

Aus der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Medizinischen  
Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Ergebnisse der Ross Operation mit dezellularisierten  
Pulmonalklappenprothesen

Results of the Ross Procedure with decellularized  
Pulmonary Valve Protheses

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexandru Claudiu Paun

aus Bukarest, Rumänien

Datum der Promotion: 25.06.2023



## **Vorwort**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:  
Christ T, Paun AC, Grubitzsch H, Holinski S, Falk V, Dushe S. Long-term results after the Ross procedure with the decellularized AutoTissue Matrix bioprosthesis used for pulmonary valve replacement. Eur J Cardiothorac Surg 2019;55:885–92

# Inhaltsverzeichnis

VORWORT.....	3
TABELLENVERZEICHNIS .....	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	7
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	8
ABSTRAKT .....	10
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>15</b>
<b>1.1 ANATOMIE DER AORTENKLAPPE.....</b>	<b>15</b>
<b>1.2 AORTENKLAPPENVITIIEN .....</b>	<b>17</b>
<b>1.2.1 Aortenklappenstenose .....</b>	<b>17</b>
<b>1.2.2 Aortenklappeninsuffizienz.....</b>	<b>19</b>
<b>1.2.3 Das kombinierte Aortenklappenvitium.....</b>	<b>22</b>
<b>1.3 INDIKATIONEN ZUM ERSATZ DER AORTENKLAPPE.....</b>	<b>22</b>
<b>1.4 INTERVENTIONELLE UND CHIRURGISCHE VERFAHREN .....</b>	<b>26</b>
<b>1.4.1 Interventionelle Aortenklappenimplantation .....</b>	<b>26</b>
<b>1.4.2 Chirurgische Verfahren.....</b>	<b>27</b>
<b>1.5 KLAPPENPROTHESEN .....</b>	<b>30</b>
<b>1.5.1 Biologische Klappenprothesen.....</b>	<b>30</b>
<b>1.5.2 Mechanische Prothesen.....</b>	<b>31</b>
<b>1.5.3 Homografts .....</b>	<b>31</b>
<b>1.6 ROSS OPERATION .....</b>	<b>32</b>
<b>1.6.1 Geschichte der Ross Operation .....</b>	<b>32</b>
<b>1.6.2 Indikation für eine Ross Operation .....</b>	<b>33</b>
<b>1.6.3 Durchführung der Ross Operation .....</b>	<b>34</b>
<b>1.6.4 Ergebnisse der Ross Operation .....</b>	<b>36</b>
<b>1.6.5 Dezellularisierte Pulmonalklappenprothesen .....</b>	<b>40</b>
<b>2 ZIELSTELLUNG .....</b>	<b>42</b>
<b>3 MATERIAL UND METHODIK .....</b>	<b>44</b>
<b>3.1 STUDIENDESIGN UND PATIENTENKOLLEKTIV.....</b>	<b>44</b>
<b>3.2 OPERATIVES VERFAHREN .....</b>	<b>44</b>
<b>3.3 NACHVERFOLGUNG DER PATIENTEN.....</b>	<b>45</b>
<b>3.4 ECHOKARDIOGRAPHISCHE EVALUATION .....</b>	<b>45</b>

3.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	47
4	ERGEBNISSE .....	48
4.1	FRÜHPSTOPERATIVE ERGEBNISSE .....	49
4.2	ECHOKARDIOGRAPHISCHE ERGEBNISSE .....	50
4.3	FREIHEIT VON REOPERATION .....	51
4.4	LANGZEIT-ÜBERLEBEN .....	54
5	DISKUSSION .....	57
6	LIMITATIONEN .....	66
	LITERATURVERZEICHNIS .....	67
	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....	77
	ANTEILSERKLÄRUNG .....	79
	BESCHEINIGUNG DES AKKREDITIERTEN STATISTIKERS.....	82
	LEBENS LAUF .....	80
	DANKSAGUNG.....	81

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Grundcharakteristika der Patienten.....	48
Tabelle 2: Risikofaktoren für Sterblichkeit .....	49
Tabelle 3: Echokardiographische Ergebnisse.....	50
Tabelle 4: Freiheit von Reoperation - Multivariate Risikoanalyse .....	53
Tabelle 5: Einfluss der operativen Technik auf die Mortalität.....	55

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Freiheit von Reoperation .....	52
Abbildung 2: Überlebensrate der gesamten Kohorte .....	54
Abbildung 3: Überlebenszeit .....	56

## **Abkürzungsverzeichnis**

AAA. Aneurysma der Aorta ascendens

AI. Aortenklappeninsuffizienz

AK. Aortenklappe

BAV. bikuspidale Aortenklappe

COPD. Chronic obstructive pulmonary disease

CT. Computertomographie

DG<sub>max</sub>. maximaler Druckgradient

DG<sub>mean</sub>. durchschnittlicher Druckgradient

DMEM. Dulbecco's Modified Eagle Medium

EDTA. Ethylendiamintetraessigsäure

GFR. glomeruläre Filtrationsrate

KHK. koronare Herzerkrankung

KÖF. Klappenöffnungsfläche, Klappenöffnungsfläche

LVEDD. linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

LV-EF. Auswurfraction des linken Ventrikels

mm. Millimeter

mmHg. Millimeter Quecksilbersäule

PAPs. systolischer Druck in der Pulmonalarterie

pAVK. periphere arterielle Verschlusskrankheit



PI. Pulmonalklappeninsuffizienz

PK. Pulmonalklappe

RV. Rechter Ventrikel

RVEDD. rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

TAVI. Transkatheter-Aortenklappen-Implantation

TGFBR. Transforming Growth Factor  $\beta$  Receptor

TI. Trikuspidalklappensuffizienz

Vmax. maximale Geschwindigkeit

## **Abstrakt**

### **Titel: Ergebnisse der Ross Operation mit dezellularisierten Pulmonalklappenprothesen**

## **Hintergrund**

Die Ross-Operation ist auch 50 Jahre nach ihrer Einführung eine wichtige Operationstechnik mit gewissen Vorteilen für ausgewählte Patientenkohorten.

Eine Vielzahl von klinischen Studien beweisen gute langfristige Ergebnisse. Der Eingriff an zwei Klappen und die zusätzlichen operativen Schritte, die im Vergleich zu einem herkömmlichen Aortenklappenersatz durchgeführt werden müssen, stellen Nachteile der Prozedur dar. Die Klappenprothese, die in Pulmonalposition eingesetzt wird, kann entscheidend für das Ergebnis sein.

## **Zielstellung**

Die Patienten in unserer Kohorte bekamen eine Ross-Operation mit einer dezellularisierten, porcinen Klappenprothese, Matrix-P-Bioprothesen (AutoTissue GmbH, Berlin, Deutschland). Präklinische Tests und klinische Kurzzeitergebnisse dieser Klappenprothese bei Erwachsenen waren vielversprechend.

Langzeitergebnisse lagen jedoch noch nicht vor. Das Ziel der aktuellen Arbeit ist die Langzeitergebnisse der Patienten nach Implantation dieser Prothesen zu erfassen.

## **Material und Methodik**

Von 2002 bis 2012 wurde das Ross-Verfahren mit einer Matrix-P-Prothese bei 492 erwachsenen Patienten in der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Ausgewertet wurden Patientenakten, Informationen des Einwohnermeldeamtes, Telefoninterviews und körperliche Untersuchungen sowie echokardiographischen Daten.

## **Ergebnisse**

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug  $7,7 \pm 4,3$  Jahre. Die gesamte Nachbeobachtungszeit betrug 3657,4 Patientenjahre, 3281,3 Autotransplantationsjahre und 2750,6 Matrix-P-Jahre.

Die Krankenhaussterblichkeit betrug 3,9 % ( $n = 19$ ). Die Freiheit von Aortenklappenreoperationen betrug nach 5, 10 und 12,5 Jahren  $91,8 \pm 1,4\%$ ,  $86,1 \pm 2,0\%$  bzw.  $86,1 \pm 2,0\%$ . Circa ein Drittel der Patienten entwickelten bis zum Ende der Beobachtungszeit eine mindestens mittelgradige Pulmonalklappeninsuffizienz. Dies spiegelt sich auch in der Zahl der Patienten wider, die eine eingeschränkte Funktion der rechten Herzkammer entwickelten. Die Reoperationsfreiheit der Pulmonalklappen betrug nach 5, 10 und 12,5 Jahren  $76,2 \pm 2,1 \%$ ,  $58,6 \pm 2,9 \%$  bzw.  $53,4 \pm 3,4 \%$ . Die Überlebensrate nach 5, 10 und 12,5 Jahren betrug  $82,8 \pm 1,7\%$ ,  $70,4 \pm 2,3 \%$  bzw.  $62,4 \pm 2,9 \%$ .

## **Schlussfolgerung**

Die Matrix Prothese zeigte ungünstige echokardiographische Langzeitergebnisse mit einer hohen Rate an Reoperationen.

Infolgedessen war das Langzeitüberleben dieser Patientenkohorte beeinträchtigt. Aufgrund dieser Ergebnisse sollte die Verwendung der Matrix P-Prothese für den Pulmonalklappenersatz bei Erwachsenen nach dem Ross-Verfahren nicht empfohlen werden.

## **Abstract**

**Title: The outcome of Ross procedures with decellularized pulmonary valve prostheses**

## **Background**

Ross surgery remains an important surgical technique 50 years after its introduction, with certain benefits for selected cohorts of patients.

A large number of clinical studies demonstrate good long-term outcomes. The intervention on two valves and the additional surgical steps that must be performed compared with conventional aortic valve replacement are disadvantages of the procedure. The prosthetic valve, which is placed in the pulmonary position, may be critical to the outcome.

## **Objective**

Patients in our cohort underwent Ross surgery with a decellularized porcine valve prosthesis, Matrix-P-Bioprostheses (AutoTissue GmbH, Berlin, Germany). Preclinical testing and short-term clinical results of this prosthesis in adults were promising.

However, long-term results were not yet available. The aim of the current work is to assess the long-term outcomes of patients after implantation of these prostheses.

### **Material and Methodology**

From 2002 to 2012, the Ross procedure with a Matrix P prosthesis was performed in 492 adult patients at the Department of Cardiovascular Surgery, Charité-Medical School, Berlin. Patient records, information from the registry office, telephone interviews, and physical examinations as well as echocardiographic data were evaluated.

### **Results**

The mean follow-up time was  $7.7 \pm 4.3$  years. The total follow-up time was 3657.4 patient-years, 3281.3 autograft-years, and 2750.6 Matrix P-years.

In-hospital mortality was 3.9% ( $n = 19$ ). Freedom from aortic valve reoperation at 5, 10, and 12.5 years was  $91.8 \pm 1.4\%$ ,  $86.1 \pm 2.0\%$ , and  $86.1 \pm 2.0\%$ , respectively. Approximately one third of patients developed at least moderate pulmonary valve regurgitation by the end of the observation period. This is also reflected in the number of patients who developed impaired right ventricular function. Freedom from pulmonary valve reoperation at 5, 10, and 12.5 years was  $76.2 \pm 2.1\%$ ,  $58.6 \pm 2.9\%$ , and  $53.4 \pm 3.4\%$ , respectively. Survival at 5, 10, and 12.5 years was  $82.8 \pm 1.7\%$ ,  $70.4 \pm 2.3\%$ , and  $62.4 \pm 2.9\%$ , respectively.

## **Conclusion**

The Matrix prosthesis showed unfavorable long-term echocardiographic results with a high rate of reoperation. As a result, long-term survival in this patient cohort was impaired. Based on these results, the use of the Matrix P prosthesis for adult pulmonary valve replacement after the Ross procedure should not be recommended.

## **1 Einleitung**

### **1.1 Anatomie der Aortenklappe**

Die Aorten- und die Pulmonalklappe sind Taschenklappen, die histologisch als Endokardplikaturen betrachtet werden können. Die Aortenklappe befindet sich am Übergang des linken Ventrikels in die Aorta, beziehungsweise am Sinus aortae (Valsalva). Sie besteht normalerweise aus drei Taschen, die gleich groß und gleich geformt sind. Sie haben keine eigene Durchblutung, enthalten aber feine Nervenfasern. In der Mitte der freien Kante des Segels, an dem Punkt wo die Segel koaptieren, befindet sich eine Gewebeverdickung, der sogenannte Nodus Arantii. Die Segel sind angrenzend an die Aortenwand fein perforiert. Jedes Segel bildet einen etwa 120° Winkel an der Aortenwand, somit bauen sich drei halbmondförmige Taschen auf, der Valvula semilunaris dextra, sinistra und posterior. Wenn die Klappe geschlossen ist, entsteht eine „sternartige“ Figur. Die normale Klappenöffnungsfläche (KÖF) liegt zwischen 2,6 und 4,0 cm<sup>2</sup>.

Die Aorten- und die Pulmonalklappe zeigen eine ähnliche, aber nicht identische Struktur. Die Pulmonalklappe hat im Vergleich zur Aortenklappe keinen fibrotischen Ring und ihre Segel sind etwas dünner. Zusätzlich besitzt das Gewebe der Aortenklappe neben starren Bindegewebsanteilen auch elastische Fasern. Diese Struktur erlaubt eine radiale Ausdehnung des Taschengewebes, ohne dass es zu einem Durchschlagen der Taschen kommt.

Die normale Funktion des Herzens hängt von der Fähigkeit der Klappen ab, dem Blut einen unidirektionalen Fluss zu geben. Dafür müssen die Segel eine ausgezeichnete Mobilität, Flexibilität und strukturelle Integrität haben. Diese Eigenschaften basieren auf der histologischen Struktur der Segel. Die komplexe Mikroarchitektur

ermöglicht eine erhebliche Änderung der Form und Größe der Segel während des Herzzyklus. [50]

Die Aortenklappe besteht aus mehreren Strukturen, jede mit ihrem histologischen Profil und Partikularitäten der Beschaffenheit. Typisch für die Histologie der Aortenwurzel ist der allmähliche Übergang von den elastischen Fasern der Aorta zu den muskulären des Ventrikels.

