodynamik führten, was bisherige Ergebnisse^{53, 54} erneut bestätigen.

5.5.3 Erneute Aortenklappeninsuffizienz und Aortenklappenstenose

Als negative Prädiktoren einer erneuten mindestens moderaten Aortenklappeninsuffizienz zeigten sich die Verwendung eines Perikardpatches zum partiellen Taschenersatz sowie das Vorliegen von Verkalkungen an der Aortenklappe. Diese Beobachtungen gehen mit denen hinsichtlich einer Reoperation konform. Zudem zeigten Patienten mit einer präoperativ hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz ein erhöhtes Risiko für Re-Insuffizienz. Bei Vorliegen eines Aneurysmas als Primärindikation wurde ein gegenteiliger Effekt, d. h. ein niedriges Risiko, beobachtet, was plausibel erscheint, da in diesen Szenarien von einer höchstens begleitenden Aortenklappeninsuffizienz bzw. weniger schweren Pathologie der Klappe selbst auszugehen ist.

Die Inzidenz einer kalzifizierenden Aortenklappenstenose nach 15 Jahren ist mit 10,6% niedrig, obwohl bei mehr als 50% der betroffenen Patienten zum Operationszeitpunkt bereits Klappenverkalkung ersichtlich war. Bei diesen Patienten ist die 15-Jahre-Inzidenz mit 15,2% nur leicht höher, bei Patienten ohne Taschenverkalkung liegt sie bei 8,8%, wodurch man von einer akzeptablen Klappenfunktion bis 20 Jahre und darüber hinaus ausgehen kann.

5.5.4 Partieller Taschenersatz

Nach initialem Enthusiasmus und breiter Anwendung von perikardialen Patches zum partiellen Taschenersatz bei Fibrosierung oder Verkalkung der Klappentaschen hatte sich, wie bereits erwähnt, eine erheblich reduzierte Stabilität gezeigt³⁹, weshalb von diesem Prozedere mehr und mehr Abstand genommen wurde. Dies ließ sich anhand der aktuellen Daten bestätigen, vielmehr bleibt die Verwendung perikardialer Patches der stärkste negative Prädiktor für Reoperation und Re-Insuffizienz. Wie eine weitere Analyse aus Homburg zeigen konnte, spielt die zugrundeliegende Pathologie, welche die Verwendung eines Perikardpatches erforderlich macht, eine untergeordnete Rolle⁹⁸. Jedweder partieller Taschenersatz oder Defektverschluss mittels Perikard geht mit einer deutlich reduzierten Rekonstruktionsstabilität einher¹⁰⁶ und diese Klappen sollten folglich ersetzt werden.

5.6. Studienlimitationen

Die vorliegende Studie weist mehrere Limitationen auf, allein aufgrund ihres retrospektiven Charakters und des monozentrischen Designs, aber auch aufgrund der während des Beobachtungszeitraums eingeführten operativen Modifikationen. Chirurgische Kontinuität wurde allerdings dadurch gewährleistet, dass ein Chirurg (Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Schäfers) Hauptoperateur oder mindestens verantwortlicher Chirurg jeder Operation war.

Aufgrund der vielseitigen Subanalysen und der Größe der jeweiligen Subpopulationen ist auch hier ein verzerrender Effekt nicht auszuschließen. Die multivariablen Analysen unter Berücksichtigung potenzieller Störfaktoren ermöglichen zwar eine möglichst unabhängige und präzise Analyse, der Einfluss weiterer Störvariablen ist aber auch hier nicht auszuschließen.

Nichtsdestoweniger stellt die vorliegende Studie die bisher größte auf dem Gebiet der bikuspiden Aortenklappenrekonstruktion dar mit mehr als 1000 inkludierten Patienten und einem Follow-up von bis zu 24 Jahren. Trotzdem müssen die Ergebnisse mit Vorbehalt interpretiert werden, da nur ein Teil der Patienten länger als 10 Jahre nachverfolgt wurde. Somit können auch die Resultate dieser sehr extensiven Studie nicht als gesetzt gelten, sondern die reelle Langzeitstabilität der bikuspiden Aortenklappenrekonstruktion, insbesondere unter Verwendung des anatomischen Rekonstruktionskonzeptes, muss anhand weiterer Studien mit noch längerem Follow-up eruiert werden.

