

DISSERTATION

Änderungen der Dimensionen und der Eigenschaften der Aorta
nach der Ross-Operation bei Kindern und jungen Erwachsenen

Modification of the dimensions and characteristics of the aorta
after Ross procedure in children and young adults

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Robin Stenzel

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Joachim Photiadis

Datum der Promotion: 29. November 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	3
Formelverzeichnis	4
Zusammenfassung.....	5
Abstract	7
1. Einleitung	9
1.1 Hintergrund	9
1.2 Anatomie der Aortenwurzel	10
1.2.1 Malformationen der Aortenklappe	11
1.2.1.1 Unikuspide Aortenklappe	11
1.2.1.2 Bikuspide Aortenklappe	12
1.3 Aortenklappenerkrankungen	13
1.3.1 Aortenklappenstenose.....	14
1.3.2 Aortenklappeninsuffizienz	14
1.4 Therapie von Aortenklappenerkrankungen	15
1.4.1 Medikamentöse Therapie.....	15
1.4.2 Ballonvalvuloplastie.....	16
1.4.3 Chirurgische Therapie	16
1.4.3.1 Aortenklappenrekonstruktion	16
1.4.3.2 Aortenklappenersatz	17
1.4.3.2.1 Prothetische Herzklappen	17
1.4.3.2.2 Homografts	18
1.4.3.2.3 Ozaki-Prozedur	18
1.5 Ross-Operation	18

1.5.1 Chirurgische Techniken	21
1.5.1.1 Freier Aortenwurzelersatz	21
1.5.1.2 Subkoronartechnik	22
1.6 Rolle der Aorta bei der Ross-Operation	23
2. Patienten & Methodik	26
2.1 Studiendesign	26
2.2 Patientenkollektiv	26
2.2.1 Übersicht der Einschlusskriterien	27
2.2.2 Studienendpunkte	27
2.3 Messmethoden	27
2.3.1 Klinische Beurteilung	27
2.3.2 Echokardiographie	28
2.3.3 Magnetresonanztomographie	31
2.4 Operatives Vorgehen	37
2.5 Statistische Methoden	37
3. Ergebnisse	39
3.1 Präoperative Daten	39
3.1.1 Patientencharakteristika	39
3.1.2 Echokardiographie	40
3.2 Prozedurale Daten	42
3.3 Frühe postoperative Daten	43
3.3.1 Mortalität und Morbidität	43
3.3.2 Echokardiographie	44
3.4 Nachbeobachtung	44
3.4.1 Mortalität, Morbidität und klinische Beurteilung	44
3.4.2 Echokardiographie	45

3.4.2.1 Funktion und Diameter des linken Ventrikels	45
3.4.2.2 Dimensionen der Aortenwurzel und der Aorta ascendens	46
3.4.2.3 Klappenstenosen	47
3.4.2.4 Aortenklappeninsuffizienz	48
3.4.3 Magnetresonanztomographie	49
3.4.3.1 Funktion des linken Ventrikels	49
3.4.3.2 Dimensionen der Aortenwurzel und der Aorta ascendens	50
3.4.3.3 Distensibilität der Aorta ascendens	51
3.4.3.4 Aortenklappeninsuffizienz	52
3.4.4 Reinterventionen	53
3.4.4.1 Autograft	53
3.4.4.2 RV-PA Conduit	55
3.4.4.3 Geschätzte Reinterventionsfreiheit	55
4. Diskussion	57
4.1 Limitationen	64
5. Schlussfolgerung	66
Literaturverzeichnis	67
Eidesstattliche Versicherung	81
Curriculum vitae	82
Danksagung	84
Bescheinigung der statistischen Beratung	85