Durch die Verbindung der tiefsten Punkte aller Aortensegel entsteht ein Kreis. Dieser wird gewöhnlich als Annulus betrachtet. Entlang des Annulus ergeben sich mehrere wichtige anatomische Beziehungen. Unterhalb der Kommissur zwischen dem nonkoronaren Segel und dem linkskoronaren Segel liegt der aorto-mitrale Übergang. Unterhalb der nonkoronaren Tasche befindet sich das posteriore Diverticulum des linksventrikulären Ausflusstrakts. Hier steht die Aortenklappe in Beziehung mit dem rechten Vorhof. Unter der nonkoronaren Tasche, zwischen ihrem tiefsten Punkt und der Kommissur zwischen nonkoronarem und rechtskoronarem Segel, befindet sich der Teil des atrialen Septums, der den Atrioventrikularknoten beinhaltet. Die Kommissur zwischen nonkoronarem und rechtskoronarem Segel befindet sich oberhalb des membranösen Teiles des ventrikulären Septums, das vom His-Bündel durchbohrt wird. Unterhalb der Kommissur zwischen dem linken- und rechtskoronaren Segel befindet sich der höchste Punkt des linksventrikulären Ausflusstraktes. An dieser Ebene sind die Aorta und der Truncus pulmonalis gegenüberstehend. Weiterhin liegt der einzige Teil der Aortenklappe, der sich nicht in enger Beziehung zu einer anderen Herzkammer befindet, das linkskoronare Segel zwischen der zuletzt genannten Kommissur bis zum tiefsten Punkt der linkskoronaren Tasche.[29]



## **1.2 Aortenklappenvitien**

Die Epidemiologie der Aortenklappenvitien variiert im Zusammenhang mit dem Grad der Entwicklung jeder Region. Ein Großteil der Morbidität und Mortalität bedingt durch Aortenklappenvitien ist auf infektiöse Krankheiten zurückzuführen.[17]

Ein Aortenklappenvitium kann eine infektiöse Krankheit als unmittelbare Ursache haben, wie im Fall der Aortenklappenendokarditis, oder ein Defekt der Aortenklappe kann sich auf dem Boden einer infektiösen Erkrankung entwickeln, wie im Fall des rheumatischen Fiebers. Das rheumatische Fieber als Hauptursache für Aortenklappenfehler ist für Entwicklungsländer spezifisch. Demgegenüber ist die altersbedingte Degeneration der Aortenklappe die führende Ursache eines Aortenklappenvitiums in Nordamerika und Westeuropa.

### **1.2.1 Aortenklappenstenose**

Die Inzidenz der Aortenklappenstenose steigt verhältnismäßig mit dem Alter der untersuchten Bevölkerung. Über 10% der Patienten über 80 Jahre können eine Aortenklappenstenose haben. [25]

Die Aortenklappenstenose wird meist durch eine Degeneration und Kalzifizierung einer bikuspiden oder trikuspiden Aortenklappe verursacht. Diese kann aber auch durch eine rheumatische Krankheit hervorgerufen werden.

Die Aortenklappenstenose entwickelt sich auf dem Boden eines inflammatorischen Prozesses, der von der Beschädigung der endothelialen Schicht durch mechanische Belastung ausgelöst wird. Die Durchdringung von Lipiden, die konsekutive Fibrose, die Verdickung der Segel und anschließend die Kalzifizierung ergänzen

die physiopathologische Kette der Krankheit. Dadurch verkleinert sich die Öffnung der Aortenklappe. [25]

Durch die Reduktion der Öffnungsfläche der Aortenklappe entstehen erhöhte Druckgradienten und somit eine erhöhte Druckbelastung des linken Ventrikels. Um die erhöhten Gradienten zu überwinden, entwickelt sich anschließend eine Hypertrophie der Wände des linken Ventrikels, die zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf aber auch zu einer Behinderung des subendokardialen Blutflusses führt. So werden die pectanginösen Beschwerden erklärt, die von Patienten mit einer Aortenklappenstenose beschrieben werden, auch dann, wenn sie keine makroangiopatische Koronarsklerose haben. Dem typischen klinischen Bild gehören auch Synkopen und Schwindel als Begleitsymptome, die wegen der zerebralen Minderperfusion auftreten.

Ohne Behandlung entwickelt sich die hochgradige Aortenklappenstenose rapide tödlich. Die durchschnittliche Überlebensrate ohne Therapie beträgt ca. 2-3 Jahre. [6]

Die Echokardiographie bietet die beste Möglichkeit an, die Aortenklappenstenose zu diagnostizieren und ihren Einfluss auf die gesamte Funktion des Herzens einzuschätzen. Eine eingeschränkte Öffnung der Aortenklappe reicht nicht um die Diagnose zu stellen. Diese ist immer mit der linksventrikulären Funktion, Wanddicke und Gesamtgröße des linken Ventrikels, Druckgradienten und Fluss über die Aortenklappe im Zusammenhang zu betrachten.

Im typischen Fall kann die Diagnose einer hochgradigen Aortenklappenstenose gestellt werden, wenn die Klappenöffnung unter  $1\text{cm}^2$  beträgt und der mittlere Druckgradient  $40\text{mmHg}$  überschreitet.<sup>6</sup>

Das Fehlen der für die Aortenklappenstenose typischen erhöhten Gradienten, kann diese Krankheit aber nicht ausschließen. Im klinischen Alltag können Patienten beobachtet werden, die trotz einer Klappenöffnung von unter 1 cm<sup>2</sup> weder erhöhte Druckgradienten (DG<sub>mean</sub>>40mmHg), noch eine erhöhte Flussgeschwindigkeit über die Aortenklappe (V<sub>max</sub>>4m/s) entwickeln. Eine Aortenklappenstenose mit physiologischen Druckgradienten oder mit normaler Geschwindigkeit des Jets über die Aortenklappe kann, zum Beispiel, bei Patienten mit einer eingeschränkten Funktion des linken Ventrikels oder bei Patienten mit einem verminderten Volumen eines „steifen“ linken Ventrikels im Rahmen einer ausgeprägten Hypertrophie beobachtet werden.

Diese klinische Entität und ihre rechtzeitige Feststellung haben eine erhöhte klinische Relevanz, da die Patienten mit einer so genannten „Low-Flow, Low-Gradient“ Aortenklappenstenose eine schlechtere Prognose haben. Ohne Behandlung beträgt die Mortalität nach 2 Jahren 47%, im Vergleich zu Patienten mit einer konventionellen Aortenklappenstenose, bei denen die Mortalität ohne Therapie nach 2 Jahren 34% beträgt.[12]

### **1.2.2 Aortenklappeninsuffizienz**

Die Aortenklappeninsuffizienz ist der Rückfluss des Blutstromes aus der Aorta in den linken Ventrikel.

Die Prävalenz der Aortenklappeninsuffizienz beträgt laut der Framingham Studie 4,9% in der allgemeinen Bevölkerung.[46] Die Aortenklappeninsuffizienz hat eine akute und eine chronische Form. Diese sind zwei unterschiedliche klinische Entitäten mit individuellen Symptomaten, Ursachen und therapeutischen Strategien.

Die akute Aortenklappeninsuffizienz ist meistens die Konsequenz einer Endokarditis. Diese kann aber auch bei Patienten mit Aortendissektionen, Dehiszenz oder Fehlfunktion einer Klappenprothese, beobachtet werden.

Die Regurgitation des Blutstromes aus der Aorta in einen normal großen linken Ventrikel führt zu einem abrupten Anstieg des enddiastolischen Druckes in dem Ventrikel. Dieser überwindet den linksatrialen Druck und bewirkt zuerst eine vorzeitige Schließung der Mitralklappe während der Diastole und später eine Regurgitation durch die Mitralklappe. Daraufhin nimmt der Druck in den pulmonalen Venen zu und anschließend entsteht ein Lungenödem.

Die verkürzte Diastole, die durch die kompensatorische Tachykardie entsteht, und der erhöhte enddiastolische linksventrikuläre Druck führen zu einer Myokardischämie.

Patienten mit schwerer Aortenklappeninsuffizienz werden bei Fehlen einer adäquaten und rechtzeitigen chirurgischen Behandlung eine ausgeprägte Hypotonie und kardiogenen Schock entwickeln.

Die chronische Form entsteht bei älteren Patienten auf Grund einer Kalzifizierung der Klappe und bei jüngeren auf Grund einer bikuspiden Aortenklappe. Seit der Verbreitung der antibiotischen Therapie nimmt die Inzidenz des rheumatischen Fiebers als Ursache eines Aortenklappenvitiums immer weiter ab.[49] Seltener kann eine Aortenklappeninsuffizienz bei Patienten mit einer myxomatösen Degeneration, Bindegewebserkrankung (dann oftmals mit einem dilatierten Aortenklappenring assoziiert) oder Vaskulitis beobachtet werden.

Bei Patienten mit einer chronischen Aortenklappeninsuffizienz handelt es sich um einen allmählichen Prozess, sodass eine

kompensatorische Umstrukturierung der linken Herzkammer stattfinden kann. Die Dilatation und Hypertrophie des Ventrikels erlauben zuerst die Aufrechterhaltung der systolischen Funktion. In fortgeschrittenen Phasen entwickelt sich eine ausgeprägte interstitielle Fibrose, sodass die systolische Funktion sinkt.

Die Diagnose und die zugrundeliegenden Mechanismen der Aortenklappeninsuffizienz können am besten im Rahmen einer echokardiographischen Untersuchung dargestellt werden.

Die Mechanismen der Aortenklappeninsuffizienz können folgendermaßen klassifiziert werden:

1. Normale Taschen die aufgrund einer Dilatation des Aortenannulus eine insuffiziente Koaptation aufweisen. Darauffolgend wird ein zentraler Rückfluss beobachtet.
2. Prolaps einer Tasche mit einem exzentrischen Rückfluss.
3. Retrahierung einer Tasche – auch in dem Fall wird ein exzentrischer Rückfluss generiert.

Im Rahmen derselben Untersuchung werden wertvolle Daten über die Morphologie der Aortenwurzel und Aorta ascendens aber auch über die Morphologie und Funktion des linken Ventrikels gesammelt. Diese können die Natur der Insuffizienz und ihren Einfluss auf die Funktion des gesamten Herzens erklären.[37]

### **1.2.3 Das kombinierte Aortenklappenvitium**

In dem Fall des kombinierten Aortenklappenvitiums handelt es sich um einen komplexen pathophysiologischen Mechanismus, im Rahmen dessen die klinische Relevanz durch jede Komponente des Vitiums geprägt wird.

Die stenotische Komponente des Aortenklappenvitiums ruft eine Hypertrophie und folglich verminderte Compliance der linken Herzkammer hervor, sodass der enddiastolische linksventrikuläre Druck, der auf Grund der Aortenklappeninsuffizienz pathologisch erhöht ist, rasch und unverhältnismäßig zunehmen kann.

Die Kombination der zwei Vitien führt dazu, dass die meisten Patienten symptomatisch werden, schon bevor der endsystolische Durchmesser des linken Ventrikels den typischen Wert, der die Indikation für eine chirurgische Therapie erklärt (50 mm), erreicht wird. [8]

### **1.3 Indikationen zum Ersatz der Aortenklappe**

Die medikamentöse Behandlung von hochgradigen Aortenklappenvitien zeigt sich als Monotherapie insuffizient. Die chirurgische Therapie der Aortenklappe ist seit Jahrzehnten die Standardbehandlung.[49]

Die chirurgische Therapie ist abhängig von der Art des Vitiums.

Die akute Aortenklappeninsuffizienz ist eine seltene klinische Entität und stellt in den meisten Fällen die Indikation für eine notfallmäßige Operation. Diese wird bei Patienten beobachtet, die unter Aortenklappenendokarditis oder Aortendissektion leiden.

Bei chronischer Regurgitation ist die Indikation für eine chirurgische Therapie von Symptomen und von dem Durchmesser des linken Ventrikels und der Aorta abhängig.

Patienten ohne Symptome, die aber eine Aortenklappeninsuffizienz haben und dazu eine eingeschränkte Funktion des linken Ventrikels ( $\leq 50\%$ ) und einen dilatierten linken Ventrikel (enddiastolisch mehr als 70mm oder endsystolisch mehr als 50mm) wird eine chirurgische Therapie empfohlen. Patienten mit einer hochgradigen Insuffizienz der Aortenklappe, die die oben genannten Werte nicht erreicht haben, werden engmaschig kontrolliert, damit die Patienten mit einer diskreten Symptomatik, die von einer Operation profitieren würden, schnellstmöglich identifiziert werden. [8]

Symptomatische Patienten sollten unabhängig von der linksventrikulären Pumpleistung operiert werden.

Die Dilatation der Aorta kann in Abhängigkeit der Ebene, wo sich das Aneurysma entwickelt hat, spezifisch behandelt werden. Aneurysmen im Bereich der Wurzel benötigen einen Wurzelersatz mit Reimplantation der Koronararterien. Wenn das Aneurysma sich

weiter in der Aorta ascendens befindet, dann kann ein suprakoronarer Ersatz der Aorta ascendens durchgeführt werden, im Rahmen dessen die native Aortenklappe behalten wird. Bei grenzwertigen Diametern sollten die Familienanamnese, der Alter des Patienten und das vorkalkulierte Risiko einer eventuellen Operation in Betracht gezogen werden.