5.7. Conclusion

Anhand der über die letzten 20 Jahre gewonnenen Erkenntnisse zur normalen Konfiguration von Aortenklappe und Aortenwurzel, deren gegenseitigen Beeinflussung und der Auswirkung dessen auf die Stabilität der Aortenklappe wurde ersichtlich, dass jegliche pathologische Veränderung der beteiligten Parameter im Rahmen einer Aortenklappenrekonstruktion adressiert werden muss, um die bestmögliche Stabilität zu erreichen. Gerade im Bereich der bikuspiden Aortenklappenrekonstruktion ist das gleichzeitige Vorliegen derartiger Pathologien, wie z. B. anuläre Dilatation, suboptimale kommissurale Orientierung und Dilatation der Aortenwurzel, häufig und die simultane Korrektur hatte in Substudien bereits hervorragende Ergebnisse gezeigt.

Die aktuelle Studie bestätigt diese Erkenntnisse und untermauert, dass exzellente Langzeitergebnisse nach bikuspiden Aortenklappenrekonstruktion erreicht werden können, sofern alle pathologischen Komponenten von Aortenklappe und Aorta ascendens durch ein anatomisches Rekonstruktionskonzept adressiert werden. Zudem konnte nun erstmalig gezeigt werden, dass das Überleben nach bikuspiden Aortenklappenrekonstruktion dem der Normalbevölkerung sehr ähnlich ist, was eine Überlegenheit gegenüber dem konventionellen Klappenersatz vermuten lässt. Partieller Taschenersatz mittels Perikardpatch, Klappenverkalkung und suboptimale Geometrie der Aortenklappe konnten als wichtigste negative Prädiktoren hinsichtlich der Rekonstruktionsstabilität bestätigt werden. Sollten Pathologien der Klappentaschen einen partiellen Gewebsersatz erforderlich machen, so ist von einem rekonstruktivem Vorgehen abzusehen und man sollte sich in diesen Szenarien für den konventionellen Klappenersatz entscheiden.

6. Literaturverzeichnis

1. Ward C (2000): Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 83: 81-85
2. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH, Otto CM (2008): The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 94: 1634–1638
3. Edwards WD, Larson EW (1984): Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *American Journal of Cardiology* 53: 849–855
4. Siu SC, Silversides CK (2010): Bicuspid Aortic Valve Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 55: 2789-2800
5. Roberts WC, Ko JM (2005): Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 111: 920-925
6. Roos-Hesselink JW, Scholzel BE, Heijdra RJ (2003): Aortic valve and aortic arch pathology after coarctation repair. *Heart* 89: 1074-1077
7. Mills P, Leech G, Davies M, Leathan A (1978): The natural history of a non-stenotic bicuspid aortic valve. *British Heart Journal* 40: 951–957
8. Paget J (1844): On obstruction of the branches on the pulmonary artery. *Med-Chir Trans.* 27: 162-168
9. Peacock TB (1866): On Malformations of the Human Heart. *Churchill* 2: 204
10. Osler W. (1886): The bicuspid condition of the aortic valves. *Trans Ass Amer Physicians* 2: 185-192
11. Abbot ME (1928): Coarctation of the aorta of the adult type. II. A statistical study and historical retrospect of 200 recorded cases, with autopsy, of stenosis or obliteration of the descending arch in subjects above the age of two years. *American Heart Journal* 3: 381-421
12. Reid RT (1952): Bicuspid aortic valve associated with aneurysmal dilatation of the ascending aorta. *The Medical Journal of Australia* 2: 628-629
13. Clementi M, Notari L, Borghi A, Tenconiet R (1996): Familial congenital bicuspid aortic valve: a disorder of uncertain inheritance. *American Journal of Medical Genetics* 62: 336–338
14. Huntington K, Hunter AG, Chan KL (1997): A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol.* 30: 1809–1812
15. Fedak PW, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J (2002): Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 106: 900–904