Abkürzungsverzeichnis

AI	- Aortenklappeninsuffizienz
AKE	- Aortenklappenersatz
AS	- Aortenklappenstenose
BMI	- Body-Mass-Index
BSA	- Body Surface Area
BVP	- Ballonvalvuloplastie
CI	- Konfidenzintervall (95 %)
CPB	- kardiopulmonaler Bypass
ECMO	- extrakorporale Membranoxygenierung
IQR	- Interquartilsabstand
LVEDD	- linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDV	- linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	- linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LV-EF	- linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	- linksventrikulärer Ausflusstrakt
MRT	- Magnetresonanztomographie
n	- Anzahl
NYHA	- New York Heart Association
p	- p-Wert
RF	- Regurgitationsfraktion
Ross-OP	- Ross-Operation
RVOT	- rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
RV-PA	- Right Ventricle to Pulmonary Artery
STJ	- sinutubuläre Junktion
u.a.	- unter anderem
z.B.	- zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dreidimensionale schematische Darstellung der Aortenwurzel mit Aortenklappe.....	11
Abbildung 2: Malformationen der Aortenklappe	13
Abbildung 3: Angewandte Techniken der Ross-OP	20
Abbildung 4: Schematische Darstellung des freien Aortenwurzeleratzes und der Subkoronartechnik	23
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Messungen der Diameter der Aorta	30
Abbildung 6: Repräsentative echokardiographische Aufnahme der endsystolischen Diameter der Aorta	31
Abbildung 7: Repräsentative magnetresonanztomographische Aufnahme des enddiastolischen Diameters der Sinus Valsalva OP	33
Abbildung 8: Repräsentative magnetresonanztomographische Aufnahme des enddiastolischen Diameters der sinutubulären Junktion	34
Abbildung 9: Repräsentative magnetresonanztomographische Aufnahme der endsystolischen und enddiastolischen Diameter der Aorta ascendens	36
Abbildung 10: Vergleich des Z-Scores des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers präoperativ und postoperativ	46
Abbildung 11: Vergleich der Z-Scores der Durchmesser des Sinus Valsalva und der Aorta ascendens präoperativ und postoperativ	47
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Freiheit von Aortenklappeninsuffizienz > mild nach Ross-OP	49
Abbildung 13: Z-Scores der postoperativ magnetresonanztomographisch erhobenen Aortendiameter	51
Abbildung 14: Vergleich der Perzentilengruppen der postoperativen Distensibilität der Aorta ascendens nach Altersgruppen	52
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve der geschätzten Freiheit von Reintervention am Autograft und am RV-PA Conduit	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika bei der Ross-OP	40
Tabelle 2: Präoperative echokardiographische Daten	41
Tabelle 3: Prozedurale Daten bei der Ross-OP	43
Tabelle 4: Postoperative echokardiographische Daten des linken Ventrikels.....	45
Tabelle 5: Echokardiographische Daten des Autografts und des RV-PA Conduits	48
Tabelle 6: Postoperative magnetresonanztomographische Daten der Aortendiameter	50
Tabelle 7: Zusammenfassung der Patient:innen mit Reintervention am Autograft oder an der Aorta ascendens	54
Tabelle 8: Geschätzte Freiheit von Reintervention am Autograft und am RV-PA Conduit	55

Formelverzeichnis

Formel I: Berechnung der Distensibilität der Aorta	35
Formel II: Minimale und maximale Querschnittsflächenberechnung	35
Formel III: Berechnung der aortalen Pulsdruckdifferenz aus der Pulsdruckdifferenz am linken Arm	36

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Ross-Operation ist eine sichere und effektive Methode für einen Aortenklappenersatz bei Kindern und jungen Erwachsenen. Aufkommende Herausforderungen nach der Ross-Operation sind Aortendilatationen und Aortenklappeninsuffizienzen, die in Reinterventionen am Autograft resultieren können. Diese Studie untersucht deshalb die Dimensionen und die Eigenschaften der Aorta bei Kindern und jungen Erwachsenen, um mögliche Komplikationen und die Reinterventionsfreiheit nach der Ross-Operation besser einordnen zu können.

Methoden: Retrospektiv wurden Patient:innen, die mit einer Ross-Operation am „Deutschen Herzzentrum Berlin“ beziehungsweise der „Charité - Universitätsmedizin Berlin“ behandelt wurden, untersucht. Dafür mussten sie unter anderem einen adäquaten klinischen, echokardiographischen und magnetresonanztomographischen Datensatz besitzen. Es wurden in der Echokardiographie und Magnetresonanztomographie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die Funktion des Autografts und die Dimensionen der Aorta erhoben und eingeordnet. Speziell in der Magnetresonanztomographie wurden die Dimensionen des Aortenannulus, des Sinus Valsalva, der sinutubulären Junktion und der Aorta ascendens und die Distensibilität der Aorta ascendens erhoben. Diese Messungen wurden mit Hilfe von Z-Scores und Perzentilen in Vergleich zur Normalbevölkerung gesetzt. Sekundär wurden die Reinterventionen am Autograft untersucht.