In der Aorten Chirurgie stellen die Patienten mit einem Marfan Syndrom oder anderen Bindegewebserkrankungen eine besondere Patientengruppe dar. Eine Operation wird allen Marfan-Patienten ab einem Durchmesser der Aorta ascendens von 50mm empfohlen. Marfan-oder Loeys-Dietz-Patienten mit anderen Risikofaktoren oder Patienten mit TGFBR1 oder TGFBR2 Mutationen haben eine Indikation für eine chirurgische Therapie schon an einem Diameter von über 45mm.

Die symptomatische hochgradige Aortenklappenstenose ist eine direkte Indikation für einen unverzüglichen Aortenklappenersatz. Ein mittlerer Druckgradient über die Aortenklappe von mehr als 40mmHg stellt unabhängig von der linksventrikulären Pumpleistung bei den meisten Patienten die operative Indikation dar.

Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion, die gleichzeitig einen niedrigen Fluss und niedrigen Druckgradient über die Aortenklappe aufweisen, profitieren von einem Eingriff unter der Voraussetzung, dass die reduzierte Pumpleistung von der erhöhten



Nachlast hervorgerufen wurde. Daraufgehend kann in den meisten Fällen eine Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion beobachtet werden.

Eine besondere Herausforderung besteht darin, die Patienten zu identifizieren, die trotz eines niedrigen Druckgradienten unter einer echten Aortenklappenstenose leiden und die von einem Eingriff profitieren würden. Um diese Fälle zu differenzieren, kann die präoperative Diagnostik mit einer CT Untersuchung ergänzt werden, im Rahmen deren der Agatston-Score geschätzt werden kann. Dieser Score widerspiegelt die Ausprägung der Kalzifikationen der Aortenklappe. Weiterhin kann eine Aortenklappenstenose stress-echokardiographisch demaskiert werden. Bei einem niedrigen Fluss aufgrund einer reduzierten linksventrikulären Funktion, kann Dobutamin bei Patienten mit einer Kontraktilitätsreserve verabreicht werden.

Bei der präoperativen Planung solcher Fälle sollten der allgemeine klinische Zustand des Patienten, die Ausprägung der Kalzifizierung der Aortenklappe, die Ausdehnung einer eventuellen koronaren Herzkrankheit und die Möglichkeit diese während derselben Operation zu behandeln.[8]

## **1.4 Interventionelle und chirurgische Verfahren**

### **1.4.1 Interventionelle Aortenklappenimplantation**

Der erste interventionelle Aortenklappenersatz wurde im Jahr 1989 von Hennig Rud Andersen experimentell durchgeführt.[2] Das Element der Neuheit bestand darin, dass die Klappenprothese innerhalb eines Stents beinhaltet war. Diese konnte in sich zusammengeklappt werden und durch einen minimal invasiven Zugang ohne die Unterstützung einer Herz-Lungen-Maschine implantiert werden.

Ursprünglich war die Intervention nur für Patienten angedacht, die einen chirurgischen Ersatz vermutlich nicht überlebt hätten oder die durch ihren allgemeinen Zustand und Lebenserwartung keine Indikation für die herkömmliche Operation gehabt hätten. Aufgrund der positiven Ergebnisse in der ersten Phase der damals neu erfundenen Behandlung wurde die Indikation zunehmend ausgeweitet. Aktuelle Studien erfassen auch Patienten mit einem niedrigen operativen Risiko und beweisen einen kürzeren Krankenhausaufenthalt und seltenerer Wiederaufnahmen ins Krankenhaus.[10]

Zwischen 2008 und 2017 ist die Zahl der Patienten, die mittels eines interventionellen Verfahrens behandelt worden sind, steil angestiegen (von 637 auf 19.752). In demselben Zeitraum ist die Zahl der Patienten, die durch einen chirurgischen

Aortenklappenersatz behandelt worden sind, von 18.911 auf 14.550 leicht gesunken.[18]

In Rahmen der präinterventionellen Vorbereitung muss eine Vielfalt von Patienteneigenschaften in Betracht gezogen werden. Die atherosklerotische Belastung, die Größe und Tortuosität der Gefäße sind entscheidend für die präoperative Planung wegen der Auswahl des Zuganges. Am häufigsten wird die TAVI transfemoral durchgeführt. Wenn das nicht möglich ist, dann kann die Intervention transapikal oder transaxillär durchgeführt werden. Andere Zugänge wie transaortal, transkarotisch oder transcaval werden selten verwendet.

## **1.4.2 Chirurgische Verfahren**

### ***1.4.2.1 Durchführung der Operation***

Die Operation erfolgt unter allgemeiner Anästhesie, bei Patienten unter erweiterter kardiodynamischer Überwachung mit zentral venösem und arteriellem Zugang. Die komplette mediane Sternotomie wurde von minimal invasiven Alternativen wie der oberen partiellen Sternotomie oder der rechts anterioren Minithorakotomie ersetzt. Die Herz-Lungen-Maschine wird an die Aorta ascendens und an den rechten Vorhof angeschlossen. Eine zusätzliche Kanüle wird für die Verabreichung der Kardioplegie gelegt. Zwischen der arteriellen- und Plegie-Kanüle wird die Aorta

geklemmt. Nach Verabreichung der Kardioplegie kann die Aortotomie durchgeführt werden. Die Aortenklappe kann direkt gesichtet werden und die weitere operative Strategie festgelegt werden.

#### **1.4.2.2 Valvuloplastie**

Im Laufe der Jahre wurden unterschiedliche Verfahren zur Klappenrekonstruktion entwickelt.

Bavaria et al. haben bei Patienten mit bikuspiden Aortenklappen eine Raphespaltung und Kuspensplikatur durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass kein Patient aus der Studiengruppe innerhalb der ersten 5 postoperativen Jahren erneut operiert werden musste.[4]

Bei quadrikuspiden Aortenklappe ist eine mögliche Therapie das akzessorische Segel zu entfernen. Bei Patienten mit verbundenen Segeln kann eine trianguläre Resektion mit Plikatur des freien Randes realisiert werden. [22]

Es wurden mehrere Ringmodelle für die Aortenklappe entwickelt. Sowohl steife Ringe, die den Aortenannulus durch ihre Rigidität stabilisieren sollten, als auch weiche, ausdehnbare Ringe, die die Dehnbarkeit der Aortenwurzel behalten sollten, zeigten sich noch

Verbesserungsbedürftig und konnten kein Standardverfahren initiieren.[35]

Die Möglichkeit eine Aortenklappe zu rekonstruieren ist oft dadurch begrenzt, dass die Taschen der Aortenklappe nur unzureichendes Material anbieten.[37] Um diese Begrenzung zu überwinden haben Ozaki et al. autologes Perikardium verwendet, das mit Glutaraldehyd 0,6% bearbeitet wurde. Die operative Technik bestand darin, die native Klappe zu exzidieren und neue Segel, die aus autologem Perikard nach einer Schablone hergestellt wurden, an dem Annulus zu implantieren. Die Rate der Freiheit von einer Reoperation betrug nach 53 Monaten in der Studiengruppe von 404 Patienten 96.2%. Mehrere Autoren konnten dieselben Methode anwenden und ähnliche Ergebnisse mit Rindperikard zeigen.[35]

#### ***1.4.2.3 Der chirurgische Aortenklappenersatz***

Die Therapie der Aortenklappenvitien ist durch die Entwicklung einer Vielzahl von Klappenprothesen und durch den Progress der Herzchirurgie deutlich vorangekommen. Die Haupteigenschaften einer idealen Prothese wurden von Harken beschrieben, der den ersten erfolgreichen Aortenklappenersatz durchgeführt hat: Dauerhaltbarkeit, fehlende Thrombogenität und eine optimale hämodynamische Leistung. [20]

Die Aortenklappenprothese kann dann durch verschiedene Methoden angebracht werden. Abhängig von dem Modell der Prothese kann diese fortlaufend oder mit Einzelnähten implantiert werden. Verschiedene Klappenmodelle benötigen keine Nähte und können per Ausdehnung (ähnlich der Transkatheterprothesen) angebracht werden.

## **1.5 Klappenprothesen**

### **1.5.1 Biologische Klappenprothesen**

Biologische Klappenprothesen haben Klappensegel deren Material tierischer Herkunft ist. In den meisten Fällen handelt sich um Perikard, das nach komplexer Aufbereitung an einen Ring, der als Gerüst dient, aufgenäht wird. Alternativ wurden gerüstfreie biologische Prothese entwickelt. In diesem Fall soll eine bessere Hämodynamik erzielt werden. Durch den Verzicht auf das Gerüst werden eine größere Klappenöffnung und somit niedrigere Druckgradienten erreicht.[28]Der Hauptnachteil der biologischen Prothesen besteht darin, dass sie nach gewisser Zeit degenerieren und dementsprechend zu einem erneuten Klappenversagen führen, sodass eine Reoperation notwendig wird.

In der Abwesenheit anderer Pathologien, die eine Antikoagulation notwendig machen, können Patienten, die eine biologische Prothese erhalten haben, auf eine langfristige

Blutverdünnungstherapie verzichten. Das stellt den führenden Vorteil dieser Prothesen dar.

### **1.5.2 Mechanische Prothesen**

Der erste Aortenklappenersatz wurde 1960 mit einer mechanischen Klappe durchgeführt.[20] Durch stetige Weiterentwicklung wurden die ursprünglichen verwendeten Kugel-Käfig-Prothesen zu den aktuellen Zweiflügel-Prothese weiterentwickelt.

Im Vergleich zu biologischen Prothesen zeigen diese eine bessere Hämodynamik und Haltbarkeit. Jedoch werden wegen Endokarditis, Thromben oder Pannusbildung ca. 10% der Patienten pro 10 Jahren reoperiert. [19]

Der Hauptnachteil der mechanischen Prothesen ist die Notwendigkeit einer lebenslangen Antikoagulation. Diese ruft ein Risiko von Blutungsereignissen von bis zu 51% in den ersten 15 Jahren postoperativ hervor. [19]

### **1.5.3 Homografts**

Der Homograft als Spenderklappe zeichnet sich durch eine nicht notwendige Antikoagulation und ein gutes hämodynamische Profil aus. Entgegen den Erwartungen wurde aber pathologisch bewiesen, dass die Homografts azelluläre Strukturen werden und

dass die Kollagenmatrix nicht erneuert wird, wodurch Degeneration bedingt ist.

Trotz einer guten Haltbarkeit, von ca. 83% 10 Jahre postoperativ, werden Homografts aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit aktuell in unter 1% der Aortenklappen-Operationen eingesetzt.[16]

## **1.6 Ross Operation**

### **1.6.1 Geschichte der Ross Operation**

Der Ersatz einer pathologisch veränderten Aortenklappe mit einem pulmonalen Autograft mit der konsekutiven Implantation eines Homografts in pulmonaler Position wurde das erste Mal im Jahr 1967 von Donald Ross durchgeführt. Die ersten zwei Patienten, die diese Operation von Ross bekommen haben, haben danach noch 30, beziehungsweise 34 Jahre, ohne Reoperation gelebt. [38]

Die Ross Operation zeigte sich vielseitig einsetzbar, sodass einjährige bis siebzigjährige von dieser Prozedur profitieren konnten.

Auch 50 Jahre nach ihrer Einführung bleibt die Ross-Operation eine wichtige und besondere Operationstechnik mit gewissen Vorteilen für ausgewählte Patientenkohorten.



### **1.6.2 Indikation für eine Ross Operation**

Die Indikation für die Ross-Operation hat sich im Laufe der Jahre geändert. Aktuell besteht die Zielgruppe aus jungen Patienten, unter 50 Jahre alt, ohne wesentliche Komorbiditäten, die einen schmalen oder normalgroßen Aortenannulus haben. [43]

Die Hauptprädiktoren für ein Versagen der Prozedur sind präoperative Insuffizienz der Aortenklappe, einen Aortenannulus von mehr als 27mm und die Diskrepanz zwischen der Aorten- und Pulmonalklappe.[3]

Eine besondere Gruppe wird von Patienten mit einer Aortenbikuspidie (BAV) und Aortenregurgitation dargestellt. Der ursprüngliche Verdacht, dass diese Patienten eine Kontraindikation für eine Ross Operation haben, hat sich nicht bestätigt. Poh et al. haben auf einer Patientengruppe von 129 Patienten mit BAV und Aorteninsuffizienz, dass 85% der Patienten nach 20 Jahren noch keine Reoperation benötigten. [3]

Eine eindeutige Kontraindikation für eine Ross Operation haben Patienten mit einer hereditären Aortopathie oder mit Bindegewebserkrankungen unabhängig vom Aortenklappenvitium, da ein erhöhtes Risiko für Autograftdilataion besteht. [13]

### **1.6.3 Durchführung der Ross Operation**

Die ersten Phasen der Ross Prozedur ähneln dem herkömmlichen Aortenklappenersatz. Der Patient befindet sich unter allgemeiner Narkose und erweiterter hämodynamischer Überwachung. Nach einer medianen Sternotomie wird die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen.