16. Robicsek F, Thubrikar MJ, Cook JW, Fowler B (2004): The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail? *The Annals of Thoracic Surgery* 77: 177–185
17. Fenoglio JJ Jr, McAllister HA Jr, DeCastro CM, Davia JE, Cheitlin MD (1977): Congenital bicuspid aortic valve after age 20. *Am J Cardiol.* 39: 164-169
18. Gale AN, McKusick VA, Hutchins GM, Gott VL (1977): Familial congenital bicuspid aortic valve: secondary calcific aortic stenosis and aortic aneurysm. *Chest* 72: 668-670
19. Lindsay J Jr (1988): Coarctation of the aorta, bicuspid aortic valve and abnormal ascending aortic wall. *Am J Cardiol.* 61: 182-184
20. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, Pellikka PA, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M (2008): Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation* 117: 2776-2784
21. Roberts WC (1970): The congenitally bicuspid aortic valve: a study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol.* 26: 72–83.
22. Hahn RT, Roman MJ, Mogtader AH, Devereux RB. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves (1992): *J Am Coll Cardiol.* 19: 283–288
23. Turri M, Thiene G, Bortolotti U, Milano A, Mazzucco A, Gallucci V (1990): Surgical pathology of aortic valve disease: a study based on 602 specimens. *Eur J Cardiothorac Surg.* 4: 556–560
24. Carabello BA, Crawford FA (1997): Valvular Heart Disease. *The New England Journal of Medicine* 337: 32-41
25. Lamas CC, Eykyn SJ (2000): Bicuspid aortic valve--A silent danger: analysis of 50 cases of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 30: 336-341
26. Roberts CS, Roberts WC (1991): Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve. *J Am Coll Cardiol.* 17: 712–716
27. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC (1999): Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases. *Mayo Clinical Proceeding* 74: 14–26
28. de Kerchove L, Mastrobuoni S, Froede L, Tamer S, Boodhwani M, van Dyck M, el Khoury G, Schäfers HJ (2019): Variability of repairable bicuspid aortic valve phenotypes: towards an anatomical and repair-oriented classification. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 56, 351–359
29. Michelena HI, Corte AD, Evangelista A, Maleszewski JJ, Edwards WD, Roman MJ, Devereux RB, Fernández B, Asch FM, Barker AJ, Sierra-Galan LM, De Kerchove L,

- Fernandes SM, Fedak PWM, Girdauskas E, Delgado V, Abbara S, Lansac E, Prakash SK, Bissell MM, Popescu BA, Hope MD, Sitges M, Thourani VH, Pibarot P, Chandrasekaran K, Lancellotti P, Borger MA, Forrest JK, Webb J, Milewicz DM, Makkar R, Leon MB, Sanders SP, Markl M, Ferrari VA, Roberts WC, Song JK, Blanke P, White CS, Siu S, Svensson LG, Braverman AC, Bavaria J, Sundt TM, Khoury GE, Paulis RD, Enriquez-Sarano M, Bax JJ, Otto CM, Schäfers HJ (2021): International consensus statement on nomenclature and classification of the congenital bicuspid aortic valve and its aortopathy, for clinical, surgical, interventional and research purposes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 60: 448-476
30. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut 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
31. Ross DN (1967): Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet* 4: 956–958
32. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S (1960): Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 40: 744-762.
33. Grunkemeier GL, Li HH, Naftel DC, Starr A, Rahimtoola SH (2000): Long-term performance of heart valve prostheses. *Curr Probl Cardiol* 25: 73-154
34. Carpentier A, Lemaigre G, Robert L, Carpentier S, Dubost C (1969): Biologic factors affecting long term results of valvular heterografts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 58: 467-483
35. Taylor WJ, Thrower WB, Black H, Harken DE (1958): The surgical correction of aortic insufficiency by circumclusion. *J Thorac Surg.* 35: 192-205
36. Starr A, Menashe V, Dotter D (1960): Surgical correction of aortic insufficiency associated with ventricular septal defect. *Surg Gynecol Obstet* 111: 71-76
37. Spencer FC, Bahnson HT, Neill CA (1962): The treatment of aortic regurgitation associated with a ventricular septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 43: 222-233
38. Trusler GA, Moes CAF, Kidd BSL (1973): Repair of ventricular septal defect with aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 66: 394-403
39. Aicher D, Kuniyara T, Issa OA, Brittner B, Gräber S, Schäfers HJ (2011): Valve Configuration Determines Long-Term Results After Repair of the Bicuspid Aortic Valve. *Circulation* 123: 178-185
40. Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani JN, Deloche A, Relland J, Lessana A, D'Allaines C, Blondeau P, Piwnica A, Dubost C (1980): Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 79: 338-348