Ergebnisse: Es wurden 39 Patient:innen mit der Ross-Operation untersucht (medianes Alter: 18 Jahre (Interquartilsabstand (IQR): 9-31), 69% männlich, 95% freier Aortenwurzelersatz). In der Echokardiographie und in der Magnetresonanztomographie sind auf allen untersuchten Ebenen vergrößerte Aortendiameter im Vergleich zur Normalbevölkerung erkennbar. Die Z-Scores der Dimensionen der Aorta in der Magnetresonanztomographie betragen: Aortenannulus +2,18 (IQR: +0,84 bis 4,28), Sinus Valsalva +4,99 (IQR: +2,94 bis +6,12), sinutubuläre Junktion +6,65 (IQR: +4,34 bis +8,86), Aorta ascendens +2,93 (IQR: +0,85 bis +6,23). Die Distensibilität der Aorta ascendens ist bei mit der Ross-OP behandelten Patient:innen weniger ausgeprägt als in der Normalbevöl-

kerung. Die geschätzte Freiheit von Aorteninsuffizienz mehr als mild liegt nach 15 Jahren bei 86,0 %. Die geschätzte Freiheit von Reinterventionen am Autograft liegt nach 20 Jahren bei 79,6 %.

Fazit: Dimensionen und Eigenschaften der Aorta verändern sich bei Kindern und jungen Erwachsenen nach der Ross-Operation überproportional verglichen zur körperwachstumsadäquaten Norm. Besonders betroffen von einer auftretenden Aortendilatation sind dabei die Sinus Valsalvae und die sinutubuläre Junktion. Zudem ist die Aorta ascendens nach der Ross-Operation weniger dehnbar als eine native Aorta ascendens. Die Magnetresonanztomographie lässt eine nicht-invasive und sichere Beurteilung der statischen und dynamischen Funktion der Aortenwand/Distensibilität, der Aortenklappe und der Aortendiameter nach einer Ross-Operation zu.

Abstract

Background: The Ross procedure is a safe and effective method for an aortic valve replacement in children and young adults. Possible challenges that might occur after the Ross procedure are aortic dilatation and aortic valve regurgitation, which may result in autograft reinterventions. Therefore, this study examines aortic dimensions and characteristics in children and young adults to improve the understanding of complications and the freedom from reintervention after the Ross procedure.

Methods: Patients treated with the Ross procedure at the „German Heart Center Berlin" and the "Charité - University Medicine Berlin" were observed in a retrospective manner. They had to have an adequate clinical, echocardiographic, and magnetic resonance imaging data set. In echocardiography and magnetic resonance imaging left ventricular ejection fraction, autograft function, and aortic dimensions were obtained. Magnetic resonance imaging specifically, was used to obtain the dimensions of the aortic anulus, sinus Valsalva, sinotubular junction and ascending aorta and the distensibility of the ascending aorta. These measurements were compared with the normal population using Z-scores and percentiles. Secondary reinterventions on the autograft have been analyzed.

Results: 39 patients treated with the Ross procedure have been examined (median age: 18 years (interquartile range (IQR): 9-31), 69 % male, 95 % full root replacement). Echocardiography and magnetic resonance imaging showed enlarged aortic diameters at all levels compared with the normal population. The Z-scores of the diameters of the aorta in magnetic resonance imaging were aortic anulus +2.18 (IQR: +0.84 to +4.28), sinus Valsalva +4.99 (IQR: +2.94 to +6.12), sinotubular junction +6.65 (IQR: +4.34 to +8.86), ascending aorta +2.93 (IQR: +0.85 to +6.23). After the Ross procedure, the distensibility of the ascending aorta turns out to be lower amongst those latter patients compared to the normal population. The estimated freedom from aortic insufficiency more than mild at 15 years is 86.0 %. The estimated freedom from autograft reintervention at 20 years is 79.6 %.

Conclusion: Dimensions and characteristics of the aorta differ in children and young adults after the Ross procedure compared with growth-appropriate normal values. The sinus Valsalva and the sinotubular junction are particularly affected by an occurring aortic dilatation. In addition, after the Ross procedure, the aorta ascendens is stiffer than a native aorta ascendens. Magnetic resonance imaging permits a noninvasive and safe evaluation of the static and dynamic capacity of the aortic wall function/distensibility, the aortic valve and the aortic diameters, after the Ross procedure.