Nach Kardioplegie und Klemmung der Aorta ascendens werden die Aortenklappensegel entfernt. In der Folge wird die Pulmonalklappe präpariert. Der Truncus pulmonalis wird oberhalb der pulmonalen Kuppen durchtrennt und weiter von oben nach unten mit Abstand zum Hauptstamm des linken Koronargefäßes präpariert. Eine zusätzliche kurze Inzision erfolgt in den rechtsventrikulären Ausflusstrakt knapp unter der Pulmonalklappe. Weiter wird die innere muskuläre Schicht des rechten Ventrikels um die Pulmonalklappe präpariert, damit die ganze Struktur in toto entfernt und weiter als Autograft verwendet werden kann. Eine scharfe Präparation ist nur posterior des Truncus pulmonalis nötig, um ihn von der Aorta zu trennen. [26]

Es bestehen drei Hauptmethoden, um den pulmonalen Autograft zu implantieren: die subkoronare Implantation, der Einbezug des Autografts als Zylinder in die Aortenwurzel („Inclusion Cylinder Technique“) und der Wurzelersatz mit Reimplantation der Koronargefäße. (26)

Die Operation, so wie sie ursprünglich von Ross durchgeführt wurde, bestand in der Implantation des Autografts in subkoronarer Position. Im Rahmen dieser Methode wird besonders darauf geachtet, dass der Autograft seine geometrische Struktur bewahrt und gleichzeitig auf die Form der Aortenwurzel angepasst wird. Um das zu erreichen, werden die Kommissuren mit Monofilament Nähten an der Stelle der ehemaligen Kommissuren der Aortenklappe fixiert. Um die Durchmesserdiskrepanz zwischen der Aorten- und Pulmonalklappe zu überwinden, wurden Reduktions-Annuloplastien mit Dacron oder Perikard bei Patienten mit einem Aortenannulus von mehr als 30mm durchgeführt. Mit der Absicht der Reduktion des Durchmessers der Aorta ascendens kann alternativ eine Plikatur mit Hilfe eines Filzstreifens durchgeführt werden.

Eine der häufigsten Komplikationen der Ross Operation in subkoronarer Technik war die Regurgitation der Neo-Aortenklappe durch die Dilatation des Autografts. Um das zu vermeiden, wurden zwei Alternativen entwickelt. Der pulmonale Autograft wurde als Prothese für die ganze Aortenwurzel verwendet, somit ähnelt die Prozedur einem herkömmlichen Aorternwurzelerersatz, im Rahmen dessen die Koronargefäße reimplantiert werden müssen. Weitere Studien zeigten, dass trotz dieses Verfahrens das Risiko für eine Dilatation des Autografts nicht signifikant reduziert wird.(25,27)

Der Einbezug des Autografts als Zylinder in die Aortenwurzel („Inclusion cylinder Technique“) wurde alternativ durchgeführt, damit der Autograft durch die native Aortenwurzel verstärkt wird und eine sekundäre Regurgitation vermieden wird.(26)

Der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt wird mit Hilfe eines Homografts oder Xenografts rekonstruiert. Die Haltbarkeit der Pulmonalklappenprothese hat eine äußerste Wichtigkeit, da der größte Nachteil der Ross Operation von dem Risiko des Versagens zweier Prothesen dargestellt wird.

#### **1.6.4 Ergebnisse der Ross Operation**

Eine Vielzahl von klinischen Studien beweisen gute langfristige Ergebnisse der Ross Operation. Trotzdem ist die Komplexität der Ross Operation die Vulnerabilität dieses Verfahrens. Der Ersatz zweier Klappen und die zusätzlichen operativen Schritte, die im Vergleich zu einem herkömmlichen Aortenklappenersatz durchgeführt werden müssen, stellen potenzielle Schwächen der Operation dar. Jedoch fällt die Ross Operation durch eine sehr gute Überlebensrate auf. Diese bleibt auch 20 Jahre nach der Index Operation ähnlich zu der der allgemeinen Bevölkerung (angepasst in Anbetracht des Alters und Geschlechts). (28,20)

Dieses Ergebnis ist auf die langfristige Haltbarkeit der Neo-Aortenklappe und der in pulmonaler Position verwendeter Prothese zurückzuführen. Ein Versagen einer dieser Strukturen, das

chirurgisch oder interventionell korrigiert werden muss, wird nach 15 Jahren nach der Ross Operation bei ca. 15% der erwachsenen Patienten beobachtet. Darüber hinaus wird eine Mortalität, bezogen auf die im Rahmen der Ross Operation ersetzten Klappen, von ca. 3% in demselben Zeitintervall beschrieben. (29)

Die Freiheit von üblichen Komplikationen der herzchirurgischen Eingriffe wie Blutung, Thrombembolien, Endokarditis oder Reoperation beträgt ca.  $69.2 \pm 4\%$  16 Jahre nach der Operation. <sup>4</sup>

Die Operation wurde ursprünglich durch die Implantation des Autografts in subkoronarer Position durchgeführt. Obwohl aktuelle Studien hervorragende hämodynamische Ergebnisse und eine Reoperationsrate von unter 5%, 8 Jahre postoperativ nach der Ross Operation in subkoronarer Technik zeigen(26), gab es Autoren, die über eine gehäufte Regurgitation der Neo-Aortenklappe durch die Dilatation des Autografts berichteten.(30)

Alternativ wird die Ross Operation als Wurzelersatz durchgeführt. Diese Methode bietet im Vergleich zu der subkoronaren Technik eine ähnliche Überlebensrate aber eine erhöhte Freiheit von Reoperation: ca. 93% vs. ca. 83% nach 10 Jahren. (27)

Bezogen auf den pulmonalen Autograft ist die allmähliche Dilatation mit konsekutiver Insuffizienz die häufigste Komplikation. Ein Aortenannulus von über 27mm, eine erhebliche Diskrepanz zwischen der

Größe der Pulmonal- und Aortenklappe und die präoperative Aortenklappeninsuffizienz sind Risikofaktoren für die Entwicklung einer Neo-Aortenklappeninsuffizienz postoperativ.(31)  
Dementsprechend können die Patienten, die für dieses Verfahren geeignet sind, ausgewählt werden.

Eine der Hauptherausforderungen der Ross Operation ist die richtige Wahl der Prothese, die in Pulmonalposition eingesetzt wird. Die initial verwendeten Homografts wurden später mit der Hoffnung besserer Ergebnisse aber auch wegen Spendermangel durch herkömmliche Klappenprothesen oder auch klappentragende Gefäßprothesen für die Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes ersetzt. Die initiale Hypothese, dass patienteneigene Zellen die Homografts besiedeln, wurde durch pathologische Untersuchungen verworfen. Jedoch zeigen die Homografts gute Langzeitergebnisse. Im Vergleich zu herkömmlichen Klappenprothesen, die in ca. 20% der Fälle 15 Jahre postoperativ ein operationswürdiges Vitium zeigen, bleiben die Homografts während desselben Zeitraumes frei von sämtlichen Vitien.(32)

Für eine komplexe Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes wurden klappentragende Rohrprothesen entwickelt. Diese haben dieselben Vorteile und Nachteile einer herkömmlichen biologischen Prothese und weisen eine ähnliche Lebensdauer auf,

da diese von der beinhaltenden Klappenprothese abhängig sind. Trotz ähnlicher Eigenschaften bieten die klappentragenden Rohrprothesen die zusätzliche Möglichkeit der Verwendung einer Prothese mit größerem Durchmesser. Das ist besonders vorteilhaft in Anbetracht einer interventionellen Erneuerung der Pulmonalklappenprothese, wenn das Conduit als Träger der künftigen Prothese dient. Eine erneute Operation beim Versagen des Conduits ist 5 Jahre postoperativ bei ca. 15% des Patienten nötig. Die Zahl der Patienten, die erneut operiert werden, sinkt aber aktuell, in der Ära der interventionellen Kardiologie.(33,34)

Die Ross Operation wird in den letzten Jahren deutlich seltener durchgeführt. Der konventionelle Aortenklappenersatz per partielle Sternotomie ist der heutige Standard. Dennoch zeigen Langzeitstudien eine gleiche Überlebensrate und Freiheit von Reoperation für Patienten, die eine Ross Operation oder einen Aortenklappenersatz mit einer mechanischen Prothese bekommen haben. Darüber hinaus haben die Patienten nach einer Ross Operation eine niedrigere Mortalität und Wahrscheinlichkeit eine Apoplexie oder relevante Blutung zu erleiden.(34)

Laut einer Studie von Shrabini et al. ist die Ross Operation das einzige Verfahren, das den Patienten nach einem Aortenklappenersatz eine vergleichbare Lebenserwartung zur

Allgemeinbevölkerung bietet und das unabhängig vom Alter des Patienten. (35),33

Laut einer Studie von Sievers ist die subjektive Empfindung der Lebensqualität besser bei Patienten, die einen pulmonalen Autograft bekommen haben im Vergleich zu Empfängern eines konventionellen Aortenklappenersatzes. (37)

### **1.6.5 Dezellularisierte Pulmonalklappenprothesen**

Matrix P Prothesen (Autotissue, Berlin) sind die ersten in Europa zertifizierten dezellularisierten und kommerziell erhältlichen Herzklappen vom Schwein.

Um diese Prothese herzustellen, wurde als Gerüst eine porcine Pulmonalklappe verwendet. Die Klappen wurden in den AutoTissue-Laboren (AutoTissue GmbH, Berlin, Deutschland) nach einem geschützten Verfahren dezellularisiert und sterilisiert, um ein Gerüst zu erhalten, das ausschließlich aus Kollagen und Elastin besteht.

Der Dezellularisierungsprozess führt zu intakten, aber zellfreien extrazellulären Bindegewebsstrukturen. Nach der Implantation können die Implantate körpereigene Zellen aufnehmen und so die Regeneration der Klappe ermöglichen. (38)

Die Matrix P Prothesen wurden in 3 verschiedenen Generationen hergestellt:

1. Matrix P: vollständige Pulmonalwurzel vom Schwein



2. Matrix P Plus: vollständige Pulmonalwurzel vom Schwein, die mit einem Glutaraldehyd-fixierten Pferdeperikard-Patch bedeckt ist

3. Matrix P Plus N: vollständige Pulmonalwurzel vom Schwein, die mit einem dezellularisierten Pferdeperikard-Patch bedeckt ist.

## **2 Zielstellung**

Seit 1967 wird das Ross-Verfahren zur Behandlung von Aortenklappenerkrankungen unter Verwendung von Homografts zur Wiedereinsetzung von Pulmonalklappen durchgeführt.

Aufgrund der hervorragenden hämodynamischen Eigenschaften, dem geringen Thromboembolierisiko und des Vorteiles des Verzichts auf eine langfristige Antikoagulation wird das Ross-Verfahren als Alternative für den Aortenklappenersatz bei jüngeren Patienten in Betracht gezogen, bei denen eine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation besteht oder die eine orale Antikoagulation vermeiden möchten.<sup>(10)</sup>

Trotz dieser Vorteile erhöht dieses Zweiklappenverfahren nicht nur das operative Risiko, sondern verdoppelt potenziell auch das Risiko einer Klappenreintervention. In der Langzeitperspektive hat sich die Dysfunktion der Pulmonalklappe zusammen mit der Notwendigkeit einer Reintervention als eine wesentliche Einschränkung herausgestellt. Ursprünglich wurden für den Pulmonalklappenersatz überwiegend Homografts verwendet. Die begrenzte Verfügbarkeit, die Notwendigkeit einer erneuten Intervention und eine potenzielle immunogene Reaktion haben die Suche nach alternativen Materialien, einschließlich verschiedener gerüstfreier Xenografts, ausgelöst. Die Matrix Bioprothesen (AutoTissue GmbH, Berlin, Deutschland) unterscheiden sich von anderen gerüstfreien Klappen

durch ihren Herstellungsprozess der Dezellularisierung. Infolgedessen wird eine In-vivo-Rekonstruktion und Regeneration erwartet. Präklinische Tests dieser Klappe(39)und klinische Kurzzeitergebnisse bei Erwachsenen waren vielversprechend(40). Langzeitergebnisse liegen jedoch noch nicht vor. Das Ziel der aktuellen Arbeit ist die Langzeitergebnisse der Patienten nach Implantation einer Matrixklappenprothese zu erfassen.

### **3 Material und Methodik**

#### **3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv**

Von 2002 bis 2012 wurde das Ross-Verfahren mit einer Matrix-P-Prothese bei 492 erwachsenen Patienten (Durchschnittsalter  $56,7 \pm 10,7$  Jahre, Spanne 21-73 Jahre) in der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

Die Eingriffe wurden nach Einholung der Patienteninformationen und einer schriftlichen Einverständniserklärung gemäß den geltenden Richtlinien durchgeführt. Die Patientendaten wurden prospektiv erfasst und ausgewertet.

#### **3.2 Operatives Verfahren**

Der Eingriff wurde nach der zuvor beschriebenen Technik durchgeführt. Nach der medianen Sternotomie wurden eine Standardkanülierung, ein kardiopulmonaler Bypass und ein hyperkaliämischer Kardioplegie-Stillstand durchgeführt. Die Pulmonalklappe wurde exzidiert. Nach der Exzision der nativen Aortenklappe wurde das pulmonale Autotransplantat mittels subkoronarer Technik, Inclusion- oder Wurzelersatztechnik implantiert. Wann immer es anatomisch möglich war, wurde die subkoronare Technik angewandt, im Rahmen deren fortlaufende Polypropylen-Nähte für die proximalen und distalen Nahtlinien verwendet wurden. Die Technik des Wurzelersatzes wurde nur

selten angewandt, um das potenzielle Risiko einer späten Aneurysmenbildung bei dieser Technik zu umgehen.

Stattdessen wurde der Einbezug des Autografts als Zylinder in die Aortenwurzel („Inclusion Cylinder Technique“) mit fortlaufenden Polypropylennähten für die proximale Nahtlinie, die Koronarostien und die distale Nahtlinie eingesetzt. In einigen Fällen wurde die exzidierte Pulmonalklappe mit einem Dacron-Patch verstärkt. Schließlich wurde die Pulmonalklappe durch die Matrix P-Prothese ersetzt und Polypropylen-Laufnähte wurden für beide Nahtlinien verwendet.