41. Sarsam MA, Yacoub M (1993): Remodeling of the aortic valve anulus. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 105: 435-438
42. Frater RW (1986): Aortic valve insufficiency due to aortic dilatation: correction by sinus rim adjustment. *Circulation* 74: 136-142
43. David TE, Feindel CM (1992): An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 103: 617-21
44. Dormand H, Mohiaddin RH (2013): Cardiovascular magnetic resonance in Marfan syndrome. *J Cardiovasc Magn Reson.* 15: 33
45. Cosgrove DM, Rosenkranz ER, Hendren WG, Bartlett JC, Stewart WJ (1991): Valvuloplasty for aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 102: 571-576
46. Fraser CD Jr, Wang N, Mee RB, Lytle BW, McCarthy PM, Sapp SK, Rosenkranz ER, Cosgrove DM 3rd (1994): Repair of insufficient bicuspid aortic valves. *Ann Thorac Surg.* 58: 386-390
47. Casselman FP, Gillinov AM, Akhrass R, Kasirajan V, Blackstone EH, Cosgrove DM (1999): Intermediate-term durability of bicuspid aortic valve repair for prolapsing leaflet. *Eur J Cardiothorac Surg.* 15: 302-308
48. 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
49. Schäfers HJ, Langer F, Aicher D, Graeter TP, Wendler O (2000): Remodeling of the aortic root and reconstruction of the bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg.* 70: 542-546
50. Langer F, Aicher D, Kissinger A, Wendler O, Lausberg H, Fries R, Schäfers HJ (2004): Aortic Valve Repair Using a Differentiated Surgical Strategy. *Circulation* 110: 1167-1173
51. Schäfers HJ, Aicher D, Langer F, Lausberg HF (2007): Preservation of the bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg.* 83: 740-745
52. Schäfers HJ, Bierbach B, Aicher D (2006): A new approach to the assessment of aortic cusp geometry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 132: 436-438
53. 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: 65-71
54. Schneider U, Schmied W, Aicher D, Giebels C, Winter L, Schäfers HJ (2016): Sinus Plication to Improve Valve Configuration in Bicuspid Aortic Valve Repair-Early Results. *Ann Thorac Surg.* 103: 580-585

55. Frazin L, Talano JV, Stephanides L, Loeb HS, Kopel L, Gunnar RM (1976): Esophageal echocardiography. *Circulation* 54: 102-108
56. Side CD, Gosling RG (1971): Non-surgical assessment of cardiac function. *Nature* 232: 335-336
57. Aicher D, Fries R, Rodionycheva S, Schmidt K, Langer F, Schäfers HJ (2010): Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. *Eur J Cardiothorac Surg.* 37: 127-132
58. Schäfers HJ (2007): Reconstruction of the Bicuspid Aortic Valve. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 12: 2-13
59. Schäfers HJ, Schmied W, Marom G, Aicher D (2013): Cusp height in aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 146: 269-274
60. Schäfers HJ, Aicher D (2013): Root remodeling for aortic root dilatation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2: 113-116
61. Schneider U, Schäfers HJ (2017): Repair of the Bicuspid Aortic Valve. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 22: 91-109
62. Lausberg HF, Aicher D, Kissinger A, Langer F, Fries R, Schäfers HJ (2006): Valve repair in aortic regurgitation without root dilatation--aortic valve repair. *Thorac Cardiovasc Surg.* 54: 15-20
63. Asano M, Kuniyama T, Aicher D, El Beyrouiti H, Rodionycheva S, Schäfers HJ (2012): Mid-term results after sinutubular junction remodelling with aortic cusp repair. *European Journal Cardio-Thoracic Surgery* 42: 1010-1015
64. Schneider U, Aicher D, Miura Y, Schäfers HJ (2016): Suture Annuloplasty in Aortic Valve Repair. *Ann Thorac Surg.* 101: 783-785
65. Fine JP, Gray RJ (1999): A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk'. *J Am Stat Assoc.* 94: 496-509
66. Grambsch P, Therneau T (1994): Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika.* 81: 515-526
67. Finkelstein DM, Muzikansky A, Schoenfeld DA (2003): Comparing survival of a sample to that of a standard population. *J Natl Cancer Inst.* 95: 1434-1439
68. Rahnavardi M, Yan TD, Bannon PG, Wilson MK (2011): Aortic valve-sparing operations in aortic root aneurysms: remodeling or reimplantation? *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 13: 189–197
69. Boodhwani M, de Kerchove L, Glineur D, Rubay J, Vanoverschelde JL, Noirhomme P, El Khoury G (2010): Repair of regurgitant bicuspid aortic valves: a systematic approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 140: 276-284
70. Vojáček J, Žáček P, Dominik J (2017): Aortic valve repair and valve sparing procedures. *Cor et Vasa* 59, 77-84