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Ein Aortenklappenersatz (AKE) bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Aortenklappenerkrankung ist nach wie vor eine große Herausforderung in der Medizin. Erstmals führte Donald Ross 1967 einen AKE durch, bei dem der patienteneigene pulmonale Autograft in Aortenposition eingebracht wurde [1]. Mit Hilfe eines Homografts wurde der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt (RVOT) mit Pulmonalklappe ersetzt. Die seither durch den Namensgeber bekannte Ross-Operation (Ross-OP) setzte sich aufgrund ihrer Komplexität und aufkommender Alternativen zur damaligen Zeit nur in ausgewählten Zentren durch [2]. In den 1990er Jahren sorgten gute Ergebnisse der Ross-OP für eine neue Aktualität [3, 4]. Seither wurde die Ross-OP vermehrt angewandt und genauer wissenschaftlich untersucht. Auch im „Deutschen Herzzentrum der Charité“ wurden seit 1995 mehr als 300 Patient:innen operiert und nachbeobachtet. Im Rahmen dieser Nachverfolgungen kristallisierten sich Komplikationen wie fortschreitende Aortendilatationen und mögliche Reinterventionen am Homo- oder Autograft heraus [5, 6]. Neue technische Modifikationen der Ross-OP ermöglichten unter anderem (u.a.) die Subkornartechnik auch für Säuglinge und Kinder [7]. Dies geschah mit der Zielsetzung, insbesondere die Langzeitergebnisse der Ross-OP zu verbessern und mögliche Komplikationen zu minimieren. Ungeklärt ist jedoch, ob die Ross-OP bei Kindern und jungen Erwachsenen tatsächlich im Langzeitverlauf den Alternativen überlegen ist, d.h. ob theoretische Vorteile wie Wachstumspotenzial des autologen Materials, Freiheit von Antikoagulation und eine gute Hämodynamik auch mit einem höheren Überleben und einer geringeren Reoperationsrate einhergehen.

Erste Komplikationen, die sich im Verlauf nach der Ross-OP zeigten, waren Aortenklappeninsuffizienz (AI) und auftretende Aortendilatationen, die eine überproportionale Zunahme der Aortendiameter in Bezug auf das somatische Patientenwachstum darstellen und langfristig zu Autograftversagen mit Reinterventionen führen [5, 6, 8].

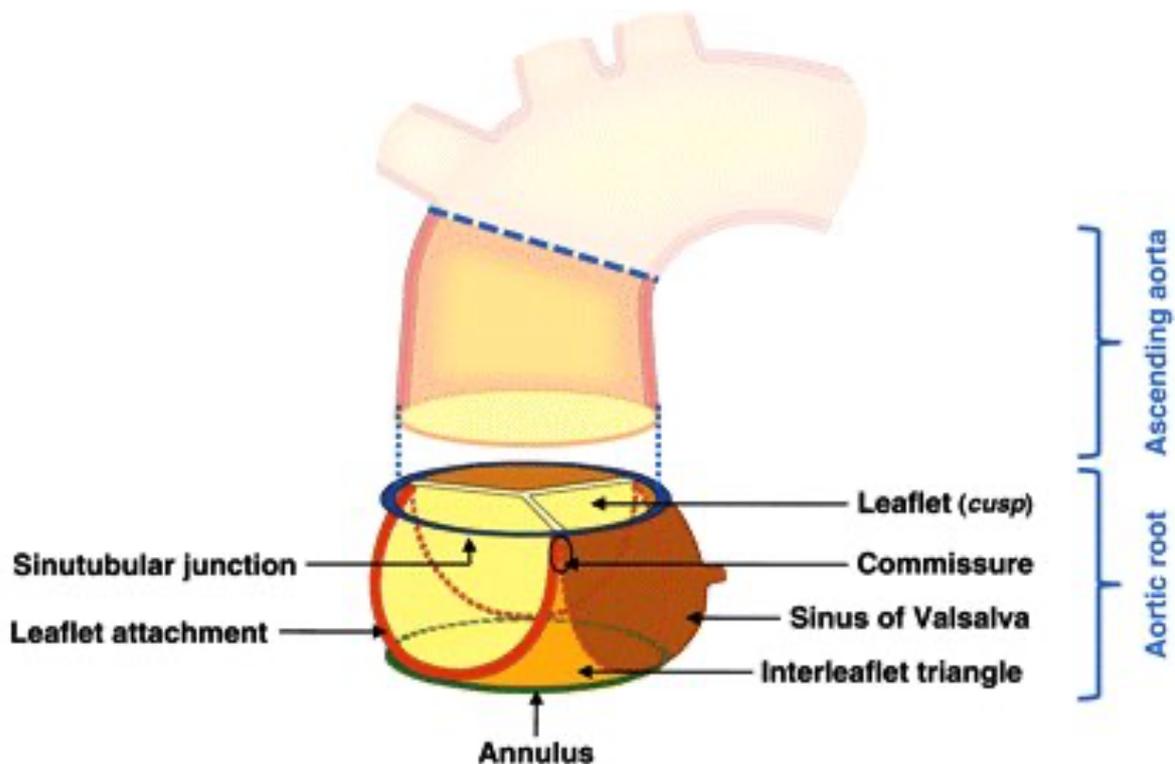
In dieser Studie wollen wir die Entwicklung der Aortendilatation genauer untersuchen, einerseits durch etablierte echokardiographische Messungen der Aortendiameter in mehreren Ebenen und andererseits durch moderne magnetresonanztomographische Messungen, die eine präzisere Bildgebung und die Erhebung weiterer dynamischer Parameter der Aorta ermöglichen. So kann durch die Erhebung der Distensibilität, der

Ausdruck der aortalen Wandelastizität ist, die Gefäßsteife beurteilt werden. Diese steht im engen Zusammenhang mit den Aortendiametern und der Autografffunktion und kann zu Auswirkungen auf die Blutzirkulation und die Funktion der Aortenklappe und der Aortenwand führen [9, 10].