### **3.3 Nachverfolgung der Patienten**

Die lokale Ethikkommission genehmigte die Studie (offizielles Aktenzeichen EA1/228/16). Ausgewertet wurden Patientenakten, Informationen des Einwohnermeldeamtes, Telefoninterviews und körperliche Untersuchungen sowie alle verfügbaren echokardiographischen Untersuchungen. Morbidität und Mortalität wurden gemäß den aktuellen Leitlinien angegeben.(41)

### **3.4 Echokardiographische Evaluation**

Die Bewertung der Herzfunktion und der Klappenfunktion erfolgte mittels transthorakaler zweidimensionalen Echokardiographie und

Doppler Echokardiographie mit dem HP Sonos 5500 (Hewlett Packard, Andover, MA, USA) und später mit dem GE Vivid 7 Dimension (General Electric, Fairfield, CT, USA). Die Mittelwerte für jede Messung wurden aus drei Schlägen im Sinusrhythmus abgeleitet und aus fünf Schlägen im Nicht-Sinusrhythmus gemittelt.

Die transaortalen und transpulmonalen Flussgeschwindigkeiten wurden mit dem Continuous-Wave Doppler gemessen, während die Flussgeschwindigkeiten im linksventrikulären und rechtsventrikulären Ausflusstrakt mit dem Pulsed-Wave Doppler ermittelt wurden. Die Druck Gradienten wurden anhand der Bernoulli-Gleichung berechnet. Die links- und die rechtsventrikuläre Auswurffraktion wurden anhand semiquantitativer Definitionen (normal, mäßig beeinträchtigt und hochgradig beeinträchtigt) eingestuft. Aufgrund von Todesfällen, Reoperationen, schlechten echokardiografischen Bedingungen oder der Nichtverfügbarkeit der Patienten nahm die Vollständigkeit der echokardiographischen Nachuntersuchungen mit der Zeit ab.

Vor Entlassung unterzogen sich 444 Patienten einer Echokardiographie. Nach 1, 5 und 10 Jahren, wurden 350, 210 bzw. 60 Patienten echokardiographisch untersucht. Somit wurden nach 1, 5 und 10 Jahren, 84,3 %, 76,4 % und 52,6 % der Patienten, bei denen ursprünglich eine Matrix-Klappe implantiert wurde, erneut untersucht.

### **3.5 Statistische Auswertung**

Alle Daten wurden mit SPSS Statistics Version 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ausgewertet. Deskriptive Statistiken werden als Standardabweichung für kontinuierliche Variablen und als absolute Häufigkeiten und Prozentsätze für kategoriale Variablen. Morbidität, Freiheit von Reoperationen und Mortalität wurden anhand von Zeit-zu-Ereignis-Analysen nach der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Patienten, die eine erneute Operation oder einen erneuten Eingriff benötigten, wurden in die Überlebensanalyse des Indexverfahrens einbezogen. Univariate Kurvenvergleiche wurden mit dem Log-Rank-Test durchgeführt. Alle P-Werte waren 2-seitig. Statistische Signifikanz wurde bei einem P-Wert von weniger als 0,05 festgelegt. Eine multivariate Risikoanalyse wurde durchgeführt um eine eventuelle statistische Abhängigkeit zwischen verschiedenen Patienten-Charakteristika, der Art der Matrix-Prothese, der Reoperationsrate und der Überlebensrate zu prüfen. Graphiken wurden mit Graphpad Prism Version 9 (Graphpad Holdings LLC) erstellt.

#### 4 Ergebnisse

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug  $7,7 \pm 4,3$  Jahre. Die gesamte Nachbeobachtungszeit betrug 3657,4 Patientenjahre, 3281,3 Autotransplantationsjahre und 2750,6 Matrix-P-Jahre. Die Vollständigkeit der Nachbeobachtung nach 1, 5 und 10 Jahren betrug 98,4 %, 94,5 % bzw. 91,0 %.

Tabelle 1: Grundcharakteristika der Patienten

<b>Grundcharakteristika der Patienten</b>		
<b>Charakteristika</b>	<b>Patientenzahl</b>	<b>%</b>
<b>gesamte Patientenzahl</b>	492	100
<b>Alter (Jahre)</b>	56,7 ± 10,7	
<b>Geschlecht</b>		
<b>Männlich</b>	378	76,8
<b>Weiblich</b>	114	23,2
<b>Aortenklappenvitium</b>		
<b>Stenose</b>	352	71,5
<b>Insuffizienz</b>	140	28,5
<b>LV-EF</b>		
<b>normal</b>	375	76,2
<b>mäßig reduziert</b>	86	17,5
<b>hochgradig reduziert</b>	31	6,3
<b>Herzrhythmus</b>		
<b>Sinusrhythmus</b>	454	92,3
<b>Vorhofflimmern</b>	38	7,7
<b>Begleiterkrankungen</b>		
<b>KHK</b>	119	24,2
<b>AAA</b>	44	8,9
<b>Endokarditis</b>	40	8,1
<b>pulmonale Hypertonie</b>	29	5,9
<b>reduzierte GFR</b>	46	9,3
<b>Dialysepflichtigkeit</b>	6	1,2
<b>pAVK</b>	15	3
<b>COPD</b>	43	8,7
<b>arterielle Hypertonie</b>	266	54,1



(LV-EF = linksventrikuläre Auswurffraktionen, KHK = koronare Herzkrankheit, AAA = Aneurysma der Aorta ascendens, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD = chronic obstructive pulmonary disease)

#### 4.1 Frühpostoperative Ergebnisse

Die Krankenhaussterblichkeit betrug 3,9 % (n = 19). Die multivariate Risikoanalyse zeigt, die in der Tabelle 2 erfassten Risikofaktoren für Krankenhausmortalität.

Tabelle 2: Risikofaktoren für Sterblichkeit

#### Risikofaktoren für Krankenhaussterblichkeit

	HR	95% CI	P Wert
<b>reduzierte LVEF</b>	1,9	1,3 - 2,7	<0,01
<b>Pulmonale Hypertonie (&gt;60mmHg)</b>	1,3	0,7 - 2,3	0,34
<b>Chronische Niereninsuffizienz</b>	2,0	1,2 - 3,2	<0,01
<b>Dialysepflichtigkeit</b>	1,6	0,4 - 4,9	0,46
<b>KHK</b>	2,0	1,4 to 2,8	<0,01
<b>Endokarditis</b>	1,7	0,9 to 2,8	0,05

(HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval, LVEF = Ausflussfraktion des linken Ventrikels, KHK = koronare Herzkrankheit)

Relevante Blutungen, die eine Reexploration erforderten, traten bei 42 Patienten (8,5 %) auf. Ein Schlaganfall trat bei 5 Patienten (1,0 %). Bei 7 Patienten (1,4%) musste ein Herzschrittmacher implantiert werden.

## 4.2 Echokardiographische Ergebnisse

Die echokardiographischen Ergebnisse (je nach Nachbeobachtungszeit) des Aorten-Autotransplantats und des linken Ventrikels sowie der Pulmonalklappe und des rechten Ventrikels sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Echokardiographische Ergebnisse

	Entlassung	Nach 1 Jahr	Nach 5 Jahren	Nach 10 Jahren
<b>Patientenzahl</b>	444	350	209	60
<b>AK DGmax (mmHg)</b>	11,9±4,8	7,2±2,9	7,2±2,9	7,6±3,8
<b>AI II° (%)</b>	4	12,6	17,6	8,3
<b>AI III°(%)</b>	0,9	2	2,9	0
<b>LV-EF (%)</b>	55,4±8,3	58,8±7,9	57,4±8,2	57,2±7,7
<b>LVEDD (mm)</b>	47,9±7	47,9±5,6	48,4±5,7	48,4±4,5
<b>PK DGmax(mmHg)</b>	6±2,8	14,1±9,4	22,7±12,5	23,2±12
<b>PI (%)</b>				
<b>Keine</b>	87,3	55,9	25	10,7
<b>I°</b>	11,5	31,2	36,3	44,6
<b>II°</b>	1	12,1	30,4	30,4
<b>III°</b>	0,2	0,6	6,4	10,7
<b>RV Funktion(%)</b>				
<b>normal</b>	71,2	68,9	62,6	69,8
<b>mittelgradig eingeschränkt</b>	19,7	25,6	31,8	27,9
<b>hochgradig eingeschränkt</b>	9,2	5,2	5,6	2,3
<b>RVEDD (mm)</b>	26,3±8,5	34,6±5,1	36,7±6,4	38,6±4
<b>TI (%)</b>				
<b>I°</b>	29,6	46,2	53,7	61,1
<b>≥ II°</b>	10,8	19,6	21	14,8
<b>PAPs (mmHg)</b>	25,1±8,6	35,2±12	39,4±13,6	41,3±11,9

(DG = Druckgradient, AI = Aortenklappeninsuffizienz, TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz, LV-EF = linksventrikuläre Auswurfraction, RVEDD = rechtsventrikulärer, enddiastolischer Durchmesser, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, PAs = systolischer Druck in der Pulmonalarterie)

Bemerkenswert ist es, dass sich der Anteil der Patienten mit einer Aorteninsuffizienz  $\geq 2^\circ$  von 14 % nach einem Jahr, auf 20 % nach 5 Jahren und auf 8 % nach 10 Jahren geändert hat, während die Häufigkeit der Aorteninsuffizienz  $3^\circ$  konstant niedrig war. Von den Patienten mit AI  $\geq 2^\circ$  wurden 24,7 % reoperiert und 27,0 % zeigten eine stabile oder rückläufige AI ohne klinische Symptome.

Circa ein Drittel der Patienten entwickelten bis zum Ende der Beobachtungszeit eine mindestens mittelgradige Pulmonalklappeninsuffizienz. Dies spiegelt sich auch in der Zahl der Patienten wider, die eine eingeschränkte Funktion der rechten Herzkammer entwickelten.

### **4.3 Freiheit von Reoperation**

Insgesamt betrug die Reoperationsfreiheit nach 5, 10 und 12,5 Jahren  $71,4 \pm 2,2$  %,  $54,7 \pm 2,9$  % bzw.  $49,7 \pm 3,3$  %. Die Freiheit von Aortenklappenreoperationen betrug nach 5, 10 und 12,5 Jahren  $91,8 \pm 1,4$  %,  $86,1 \pm 2,0$  % bzw.  $86,1 \pm 2,0$  % (Abb. 1). Reoperationen waren überwiegend aufgrund einer Klappeninsuffizienz erforderlich (98 %, darunter 8 Fälle von Endokarditis).

Die Technik der Autotransplantation hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Reoperationen ( $p=0,56$ ). Allerdings ist die geringe Zahl der Fälle mit Wurzelersatz oder einem Dacron-verstärkten Autotransplantat zu berücksichtigen. Die Reoperationsfreiheit der Pulmonalklappen betrug nach 5, 10 und 12,5 Jahren  $76,2 \pm 2,1 \%$ ,  $58,6 \pm 2,9 \%$  bzw.  $53,4 \pm 3,4 \%$ .

Reoperationen wurden fast zu gleichen Teilen auf eine pulmonale Insuffizienz oder eine stenotische distale Nahtlinie als vorherrschende Ursachen für Reoperationen zurückgeführt. In den meisten Fällen lag jedoch beides vor. Bei neun Patienten wurde eine erneute Operation aufgrund einer Endokarditis durchgeführt.

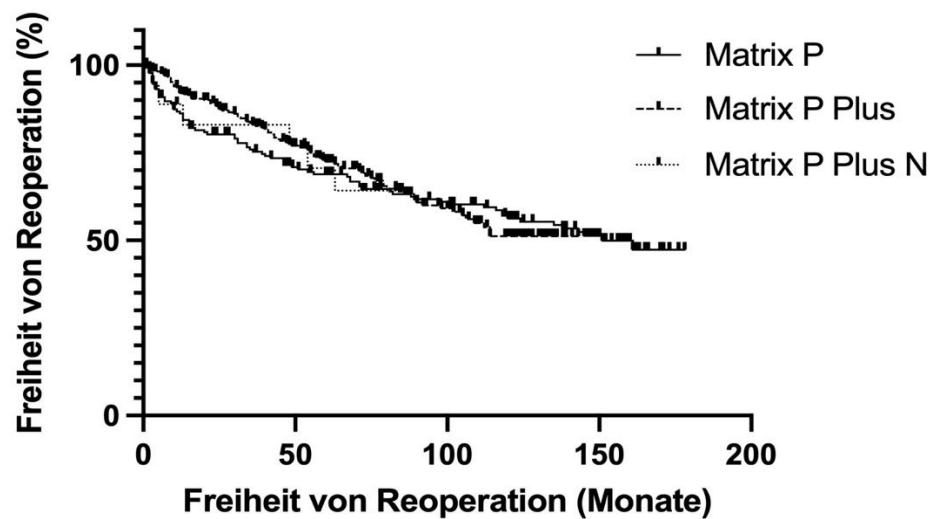


Abbildung 1: Freiheit von Reoperation

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Reoperationsrate zwischen der Matrix P, der Matrix P plus und der Matrix P plus N Prothese festgestellt ( $p = 0,85$ ). Außerdem hatten

das Alter zum Zeitpunkt der Indexoperation ( $p = 0,49$ ) und das Jahr der Indexoperation ( $p = 0,68$ ) keinen Einfluss auf die Reoperationsfreiheit.

Tabelle 4: Freiheit von Reoperation - Multivariate Risikoanalyse

### Freiheit von Reoperation

	HR	95% CI	P Wert
<b>Matrix P</b>	1,7	0,09 - 8,7	0,62
<b>Matrix P Plus</b>	0,87	0,17 -16,39	0,9
<b>Matrix P Plus N</b>	0,20	0,01 - 5,5	0,28

(HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Intervall)

Die ursprünglich verwendeten Matrix-P-Klappen wurden mit verschiedenen Prothesen und Techniken ersetzt. Reoperationen wurden mit Bioprothesen durchgeführt (Labcor Aortic Valve Conduit, Medtronic Contegra, Toronto SPV, Sorin Pericarbon Freedom, Carpentier Edwards Perimount, Edwards Prima Plus, St. Jude Medical Epic, Medtronic Freestyle, Vascutek Elan Root und neuere Modelle der Matrix-P-Prothesen), mechanische Prothesen (St. Jude Medical Regent) und Patch Vergrößerung für Anastomosenstenosen auf Niveau des Truncus pulmonalis.