71. de Kerchove L, Boodhwani M, Glineur D, Vandyck M, Vanoverschelde JL, Noirhomme P, El Khoury G (2011): Valve sparing-root replacement with the reimplantation technique to increase the durability of bicuspid aortic valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 142: 1430-1438
72. Doss M, Moid R, Wood JP, Miskovic A, Martens S, Moritz A. (2005): Pericardial patch augmentation for reconstruction of incompetent bicuspid aortic valves. *Ann Thorac Surg.* 80: 304–307
73. Langer F, Graeter T, Nikoloudakis N, Aicher D, Wendler O, Schäfers HJ (2001): Valve-preserving aortic replacement: does the additional repair of leaflet prolapse adversely affect the results? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 122: 270-277
74. Aicher D, Langer F, Kissinger A, Lausberg H, Fries R, Schäfers HJ (2004): Valve-sparing aortic root replacement in bicuspid aortic valves: a reasonable option? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 28: 662-668
75. Swanson M, Clark RE (1974): Dimensions and geometric relationships of the human aortic valve as a function of pressure. *Circ Res.* 35: 871-82
76. Bierbach BO, Aicher D, Issa OA, Bomberg H, Gräber S, Glombitza P, Schäfers HJ (2010): Aortic root and cusp configuration determine aortic valve function. *Eur J Cardiothorac Surg.* 38: 400–406
77. Navarra E, El Khoury G, Glineur D, Boodhwani M, Van Dyck M, Vanoverschelde JL, Noirhomme P, de Kerchove L. (2013): Effect of annulus dimension and annuloplasty on bicuspid aortic valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 44: 316-322
78. de Kerchove L, Mastrobuoni S, Boodhwani M, Astarci P, Rubay J, Poncelet A, Vanoverschelde JL, Noirhomme P, El Khoury G (2016): The role of annular dimension and annuloplasty in tricuspid aortic valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 49: 428-437
79. Marom G, Haj-Ali R, Rosenfeld M, Schäfers HJ, Raanani E (2013): Aortic root numeric model: correlation between intraoperative effective height and diastolic coaptation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 145: 303-304
80. Marom G, Haj-Alo R, Rosenfeld M, Schäfers HJ, Raanani E (2013): Aortic root numeric model: Annulus diameter prediction of effective height and coaptation in post-aortic valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 145: 406-411
81. Cabrol C, Cabrol A, Guiraudon G, Bertrand M (1966): Treatment of aortic insufficiency by means of aortic annuloplasty. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 59: 1305-1312
82. de Kerchove L, Vismara R, Mangini A, Fiore GB, Price J, Noirhomme P, Antona C, El Khoury G (2012): In vitro comparison of three techniques for ventriculo-aortic junction annuloplasty. *Eur J Cardiothorac Surg.* 41: 1117 -1124
83. Anderson RH (2000): Clinical anatomy of the aortic root. *Heart* 84: 670–673

84. De Paulis R, Salica A (2019): Surgical anatomy of the aortic valve and root—implications for valve repair. *Ann Cardiothorac Surg.* 8: 313–321
85. Khelil N, Sleilaty G, Palladino M, Fouda M, Escande R, Debauchez M, Di Centa I, Lansac E (2015): Surgical Anatomy of the Aortic Annulus: Landmarks for External Annuloplasty in Aortic Valve Repair. *The Annals of Thoracic Surgery* 99: 1220-1226
86. Ram D, Bouhout I, Karliova I, Schneider U, El-Hamamsy I, Schäfers HJ (2020): Concepts of Bicuspid Aortic Valve Repair: A Review. *Ann Thorac Surg.* 109: 999-1006
87. Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, Becker AE, Serruys PW, Anderson RH (2008): Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv.* 1: 74-81
88. Nawaytou O, Mastrobuoni S, de Kerchove L, Baert J, Boodhwani M, El Khoury G (2018): Deep circumferential annuloplasty as an adjunct to repair regurgitant bicuspid aortic valves with a dilated annulus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 156: 590-597
89. Lansac E, Centa ID, Crozat EA, Bouchot O, Doguet F, Daroca T, Nijs J (2011): An external open ring for isolated aortic valve repair. *Multimed Man Cardiothorac Surg.* PMID: 24414041
90. Lansac E, Di Centa I, Sleilaty G, Lejeune S, Berrebi A, Zacek P, Debauchez M (2017): Remodeling root repair with an external aortic ring annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 153: 1033-1042
91. Lansac E, Di Centa I, Sleilaty G, Lejeune S, Khelil N, Berrebi A, Diakov C, Mankoubi L, Malergue MC, Noghin M, Zannis K, Salvi S, Dervanian P, Debauchez M (2016): Long-term results of external aortic ring annuloplasty for aortic valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 50: 350-60
92. Schäfers HJ (2012): Aortic annuloplasty: a new aspect of aortic valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 41: 1124–1125
93. Aicher D, Schneider U, Schmied W, Kunihara T, Tochii M, Schäfers HJ (2013): Early results with annular support in reconstruction of the bicuspid aortic valve. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 145: 30-34
94. Kunihara T, Arimura S, Sata F, Giebels C, Schneider U, Schäfers HJ (2018): Aortic annulus does not dilate over time after aortic root remodeling with or without annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 155: 885-894
95. Stephens EH, Hope TA, Kari FA, Kvitting JP, Liang DH, Herfkens RJ, Miller DC (2015): Greater asymmetric wall shear stress in Sievers' type 1/LR compared with 0/LAT bicuspid aortic valves after valve-sparing aortic root replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 150: 59-68