Durch die durchgeführten statischen und dynamischen Untersuchungen können die Ursachen der Aortendilatation besser verstanden und so möglicherweise langfristig durch Veränderung der Therapieverfahren, die Aortendilatationen verhindert werden und damit wesentlich zur Verbesserung der Langzeitergebnisse beitragen. Demnach ist die Zielsetzung dieser Arbeit diese Thematik umfassend zu klären und somit zu einem breiteren Verständnis der Ross-OP und ihrer Auswirkungen auf die Dimensionen und Eigenschaften der Aorta beizutragen.

1.2 Anatomie der Aortenwurzel

Die Aortenwurzel ist die Verbindung des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) mit der Aorta ascendens. Sie beinhaltet in der Regel eine physiologisch trikuspidale Aortenklappe. Diese trennt durch drei nach distal geöffneten Taschen den linken Ventrikel von der Aorta und verhindert in der Diastole den Blutrückfluss ins linke Herz. Die rund 2-3 cm lange Aortenwurzel reicht vom Aortenannulus bis zur sinutubulären Junktion (STJ) (siehe Abbildung 1). Ihre drei Hauptkomponenten sind die Sinus Valsalva, der Aortenannulus und die Aortenklappentaschen. Das funktionierende Zusammenspiel dieser Komponenten ist Grundlage für ein Gleichgewicht zwischen dem Druck im linken Ventrikel und in der Aorta [11, 12]. Im Bereich der Sinus entspringen die beiden Koronararterien, die das Herz mit Blut versorgen. Distal der Aortenwurzel verläuft die Aorta ascendens nahezu senkrecht nach oben, bis sie am Abgang des Truncus brachiocephalicus in den Aortenbogen übergeht.



Aortic valve: Three leaflets only

Aortic root: All components (Sinuses of Valsalva, interleaflet triangles, sinotubular junction, leaflet attachments, leaflets, annulus)

Abbildung 1 - Dreidimensionale schematische Darstellung der Aortenwurzel mit Aortenklappe
 Legende und Abbildung basieren auf Sievers et al. [13].

1.2.1 Malformationen der Aortenklappe

1.2.1.1 Unikuspide Aortenklappe

Die unikuspide Aortenklappe ist eine seltene kongenitale Klappenfehlbildung mit einer Häufigkeit bei Erwachsenen von etwa 0,02 %, die gehäuft bei Männern auftritt [14]. Sie fusioniert sich pränatal aus dysplastisch verändertem Klappengewebe und bildet lediglich eine funktionierende Aortenklappentasche (siehe Abbildung 2). Aufgrund dieser Fehlbildung öffnet sich die Klappe nicht wie physiologisch üblich zentral, sondern exzentrisch mit der Folge einer eingeschränkten Klappenöffnung. Zudem ist eine verfrühte und stark beschleunigte Verkalkung der Klappe erkennbar [15].

Typisch für Personen mit einer unikuspiden Aortenklappe ist die Entwicklung einer Aortenklappenstenose (AS) bis zum Erwachsenenalter. Diese kann kombiniert mit einer AI

aufzutreten. Des Weiteren treten Fehlbildungen der Aorta, insbesondere Aortendilatationen, -aneurysmen und -dissektionen gehäuft im Zusammenhang mit unikuspiden Aortenklappen auf [16, 17]. All dies macht vermehrte Interventionen notwendig und so ist eine Inzidenz der unikuspiden Aortenklappe von bis zu 5 % bei explantierten Aortenklappen nicht verwunderlich [16].

1.2.1.2 Bikuspidale Aortenklappe

Die bikuspidale Aortenklappe ist einer der häufigsten angeborenen Herzfehler mit einer Prävalenz von etwa 1-2 % und tritt gehäuft beim männlichen Geschlecht auf [16, 18]. Sie entsteht meist durch die pränatale Fusion zweier Taschen entlang einer Kommissur. So bilden sich meist zwei ungleich große Taschen mit variablem Erscheinungsbild (siehe Abbildung 2). Auch hierbei kommt es im Vergleich zu einer physiologischen trikuspidalen Klappe zu einer verfrühten Klappenverkalkung [19, 20].