Interventionelle Behandlungen wurden mit Edwards SAPIEN Prothesen, Medtronic Melody Prothesen und Stentimplantation in stenotische distale Anastomosen durchgeführt. Aufgrund dieser

verschiedenen Behandlungsmethoden konnten keine aussagekräftigen statistischen Analysen durchgeführt werden.

#### 4.4 Langzeit-Überleben

Die Überlebensrate nach 5, 10 und 12,5 Jahren betrug  $82,8 \pm 1,7\%$ ,  $70,4 \pm 2,3 \%$  bzw.  $62,4 \pm 2,9 \%$ . Insgesamt starben 141 Patienten während der Nachbeobachtung (einschließlich Krankenhausmortalität).

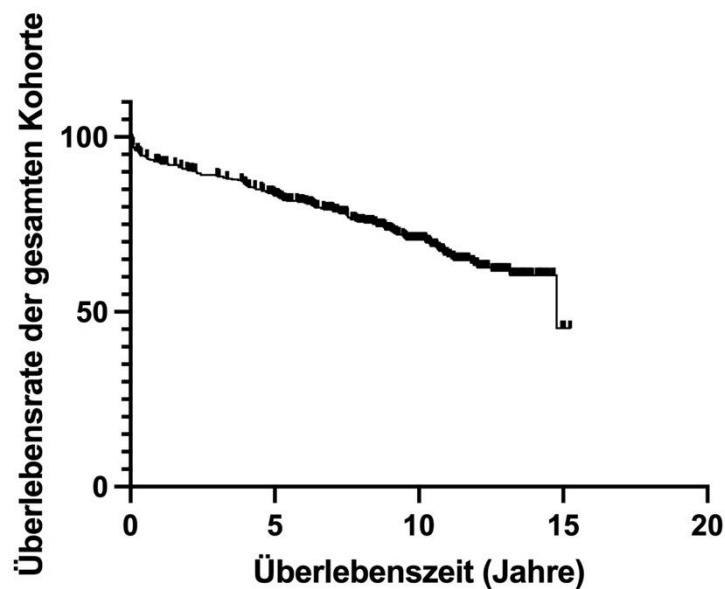


Abbildung 2: Überlebensrate der gesamten Kohorte

Die Haupttodesursachen waren Multiorganversagen ( $n = 28$ ), Herzversagen ( $n = 17$ ), maligne Erkrankungen ( $n = 16$ ), andere ( $n = 11$ ) und unbekannt ( $n = 69$ ).

Die Technik der Autotransplantation hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Tabelle 5: Einfluss der operativen Technik auf die Mortalität

### Der Einfluss der operativen Technik auf die Mortalität

	HR	95% CI	P Wert
<b>Wurzeler-satz</b>	2,7	0,38-9,6	0,22
<b>Subkoronar Implantation</b>	1,6	0,52 – 6,9	0,45
<b>Einbezug des Autografts als Zylinder</b>	0,79	0,18 – 2,6	0,71
<b>Verstärkung mit Dacron-Patch</b>	0,94	0,041 - 11	0,96

(HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Intervall)

Eine univariate Analyse ergab, dass Patienten mit Matrix P plus N eine höhere Überlebensrate als Patienten mit der Matrix P haben und dass diese Patienten wiesen ein höheres Überleben auf als Patienten mit Matrix P plus ( $p = 0,01$ ). Erwähnenswert ist, dass Patienten mit Matrix P plus N ein Durchschnittsalter von  $49,3 \pm 8,9$  Jahren hatten; Patienten mit Matrix P ein Durchschnittsalter von  $56,3 \pm 9,7$  Jahren hatten, und Patienten mit Matrix P plus ein Durchschnittsalter von  $57,7 \pm 10,3$  Jahren hatten.

Die Überlebensrate der reoperierten Patienten betrug nach 5, 10 und 12,5 Jahren  $91,9 \pm 2,2 \%$ ,  $84,0 \pm 3,1 \%$  bzw.  $75,3 \pm 4,4\%$ . Reoperierte Patienten hatten ein signifikant besseres Überleben ( $p < 0,001$ ). Dieser Aspekt wurde nicht durch das Alter der Patienten

( $p = 0,49$ ), das Jahr der Operation ( $p = 0,51$ ) oder den Typ der Matrix-P-Prothese ( $p = 0,63$ ) beeinflusst.

Die Indikation zur Reoperation (Versagen des Autotransplantats, Versagen der Matrix P Prothese oder eine Kombination aus beiden) hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ( $p = 0.14$ ).

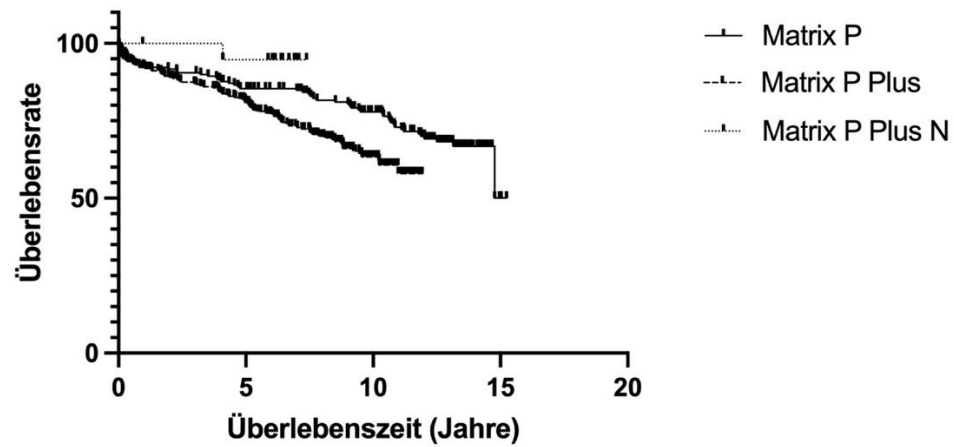


Abbildung 3: Überlebenszeit



## 5 Diskussion

Seit mehr als 50 Jahren wird das Ross-Verfahren zur Behandlung von Aortenklappenerkrankungen hauptsächlich bei jüngeren Patienten eingesetzt. Anfängliche Bedenken hinsichtlich des zusätzlichen Risikos durch die Ausweitung eines einfachen Klappenersatzes auf ein Verfahren mit doppeltem Klappenersatz haben die Anwendung in einer größeren Population verhindert.

Die potenziellen Vorteile, wie das Wachstumspotenzial und ein hervorragendes hämodynamisches Profil ohne die Notwendigkeit einer Antikoagulation, haben trotz des höheren chirurgischen Aufwands zu einer zunehmenden Anwendung geführt. Die Probleme der ursprünglich verwendeten Homografts wie Verkalkung und Degeneration, sowie ihre begrenzte Verfügbarkeit, haben zu einer umfassenden Suche nach einer geeigneteren Alternative für den Pulmonalklappenersatz geführt. Unter anderem stellten dezellularisierte Prothesen, wie die Matrix-P-Prothesen, die ermutigende Kurzzeitergebnisse zeigten, eine vielversprechende Option dar.(40)

In 113 von 131 Fällen der Pionierserie von Donald Ross wurde ein Homograft verwendet. Die Langzeitdaten dieser grundlegenden Serie zeigten eine 10- und 20-Jahres-Überlebensrate von 85 % bzw. 61 %, eine Freiheit von Autotransplantat-Ersatz von 88 % bzw. 75% und eine Freiheit von Ersatz von Homotransplantaten in

Pulmonalposition von 89 % bzw. 80 %.(42)Die aktuelle Arbeit zeigt eine Ähnlichkeit nur hinsichtlich der Freiheit von Autotransplantat-Ersatz. Überleben und Freiheit vom Ersatz der Prothese in Pulmonalposition waren in der Pionierserie deutlich überlegen. Der Unterschied in der Überlebensrate ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Charakteristika der damaligen Patientenkohorte deutlich unterschiedlich im Vergleich zur aktuellen waren. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug weniger als 25 Jahre und Patienten hatten weniger Komorbiditäten. Diese demografischen Unterschiede ermöglichen keinen aussagekräftigen Vergleich der Langzeitüberlebensdaten. Allerdings sollte die Freiheit vom Pulmonalklappenersatz, wie auch die Freiheit vom Autotransplantatersatz, weniger von diesen Unterschieden betroffen sein, was auf eine geringere Langzeithaltbarkeit der Matrix P-Prothesen hinweist.

Ein besserer Vergleich kann mit dem deutschen Ross-Register durchgeführt werden. Im Rahmen des deutschen Ross-Registers wurden überwiegend Homografts für den Pulmonalklappenersatz verwendet.(43) Das Durchschnittsalter, das Profil der Komorbiditäten und das Jahr des Indexverfahrens sind ähnlicher. Allerdings war das Durchschnittsalter immer noch 12 Jahre jünger ( $44,7 \pm 11,6$  Jahre) als in unserer Kohorte. Dementsprechend waren auch relevante Komorbiditäten seltener und ist ein Vergleich mit

unserer Studienkohorte in Bezug auf das Überleben nicht sinnvoll. Die allgemeine Reoperationsfreiheit nach 5, 10 und 15 Jahren lag im Register bei 94,9%, 91,1% bzw. 82,7%. Die Freiheit von Autotransplantationsreoperationen betrug 96,8%, 94,7% bzw. 86,7%, während die Freiheit von Homotransplantat-Reoperationen bei 97,6%, 95,5% bzw. 92,3% lag. Somit zeigen die Daten dieses umfangreichen Registers vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des Autotransplants, während das Homotransplantat eine deutlich bessere Haltbarkeit aufwies.

Ein langfristiger Vergleich zwischen gerüstfreien Xenografts und Homografts für den Pulmonalklappenersatz im Ross-Verfahren zeigte ebenfalls signifikant bessere Ergebnisse bei Homografts.<sup>(32)</sup> Die Contegra-Bioprothese (bovine Jugularvene mit Klappe) wird vorwiegend bei Kindern zur Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes eingesetzt. Daten von Erwachsenen nach dem Ross-Verfahren sind selten. Eine Gruppe veröffentlichte die mittelfristigen Ergebnisse einer kleinen Kohorte (n = 22) mit akzeptablen Ergebnissen nach 9 Jahren (Überleben  $93 \pm 3,4$  % und Reoperationsfreiheit  $91 \pm 3,9$  %).<sup>(44)</sup> Allerdings traten in den ersten 16 Monaten nach der Implantation 2 Fälle von Conduit-Stenosen auf, und die Langzeitergebnisse sind nicht verfügbar.

Eine weitere Option ist das Hancock Dacron-Konduit. Auch für diese Prothese liegen nur wenige Daten nach Ross-Eingriffen bei

Erwachsenen vor. Daten aus einer gemischten Kohorte (im Alter von 4 Monaten bis 64 Jahren) mit hauptsächlich pädiatrischen Patienten ergaben eine Freiheit vom Versagen des pulmonalen Konduits nach 5 Jahren bei 83%.<sup>(33)</sup>

Nach Vergleich dieser verschiedenen Systeme sollten Homografts die Prothesen der Wahl für den Pulmonalklappenersatz bei Erwachsenen sein.

Bei der Bewertung des Langzeitüberlebens könnte ein Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung besser geeignet sein. Die Studienkohorte des deutschen Ross-Registers hatte ein vergleichbares Überleben zu der geschlechts- und altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung. Eine geschlechts- und altersentsprechende Allgemeinbevölkerung für unsere Studienkohorte hätte eine 10-Jahres-Lebenserwartung von etwa 90 % gehabt. Das in unserer Studienpopulation beobachtete 10-Jahres-Ergebnis von etwa 70 % ist deutlich schlechter. Hauptsächlich ist die niedrigere Langzeitüberlebensrate auf die hohe Reoperationsrate aber auch vermutlich auf die Zahl, der in unserer Kohorte vorhandenen Komorbiditäten, zurückzuführen.

Ein interessantes Ergebnis war dementsprechend das verbesserte Langzeitüberleben bei Patienten, die erneut operiert wurden. Grundlegende und operative Merkmale, einschließlich Alter und Jahr der Indexoperation oder Typ der verwendeten Matrix-P-

Prothese, wurden nicht als Störfaktoren identifiziert. Eine mögliche Erklärung könnte eine Diagnose- und Behandlungsverzögerung bei einigen Patienten mit einer versagenden Pulmonalklappe mit der Folge einer Rechtsherzinsuffizienz sein. Die Nichtdurchführung oder Verzögerung einer Reoperation könnte daher zu einem schlechteren Ergebnis führen. Die Indikation für eine erneute Intervention bei versagenden Pulmonalklappenprothesen wurde durch eine Kombination aus echokardiographischen Daten (Pulmonalinsuffizienz III° oder Pulmonalstenose III° und rechtsventrikuläre Dysfunktion) und klinischem Status (New York Heart Association III-IV) definiert. Aufgrund der Diagnostik und Behandlung in anderen Einrichtungen variierte die Indikation zur Reoperation. Nach der Auswertung der schlechten Ergebnisse der nicht reoperierten Patienten könnte eine aggressivere Indikationsstellung hilfreich sein, um ein weiteres rechtsventrikuläres Versagen zu verhindern. Aufgrund der Vielfalt der bei der Re-Operation/Re-Intervention verwendeten Pulmonalklappenprothesen (16 verschiedene Klappen -chirurgisch und interventionell- und Stents/Patches) waren die Untergruppen klein, so dass die Analysen nicht aussagekräftig waren.