96. Mastrobuoni S, de Kerchove L, Navarra E, Watremez C, Vancraeynest D, Rubay J, Noirhomme P, El Khoury G (2019): Long-term experience with valve-sparing reimplantation technique for the treatment of aortic aneurysm and aortic regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 158: 14-23
97. Al Halees Z, Al Shahid M, Al Sanei A, Sallehuddin A, Duran C (2005): Up to 16 years follow-up of aortic valve reconstruction with pericardium: a stentless readily available cheap valve? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 28: 200–205
98. Karliova I, Schneider U, Ehrlich T, Schäfers HJ (2020): Results of Pericardial Patches in Tricuspid and Bicuspid Aortic Cusp Repair. *Ann Thorac Surg.* 109: 728-735
99. 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
100. Lindblom D, Lindblom U, Quist J, Lundström H (1990): Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 15: 566-573
101. Kvidal P, Bergström R, Hörte LG, Ståhle E (2000): Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 35: 747–756
102. de Meester C, Pasquet A, Gerber BL, Vancraeynest D, Noirhomme P, El Khoury G, Vanoverschelde JIJ (2014): Valve repair improves the outcome of surgery for chronic severe aortic regurgitation: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 148: 1913-1920
103. Schneider U, Hofmann C, Aicher D, Takahashi H, Miura Y, Schäfers HJ (2016): Suture Annuloplasty Significantly Improves the Durability of Bicuspid Aortic Valve Repair. *Ann Thorac Surg.* 103: 504-507
104. Yacoub MH, Aguib H, Gamrah MA, Shehata N, Nagy M, Donia M, Aguib Y, Saad H, Romeih S, Torii R, Afifi A, Lee SL (2018): Aortic root dynamism, geometry, and function after the remodeling operation: Clinical relevance. *JTCS* 156: 951-962
105. Schneider U, Ehrlich T, Karliova I, Giebels C, Schäfers HJ (2017): Valve-sparing aortic root replacement in patients with Marfan syndrome-the Homburg experience. *Ann Cardiothorac Surg.* 6: 697-703
106. 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: 1-8

7. Publikationen

1. Schneider U, **Hofmann C**, Aicher D, Takahashi H, Miura Y, Schäfers HJ (2016): Suture Annuloplasty Significantly Improves the Durability of Bicuspid Aortic Valve Repair. *Ann Thorac Surg.* 103: 504-507.
2. 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: 65-71.
3. 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 Cardiology* 5: 1-8.

8. Danksagungen

Insbesondere gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schäfers, sowie meinem Betreuer Herrn Dr. med. Ulrich Schneider für die konstruktive Zusammenarbeit und ausgezeichnete Betreuung. Durch deren Weitsichtigkeit, deren Rat auch in schwierigen Situationen und deren Unnachgiebigkeit ist es erst gelungen, diese komplexe Arbeit zum Abschluss zu bringen.

Des Weiteren möchte ich Herrn Jakob Schöpe sowie dem Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik an der Universität des Saarlandes danken, die durch ihre Zusammenarbeit beim Auswerten der Daten sowie beim Erstellen der Graphiken mir eine große Unterstützung waren.

Zum Abschluss möchte ich meiner Familie und insbesondere meinen Eltern und meiner Schwester für die Hilfe und den Beistand während der gesamten Arbeit danken.

9. Lebenslauf

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

Tag der Promotion

09.05.2022

Dekan:

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

Berichterstatter:

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

Univ.-Prof. Dr. med. Tanja Rädle-Hurst