Im Unterschied zur unikuspiden Klappe manifestieren sich klinische Symptome oft erst im Erwachsenenalter. Hierbei kann es zu einer AS und/oder AI kommen, auch treten vermehrt Endokarditiden, Aortendilatationen und Aortendissektionen auf. Diese Pathologien können initial asymptomatisch sein, daher wird eine regelmäßige Überwachung mittels transthorakaler Echokardiographie empfohlen [19, 21].

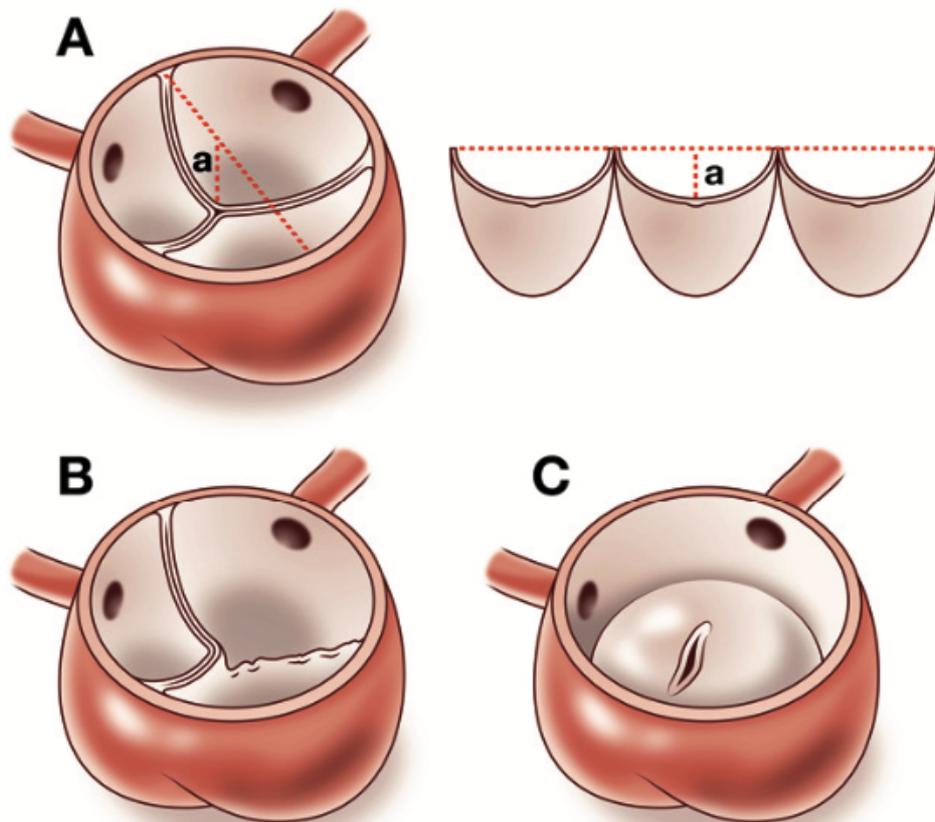


Abbildung 2 - Malformationen der Aortenklappe

„A“ Trikuspide Aortenklappe, „B“ Bikuspide Aortenklappe, „C“ Unikuspide Aortenklappe. Die höchste Spitze der Höckerverwachsung bei einer trikuspiden Klappe befindet sich in „a“.

Abbildung und Legende basieren auf Alsoufi und d`Udekem [22].

1.3 Aortenklappenerkrankungen

Herzklappenerkrankungen betreffen > 2 % der Bevölkerung und gehen mit einer erhöhten Sterblichkeit einher. Unter ihnen ist die Aortenklappenerkrankung die häufigste [23, 24]. Die Erkrankung betrifft hierbei alle Altersgruppen und hat eine veränderte Herzfunktion und Hämodynamik zur Folge. Sie lässt sich allgemein in zwei Gruppen einteilen. Auf der einen Seite stehen Kinder mit angeborenen Aortenklappenerkrankungen, auf der anderen Seite stehen Erwachsene mit degenerativen Veränderungen an der Aortenklappe [23].

Gemeinsam haben alle die Notwendigkeit eines lebenslangen multimodalen Behandlungskonzepts mit gehäuften Klappeninterventionen [25, 26]. Im Langzeitverlauf führt eine Dysfunktion der Aortenklappe zur Volumen- und/oder Druckbelastung des linken

Ventrikels, die sich in Symptomen klinisch bemerkbar macht. Häufig wird ein AKE bei schwerer Aortenklappendysfunktion notwendig.