Zu den Versagensmustern der Matrix-P-Prothesen gehörten Pulmonalklappeninsuffizienz aufgrund der Degeneration der Klappentaschen, stenotische Läsionen der distalen Nahtlinie und

eine Kombination aus beidem. Die Muster traten in fast gleichem Verhältnis auf. Es ist wichtig zu beachten, dass bei stenotischen Läsionen die pulmonale Insuffizienz aufgrund der Überlastung des rechten Ventrikels schwer zu quantifizieren ist. Es ist daher möglich, dass die Zahl der insuffizienten Matrix-P-Bioprothesen, die eine erneute Operation erforderlich machten, unterschätzt wurde.

Die echokardiografische Nachuntersuchung nach 10 Jahren zeigte, dass nur etwa 10 % der Patienten eine pulmonale Regurgitation von weniger als Grad 1 aufwiesen, und der maximale Druckgradient betrug 23,2 mmHg (trotz einer Reoperationsrate von 41,4 % nach 10 Jahren). Ein Vergleich mit dem deutschen Ross-Register, in dem ca. 82 % der Patienten nach 10 Jahren eine Pulmonalklappeninsuffizienz von weniger als Grad 1 und einen maximalen Druckgradienten von ~13 mmHg aufwiesen, bestätigt das schlechte hämodynamische Langzeitprofil der Matrix P-Prothesen. Die Veränderungen der Klappe im Laufe der Zeit trugen kaum zur Verbesserung der hämodynamischen Eigenschaften und der Haltbarkeit bei.

Eine mögliche Ursache für die hohe Ausfallrate der Pulmonalklappenprothese könnte im Herstellungsprozess liegen. Anstelle der traditionell verwendeten Chemikalien wie Glutaraldehyd, die zytotoxisch sind und die Rezellularisierung der Grundlage hemmen, wurde ein nichttoxisches

Dezellularisierungsverfahren verwendet. Das Ziel der Dezellularisierung ist die Erhaltung der extrazellulären Matrix, um ein Gerüst zu schaffen, das in vivo mit körpereigenen Zellen besiedelt werden kann, mit dem Ziel eine lebensfähige Klappe zu schaffen. Dieser Prozess der Autoregeneration basiert auf der Anwendung von Desoxycholsäure zur Dezellularisierung. Zellfragmente und Detergenzienreste werden durch ausgiebiges Waschen mit Kochsalzlösung entfernt. Schließlich wird das Gewebe mit Ethanol sterilisiert. Die erfolgreiche Autoregeneration und das Wachstumspotenzial wurden in Tiermodellen nachgewiesen.(38) In vivo wurde die Rezellularisierung der dezellularisierten Pulmonalklappe auch bei einem Menschen nachgewiesen. (45)

Kurzfristige echokardiographische Nachuntersuchungen zeigten vielversprechende Ergebnisse.(40) Die hier vorgestellten Langzeitergebnisse zeigen, dass selbst eine erfolgreiche Rezellularisierung eine strukturelle Verschlechterung nicht verhindern kann. Die von anderen Gruppen berichteten Ergebnisse, die verschiedene Ansätze zur Dezellularisierung anwenden, sind vielversprechender. Für die SynerGraft-Technologie ergab die mittelfristige Nachbeobachtung keinen Unterschied zu kryokonservierten Allotransplantaten.(46) Langfristige Nachbeobachtung zeigte eine Freiheit von Conduit-Dysfunktion nach 10 Jahren von 83%. Das Ergebnis war signifikant besser ( $p <$

0,001) als bei kryokonservierten Allografts (58 %).(47) Eine andere Gruppe verwendete Trypsin/ Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) zur Herstellung frischer dezellularisierter Pulmonalklappenprothesen und zeigte in einer pädiatrischen Population kurz- und mittelfristig vergleichbare Ergebnisse wie bei kryokonservierten Homotransplantaten und darüber hinaus sogar eine geringere Reoperationsrate.(48) Derzeit wird es angestrebt, ein synthetisches Material, das gleichzeitig biodegradierbar ist, für die In-vivo-Erzeugung lebender autologer gewebe generierter Herzklappen, zu entwickeln. Diese Klappenprothesen werden aktuell klinisch getestet und zeigen vielversprechende Ergebnisse.(49) Obwohl es fast unmöglich ist, die Ergebnisse dieser verschiedenen Ansätze zu vergleichen, zeigten die Matrix-P-Prothesen ein zweifellos schlechteres Langzeitergebnis.

Aufgrund der Verbesserung von Aortenklappenbioprothesen in den letzten Jahrzehnten ist ihr Einsatz bei jüngeren Patienten immer häufiger geworden. Operationszeiten sind kürzer bei gestenteten und stentlosen Klappen im Vergleich zum Ross-Verfahren, und die Ergebnisse im Krankenhaus sind hervorragend.(50) Bei jüngeren Patienten beträgt die Reoperationsfreiheit nach 15 Jahren etwa 60-70 % für die gestentete Medtronic Hancock II Prothese oder die gerüstlose Edwards Prima Plus Prothese.(50,51) Reoperationen im Rahmen deren die Aortenklappe erneut ersetzt wird, sind mit guten



Ergebnissen verbunden und die Sterblichkeit ist nur geringfügig höher als bei der ersten Operation.<sup>(52)</sup> Diesen Ergebnissen zufolge werden biologische Aortenklappenprothesen nicht nur älteren Patienten empfohlen, sondern können sie auch bei jüngeren Patienten eingesetzt werden.<sup>(10)</sup> In Deutschland haben diese Ergebnisse dazu geführt, dass die Zahl der Ross-Eingriffe bei Erwachsenen von einem Höchststand von 261 im Jahr 2007 auf nur noch 72 im Jahr 2016 gesunken ist.<sup>(53)</sup>

## **6 Limitationen**

Die wichtigste Einschränkung dieser Studie ist das Fehlen einer Kontrollgruppe. Außerdem führen, wie bei jeder Studie, die über einen längeren Zeitraum durchgeführt wird, Veränderungen beim Personal, der medizinischen Ausrüstung und den Routinen zusammen mit der Lernkurve zu Verzerrungen. Dazu gehören auch geringfügige Änderungen in der Operationstechnik, der postoperativen Versorgung und der echokardiographischen Nachsorge unter Einbeziehung verschiedener Ärzte und unterschiedlicher kardiovaskulärer Ultraschallsysteme. Obwohl wir keine signifikanten Unterschiede im Langzeitergebnis in Abhängigkeit vom Jahr der Operation feststellen konnten, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Außerdem könnten Fälle, in denen eine echokardiographische und/oder klinische Nachuntersuchung nicht durchgeführt werden konnte, die Endergebnisse beeinflussen.

## Literaturverzeichnis

1. Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, Schiller W, Gummert JF, and Harringer W. 2017. German Heart Surgery Report 2016: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 65, 7: 505–518. <https://doi.org/10.1055/S-0037-1606603>
2. Henning Rud Andersen. 2021. How Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Was Born: The Struggle for a New Invention. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 8. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2021.722693>
3. Martin Andreas, Gernot Seebacher, Eric Reida, Dominik Wiedemann, Christiane Pees, Raphael Rosenhek, Georg Heinze, Anton Moritz, Alfred Kocher, and Guenther Laufer. 2014. A single-center experience with the Ross procedure over 20 years. *Annals of Thoracic Surgery* 97, 1: 182–188. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.08.020>
4. George J. Arnaoutakis, Ibrahim Sultan, Mary Siki, and Joseph E. Bavaria. 2019. Bicuspid aortic valve repair: systematic review on long-term outcomes. *Annals of Cardiothoracic Surgery* 8, 3: 302. <https://doi.org/10.21037/ACS.2019.05.08>
5. Weber B, Dijkman PE, Scherman J, Sanders B, Emmert MY, Grünenfelder J, Verbeek R, Bracher M, Black M, Franz T, Kortsmits J, Modregger P, Peter S, Stampanoni M, Robert J, Kehl D, van Doeselaar M, Schweiger M, Brokopp CE, Wälchli T, Falk V, Zilla P, Driessen-Mol A, Baaijens FP, and Høerstrup SP. 2013. Off-the-shelf human decellularized tissue-engineered heart valves in a non-human primate model. *Biomaterials* 34, 30: 7269–7280. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2013.04.059>
6. A. A. Badran, H. A. Vohra, and Steve A. Livesey. 2012. Unoperated severe aortic stenosis: Decision making in an adult UK-based population. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 94, 6: 416–421. <https://doi.org/10.1308/003588412X13171221591817>

7. Neeraj Bansal, S. Ram Kumar, Craig J. Baker, Ruth Lemus, Winfield J. Wells, and Vaughn A. Starnes. 2015. Age-related outcomes of the Ross procedure over 20 years. *Annals of Thoracic Surgery* 99, 6: 2077–2085. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.02.066>
8. Helmut Baumgartner, Volkmar Falk, Jeroen J. Bax, Michele de Bonis, Christian Hamm, Per Johan Holm, Bernard Iung, Patrizio Lancellotti, Emmanuel Lansac, Daniel Rodriguez Muñoz, Raphael Rosenhek, Johan Sjögren, Pilar Tornos Mas, Alec Vahanian, Thomas Walther, Olaf Wendler, Stephan Windecker, Jose Luis Zamorano, Marco Roffi, Ottavio Alfieri, Stefan Agewall, Anders Ahlsson, Emanuele Barbato, Hector Bueno, Jean Philippe Collet, Ioan Mircea Coman, Martin Czerny, Victoria Delgado, Donna Fitzsimons, Thierry Folliguet, Oliver Gaemperli, Gilbert Habib, Wolfgang Harringer, Michael Haude, Gerhard Hindricks, Hugo A. Katus, Juhani Knuuti, Philippe Kolh, Christophe Leclercq, Theresa A. McDonagh, Massimo Francesco Piepoli, Luc A. Pierard, Piotr Ponikowski, Giuseppe M.C. Rosano, Frank Ruschitzka, Evgeny Shlyakhto, Iain A. Simpson, Miguel Sousa-Uva, Janina Stepinska, Giuseppe Tarantini, Didier Tche, Victor Aboyans, Hovhannes K. Kzhdryan, Julia Mascherbauer, Fuad Samadov, Vadim Shumavets, Guy van Camp, Daniela Loncar, Daniel Lovric, Georgios M. Georgiou, Katerina Linhartova, Nikolaj Ihlemann, Magdy Abdelhamid, Teele Pern, Anu Turpeinen, Elizabeta Srbinovska-Kostovska, Ariel Cohen, Zviad Bakhutashvili, Huseyin Ince, Manolis Vavuranakis, Andras Temesvari, Thorarinn Gudnason, Darren Mylotte, Rafael Kuperstein, Ciro Indolfi, Yury Pya, Gani Bajraktari, Alina Kerimkulova, Ainars Rudzitis, Vaida Mizariene, Frederic Lebrun, Daniela Cassar Demarco, Latifa Oukerraj, Berto J. Bouma, Terje Kristian Steigen, Monika Komar, Luisa Maria de Moura Branco, Bogdan A. Popescu, Vladimir Uspenskiy, Marina Foscoli, Ljiljana Jovic, Iveta Simkova, Matjaz Bunc, Jose Antonio Vazquez de Prada, Martin Stagmo, Beat Andreas Kaufmann, Abdallah Mahdhaoui, Engin Bozkurt, Elena Nesukay, and Stephen J.D. Brecker. 2017. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* 38, 36: 2739–2786. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>

9. Denis A. Berdajs, Mirza Muradbegovica, Daniel Haselbacha, Reto Kofmehl, Johann Steurer, Enrico Ferrari, Ulrike Held, and Ludwig K. von Segesser. 2014. Ross procedure: Is the root replacement technique superior to the sub-coronary implantation technique? Long-term results. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 46, 944–951. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu176>
10. Joao Braghiroli, Kunal Kapoor, Torin P. Thielhelm, Tanira Ferreira, and Mauricio G. Cohen. 2020. Transcatheter aortic valve replacement in low risk patients: A review of PARTNER 3 and Evolut low risk trials. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* 10, 59–71. <https://doi.org/10.21037/cdt.2019.09.12>
11. Torsten Christ, Benjamin Claus, Nadine Woythal, Simon Dushe, Volkmar Falk, and Herko Grubitzsch. 2017. The Ross Procedure in Adults: Long-Term Results of Homografts and Stentless Xenografts for Pulmonary Valve Replacement. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 65, 8: 656–661. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1586157>
12. Marie Annick Clavel, Julien Magne, and Philippe Pibarot. 2016. Low-gradient aortic stenosis. *European Heart Journal* 37, 2645–2657. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw096>
13. Francisco Diniz Affonso da Costa, Johanna Josepha Maria Takkenberg, Daniele Fornazari, Eduardo Mendel Balbi Filho, Claudinei Colatusso, Mohammad Mostafa Mokhles, Ana Beatriz Brenner Affonso da costa, Andressa Gervasoni Sagrado, Andreia Dumsch de Aragon Ferreira, Tiago Fernandes, and Sergio Veiga Lopes. 2014. Long-term results of the Ross operation: An 18-year single institutional experience. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 46, 3: 415–422. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu013>
14. Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, Takkenberg JJ, David TE, Butchart EG, Adams DH, Shahian DM, Hagl S, Mayer JE, and Lytle BW. 2008. Guidelines for reporting

- mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 135, 4: 732–738. <https://doi.org/10.1016/J.JTCVS.2007.12.002>
15. Tirone E. David, Carolyn David, Anna Woo, and Cedric Manlhiot. 2014. The Ross procedure: Outcomes at 20 years. In *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.08.007>
  16. Ismail El-Hamamsy, Zeynep Eryigit, Louis Mathieu Stevens, Zubair Sarang, Robert George, Lucy Clark, Giovanni Melina, Johanna Jm Takkenberg, and Magdi H. Yacoub. 2010. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: A randomised controlled trial. *The Lancet* 376, 9740: 524–531. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60828-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60828-8)
  17. Gry Wisthus Eveborn, Henrik Schirmer, Geir Heggelund, Per Lunde, and Knut Rasmussen. 2013. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study. *Heart* 99, 6: 396–400. <https://doi.org/10.1136/HEARTJNL-2012-302265>
  18. Luise Gaede, Johannes Blumenstein, Won Keun Kim, Christoph Liebetrau, Oliver Dörr, Holger Nef, Christian Hamm, Albrecht Elsässer, and Helge Möllmann. 2017. Trends in aortic valve replacement in Germany in 2015: transcatheter versus isolated surgical aortic valve repair. *Clinical Research in Cardiology* 106, 6: 411–419. <https://doi.org/10.1007/s00392-016-1070-1>
  19. Karl Hammermeister, Gulshan K. Sethi, William G. Henderson, Frederick L. Grover, Charles Oprian, and Shahbudin H. Rahimtoola. 2000. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: Final report of the Veterans Affairs randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology* 36, 4: 1152–1158. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00834-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00834-2)

20. D. E. HARKEN, H. S. SOROFF, W. J. TAYLOR, A. A. LEFEMINE, S. K. GUPTA, and S. LUNZER. 1960. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 40, 6: 744–762. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(19\)32572-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(19)32572-3)
21. Sievers HH, Stierle U, Charitos EI, Takkenberg JJ, Hörer J, Lange R, Franke U, Albert M, Gorski A, Leyh RG, Riso A, Sachweh J, Moritz A, Hetzer R, and Hemmer W. 2016. A multicentre evaluation of the autograft procedure for young patients undergoing aortic valve replacement: update on the German Ross Registry†. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 49, 1: 212–218. <https://doi.org/10.1093/EJCTS/EZV001>
22. J. Jay Idrees, Eric E. Roselli, Amr Arafat, Douglas R. Johnston, Lars G. Svensson, Joseph F. Sabik, and Gosta B. Pettersson. 2015. Outcomes after repair or replacement of dysfunctional quadricuspid aortic valve. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 150, 1: 79–82. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.03.019>
23. Hans-Hinrich Sievers J F Matthias Bechtel, Ulrich Stierle. Fifty-two months mean follow up of decellularized SynerGraft-treated pulmonary valve allografts. *J Heart Valve Dis.* [https://doi.org/17\(1\):98-104](https://doi.org/17(1):98-104)
24. Chambers JC, Somerville J, Stone S, and Ross DN. 1997. Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease: long-term results of the pioneer series. *Circulation* 96, 7: 2206–2214. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.7.2206>
25. Jessica Joseph, Syed Yaseen Naqvi, Jay Giri, and Sheldon Goldberg. 2017. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *American Journal of Medicine* 130, 253–263. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.10.005>
26. Laurent de Kerchove, Jean Rubay, Agnès Pasquet, Alain Poncelet, Caroline Ovaert, Manuel Pirotte, Michel Buche, William D’Hoore, Philippe Noirhomme, and Gebrine el Khoury. 2009. Ross Operation in the Adult:

Long-Term Outcomes After Root Replacement and Inclusion Techniques. *Annals of Thoracic Surgery* 87, 1: 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.09.031>

27. Loes M.A. Klieverik, Johanna J.M. Takkenberg, Jos A. Bekkers, Jolien W. Roos-Hesselink, Maarten Witsenburg, and Ad J.J.C. Bogers. 2007. The Ross operation: a Trojan horse? *European heart journal* 28, 16: 1993–2000. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHL550>
28. Babu Kunadian, Kunadian Vijayalakshmi, Andrew R. Thornley, Mark A. de Belder, Steven Hunter, Simon Kendall, Richard Graham, Michael Stewart, Jeetendra Thambyrajah, and Joel Dunning. 2007. Meta-Analysis of Valve Hemodynamics and Left Ventricular Mass Regression for Stentless Versus Stented Aortic Valves. *Annals of Thoracic Surgery* 84, 1: 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.02.057>
29. Takashi kunihara. 2017. Anatomy of the aortic root: implications for aortic root reconstruction. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery* 65, 488–499. <https://doi.org/10.1007/s11748-017-0792-y>
30. Niclauss L, Delay D, Hurni M, and von Segesser LK. 2009. Experience and intermediate-term results using the Contegra heterograft for right ventricular outflow reconstruction in adults. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 9, 4: 667–671. <https://doi.org/10.1510/ICVTS.2008.195248>
31. Stefano Mastrobuoni, Laurent de Kerchove, Silvia Solari, Parla Astarci, Alain Poncelet, Philippe Noirhomme, Jean Rubay, and Gebrine el Khoury. 2016. The Ross procedure in young adults: Over 20 years of experience in our Institution. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 49, 2: 507–513. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv053>
32. Amine Mazine, Tirone E. David, Vivek Rao, Edward J. Hickey, Shakira Christie, Cedric Manlhiot, and Maral Ouzounian. 2016. Long-term outcomes of the ross procedure versus mechanical aortic valve replacement. In *Circulation*, 576–585. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022800>



33. Axel Nötzold, Michael Hüppe, Claudia Schmidtke, Petra Blömer, Thomas Uhlig, and Hans Hinrich Sievers. 2001. Quality of life in aortic valve replacement: Pulmonary autografts versus mechanical prostheses. *Journal of the American College of Cardiology* 37, 7: 1963–1966. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01267-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01267-0)
34. Maral Ouzounian, Amine Mazine, and Tirone E. David. 2017. The Ross procedure is the best operation to treat aortic stenosis in young and middle-aged adults. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 154, 778–782. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.03.156>
35. Shigeyuki Ozaki, Isamu Kawase, Hiromasa Yamashita, Shin Uchida, Yukinari Nozawa, Takayoshi Matsuyama, Mikio Takatoh, and So Hagiwara. 2011. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 12, 4: 550–553. <https://doi.org/10.1510/icvts.2010.253682>
36. Wolfgang F Konertz Pascal M Dohmen 1, Steffen Hauptmann, Alexander Terytze. 2007. In-vivo repopularization of a tissue-engineered heart valve in a human subject. *J Heart Valve Dis.* [https://doi.org/16\(4\):447-9](https://doi.org/16(4):447-9)
37. John Prodromo, Giuseppe D’Ancona, Andrea Amaducci, and Michele Pilato. 2012. Aortic valve repair for aortic insufficiency: A review. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 26, 923–932. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2011.07.014>
38. Donald Ross. 2002. The Ross Operation. *Journal of Cardiac Surgery* 17, 3: 188–193. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2002.tb01198.x>
39. André Rüffer, Johannes Wittmann, Sergej Potapov, Ariawan Purbojo, Martin Glöckler, Andreas Max Koch, Sven Dittrich, and Robert Anton Cesnjevar. 2012. Mid-term experience with the hancock porcine-valved dacron conduit for right ventricular outflow tract reconstruction. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 42, 6: 988–995. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs103>

40. Bibeovski S, Ruzmetov M, Fortuna RS, Turrentine MW, Brown JW, and Ohye RG. 2017. Performance of SynerGraft Decellularized Pulmonary Allografts Compared With Standard Cryopreserved Allografts: Results From Multiinstitutional Data. *The Annals of thoracic surgery* 103, 3: 869–874. <https://doi.org/10.1016/J.ATHORACSUR.2016.07.068>
41. Leontyev S, Borger MA, Davierwala P, Walther T, Lehmann S, Kempfert J, and Mohr FW. 2011. Redo aortic valve surgery: early and late outcomes. *The Annals of thoracic surgery* 91, 4: 1120–1126. <https://doi.org/10.1016/J.ATHORACSUR.2010.12.053>
42. Sarikouch S, Horke A, Tudorache I, Beerbaum P, Westhoff-Bleck M, Boethig D, Repin O, Maniuc L, Ciubotaru A, Haverich A, and Cebotari S. 2016. Decellularized fresh homografts for pulmonary valve replacement: a decade of clinical experience. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 50, 2: 281–290. <https://doi.org/10.1093/EJCTS/EZW050>
43. Mansour T.A. Sharabiani, Dan M. Dorobantu, Alireza S. Mahani, Mark Turner, Andrew J. Peter Tometzki, Gianni D. Angelini, Andrew J. Parry, Massimo Caputo, and Serban C. Stoica. 2016. Aortic Valve Replacement and the Ross Operation in Children and Young Adults. *Journal of the American College of Cardiology* 67, 24: 2858–2870. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.021>
44. Mansour T.A. Sharabiani, Dan M. Dorobantu, Alireza S. Mahani, Mark Turner, Andrew J. Peter Tometzki, Gianni D. Angelini, Andrew J. Parry, Massimo Caputo, and Serban C. Stoica. 2016. Aortic Valve Replacement and the Ross Operation in Children and Young Adults. *Journal of the American College of Cardiology* 67, 24: 2858–2870. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.021>
45. Hans H. Sievers, Thorsten Hanke, Ulrich Stierle, Matthias F. Bechtel, Bernhard Graf, Derek R. Robinson, and Donald N. Ross. 2006. A critical reap-

praisal of the Ross operation: Renaissance of the subcoronary implantation technique? *Circulation* 114, SUPPL. 1. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000406>

46. Jagmeet P. Singh, Jane C. Evans, Daniel Levy, Martin G. Larson, Lisa A. Freed, Deborah L. Fuller, Birgitta Lehman, and Emelia J. Benjamin. 1999. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study). *American Journal of Cardiology* 83, 6: 897–902. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)01064-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)01064-9)
47. Christ T, Grubitzsch H, Claus B, and Konertz W. 2014. Long-term follow-up after aortic valve replacement with Edwards Prima Plus stentless bioprostheses in patients younger than 60 years of age. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 147, 1: 264–269. <https://doi.org/10.1016/J.JTCVS.2012.10.032>
48. David TE, Armstrong S, and Maganti M. 2010. Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: the gold standard of bioprosthetic valves durability? *The Annals of thoracic surgery* 90, 3: 775–781. <https://doi.org/10.1016/J.ATHORACSUR.2010.05.034>
49. Jeremy J. Thaden, Vuyisile T. Nkomo, and Maurice Enriquez-Sarano. 2014. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Progress in Cardiovascular Diseases* 56, 6: 565–571. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2014.02.006>
50. Ioan Tilea, Horatiu Suciu, Brindusa Tilea, Cristina Maria, Mihaela Ispas, and Razvan Constantin. 2013. Anatomy and Function of Normal Aortic Valvular Complex. In *Calcific Aortic Valve Disease*. InTech. <https://doi.org/10.5772/53403>
51. Erdbrügger W, Konertz W, Dohmen PM, Posner S, Ellerbrok H, Brodde OE, Robenek H, Modersohn D, Pruss A, Holinski S, Stein-Konertz M, and Pauli G. 2006. Decellularized xenogenic heart valves reveal remodeling and growth potential in vivo. *Tissue engineering* 12, 8: 2059–2068. <https://doi.org/10.1089/TEN.2006.12.2059>

52. Erdbrügger W, Konertz W, Dohmen PM, Posner S, Ellerbrok H, Brodde OE, Robenek H, Modersohn D, Pruss A, Holinski S, Stein-Konertz M, and Pauli G. 2006. Decellularized xenogenic heart valves reveal remodeling and growth potential in vivo. *Tissue engineering* 12, 8: 2059–2068. <https://doi.org/10.1089/TEN.2006.12.2059>
53. Konertz W, Weymann A, Dohmen PM, Grubitzsch H, Dushe S, Holinski S. 2010. Clinical experience with expanded use of the Ross procedure: a paradigm shift? *J Heart Valve Dis.*

### **Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Alexandru Claudiu Paun, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Ergebnisse der Ross Operation mit dezellularisierten Pulmonalklappenprothesen (Results of the Ross Procedure with decellularized Pulmonary Valve Protheses) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die

Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

\_\_\_\_\_

Datum                      Unterschrift

### **Anteilserklärung**

Alexandru-Claudiu Paun hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation: Christ T, Paun AC, Grubitzsch H, Holinski S, Falk V, Dushe S. Long-term results after the Ross procedure with the decellularized AutoTissue Matrix bioprosthesis used for pulmonary valve replacement. Eur J Cardiothorac Surg 2019;55:885–92

Beitrag im Einzelnen:

- gesamte Datenerhebung
- statistische Bearbeitung:
  - Tabellen 1 bis 5 (aus dieser Dissertation)
  - Abbildungen 1 bis 3 (aus dieser Dissertation)

\_\_\_\_\_

Datum                      Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## **Danksagung**

Ich möchte mich hiermit bei Herrn PD Dr. med. Torsten Christ nicht nur für die Betreuung dieser Arbeit, seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft, sondern auch, dass er mir als berufliches Vorbild dient, bedanken.

Herrn PD. Dr. med. Herko Grubitzsch danke ich herzlich für die Entwicklung meiner Karriere so weit.

Besonderen Dank an Herrn Dr. Simon Dushe, Herrn PD. Dr. med. Sebastian Holinski und Herrn PD Dr.med. Simon Sündermann, deren Sachverstand und Begeisterung für die Herzchirurgie mich jeden Tag vorantreiben.

# Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzschke

**Name, Vorname: Paun, Alexandru-Claudiu**  
**Emailadresse: alexandru-claudiu.paun@charite.de**  
**Matrikelnummer: -**  
**Promotionsbetreuer: PD Dr.med. Torsten Christ**  
**Promotionsinstitution / Klinik: Herzchirurgie, Charité**

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
frank.konietzschke@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr *Alexandru-Claudiu Paun* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin: 06. September 2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Deskriptive statistische Methoden
- Ereigniszeitanalyse mit Cox-Regression und Kaplan-Meier Kurven

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 7.09.2022

Name des Beraters: Konrad Neumann

DR. Konrad Neumann

Digital unterschrieben von DR.  
Konrad Neumann  
Datum: 2022.09.07 11:05:23 +02'00'

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