1.3.1 Aortenklappenstenose

Die AS beschreibt eine Verengung des LVOT und kann anhand ihrer Lokalisation in subvalvulär, valvulär und supra-valvulär eingeteilt werden. Mögliche Ursachen sind einerseits kongenital wie Klappenmalformationen oder hypoplastische Aortenankuli, andererseits erworben durch Degeneration der Klappe, Endokarditiden oder rheumatisches Fieber [27, 28].

Eine AS bedingt einen erschwerten Blutausschuss aus dem linken Ventrikel über den LVOT mit folgendem erhöhtem Druckgradient. Als Kompensationsmechanismus kommt es deshalb zu einem erhöhten Druck im linken Ventrikel, um eine adäquate Versorgung des Körperkreislaufes aufrechtzuerhalten. Folge ist eine konzentrische Hypertrophie im linken Ventrikel, die über eine diastolische Dysfunktion bis hin zu einer Globalinsuffizienz des Herzens führen kann.

Die AS kann anhand der Klappenöffnungsfläche KÖF, der maximalen Flussgeschwindigkeit V_{\max} und des mittleren Druckgradienten ΔP_{mean} in leicht, moderat und schwer eingeteilt werden [29, 30]. Beispielsweise ist laut der ESC-Richtlinie eine schwere AS durch folgende Parameter definiert [31]:

- maximale Flussgeschwindigkeit: $V_{\max} > 4 \text{ m/s}$
- mittlerer Druckgradient: $\Delta P_{\text{mean}} > 40 \text{ mmHg}$
- Klappenöffnungsfläche: $\text{KÖF} < 1,0 \text{ cm}^2$

Klinisch kann sich die AS u.a. durch Angina pectoris, Dyspnoe, Synkopen, Arrhythmien und im Kindesalter durch Gedeihstörungen und Trinkschwäche präsentieren, auch asymptomatische Verläufe sind in leichten Stadien möglich [28]. Kritische AS bei pädiatrischen Patient:innen beruhen meist auf schweren Aortenklappendysplasien und benötigen eine zügige multimodale Therapie, da ein Multiorganversagen droht.

1.3.2 Aortenklappeninsuffizienz

Die AI beschreibt den eingeschränkten Schluss der Aortenklappe, bei dem es zu einer Regurgitation von Blut in den linken Ventrikel kommt [27, 32]. Mögliche Ursachen sind u.a. bikuspidale Aortenklappen, Endokarditiden, degenerative Veränderungen oder Aortendilatationen [32, 33]. Bei der AI kommt es durch den pathologischen Blutrückfluss in

der Diastole zu einer Volumenmehrbelastung. Diese sorgt für eine Dilatation des linken Ventrikels mit einer Abnahme der Kontraktilität. Ähnlich der AS kann dies zur Linksherzinsuffizienz und im weiteren Verlauf zu einer Globalinsuffizienz führen, auch Myokardischämien sind möglich [27, 28].

Die Echokardiographie ist ein wichtiges Mittel zur Beurteilung des Schweregrades einer AI. Mehrere Faktoren wie die Klappenmorphologie, die linksventrikulären Durchmesser und Volumen, die diastolische Regurgitation und klinische Symptome, ermöglichen eine Abschätzung des Schweregrades [26, 31]. Typisch für Patient:innen mit chronischer AI ist ein spätes Auftreten von Symptomen wie Leistungseinschränkung, Dyspnoe oder Palpitationen [27, 28].

1.4 Therapie von Aortenklappenerkrankungen

Bei Patienten im pädiatrischen Alter mit einer angeborenen Aortenklappenerkrankung ist eine Behandlung bei schwerer AS und/oder AI, bei einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion oder bei erheblich klinischen Symptomen indiziert [25, 26]. Bei leichten und moderaten Aortenklappenerkrankungen bedarf es regelmäßiger Kontrolluntersuchungen. Bei Erwachsenen mit angeborener Aortenklappenerkrankung wird die Therapieindikation entsprechend der Leitlinie der Aortenklappenerkrankung angepasst [34]. Das Ziel aller Behandlungskonzepte ist, eine Überlastung des linken Ventrikels durch Druck oder Volumen zu verhindern, um dadurch die linksventrikuläre Funktion zu verbessern und klinische Symptome zu reduzieren. Es gibt mehrere Ansätze für die Therapie bei schweren kongenitalen Aortenklappenerkrankungen, die sich u. a. in Invasivität, Wirkung und Anwendungshäufigkeit unterscheiden.

1.4.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie bei schwerer AS ist überbrückend bis zu einer Klappenintervention möglich, ein dauerhafter Einsatz von Medikamenten ist jedoch unüblich. Bisher konnte keine medikamentöse Therapie das Fortschreiten einer AS stoppen oder sich positiv auf die Prognose auswirken [25, 35]. Bei Patient:innen mit schwerer AI kann eine konservative Therapie mit Vasodilatoren als Ergänzung zu einer anstehenden Intervention durchgeführt werden, wodurch es zur Symptomlinderung kommen kann [26].

1.4.2 Ballonvalvuloplastie

Die interventionelle Therapie der Ballonvalvuloplastie (BVP) wird bei ausgewählten Kindern und jungen Erwachsenen mit AS und noch unverkalkter Klappe eingesetzt, auch Neugeborene mit kongenitaler AS können von einem Eingriff profitieren [25, 36]. So ist die BVP ein sicheres und wirksames Verfahren vor allem für Patient:innen mit schwerer AS, das praktikabel ist, um einen AKE hinauszuzögern [37, 38]. In Studien konnte bei einigen Erkrankten an kongenitaler AS eine Reinterventionsfreiheit von über 20 Jahren erreicht werden [39]. Bei zusätzlicher oder alleiniger AI ist eine BVP nicht empfohlen, da eine Verschlimmerung der Regurgitation droht [40].

1.4.3 Chirurgische Therapie

Ein gut überlegtes Vorgehen bei Patient:innen mit Aortenklappenerkrankung ist essenziell. So hat u.a. der Zeitpunkt, der Patientenzustand und die Art und die Technik des Eingriffs Einfluss auf die Prognose. Daher bleibt jeder chirurgische Eingriff oft eine individualisierte Entscheidung und muss vor dem Hintergrund des bestmöglichen Behandlungskonzepts für den Patient:innen abgewogen werden.

1.4.3.1 Aortenklappenrekonstruktion

Bei der Aortenklappenrekonstruktion werden Teile der Klappe unter Erhalt des nativen Gewebes neu gebildet oder fehlende Anteile mit Flicker-Material ersetzt. Dabei sind einerseits isolierte Rekonstruktionen der Aortenklappe möglich, bei denen Raffungen, Resektionen von redundantem Gewebe, Ausdünnungen einzelner Taschenklappen oder Auffüllen von retrahiertem Klappengewebe durch Patches angewendet werden [41, 42]. Ein bekanntes Verfahren ist hierbei die Kommisurotomie, bei der verwachsene und/oder verdickte Klappenanteile, die zu einer AS führen, voneinander getrennt werden. Andererseits gibt es klappenerhaltende Verfahren wie die Operation nach David oder nach Yacoub, bei denen auftretende AI mittels einer Gefäßprothese behandelt werden können [43, 44]. Unabhängig von der angewandten Technik sollte eine Aortenklappenrekonstruktion, insbesondere im Kindesalter, stets primär in Betracht gezogen werden, da sie ein wirksames Verfahren darstellt und einen AKE jahrelang verhindern kann [45]. Zudem kann sie in nahezu allen Altersspektren angewandt werden und es wird langfristig keine Antikoagulation benötigt, da bei der Rekonstruktion natives körpereigenes Gewebe genutzt wird. Bei einem suboptimalen Rekonstruktionsergebnis kann ein AKE notwendig sein und ist weiterhin möglich [22].

1.4.3.2 Aortenklappenersatz

„Idealerweise muss der gewünschte Aortenklappenersatz folgende Eigenschaften aufweisen: Eine langfristige Haltbarkeit, keine Immunogenität, keine erforderliche Antikoagulation und die Fähigkeit zu wachsen. Mit anderen Worten: Er muss mit normalen nativen Klappen vergleichbar sein.“ (Übersetzung durch den Autor) [46]. Die aktuell bestehenden Möglichkeiten eines AKE können einige dieser Vorteile kombinieren, haben jedoch auch klare Limitationen. So sind die derzeitigen Ergebnisse der Ersatzverfahren bei Kindern suboptimal [47]. Nichtsdestotrotz ist ein AKE bei Kindern mit schweren kongenitalen Aortenklappenerkrankungen meist unausweichlich und empfohlen [25, 26]. Gerade bei Kindern und jungen Erwachsenen ist die Klappenauswahl kompliziert, da sie mit Schwierigkeiten wie angeborenen Herzfehlern, einer Größenbeschränkung, einem anderen hämodynamischen Profil und somatischem Wachstum des Betroffenen einhergeht.

Mögliche Optionen des AKE sind u.a. mechanische Prothesen, xenogene biologische Prothesen, Homografts und pulmonale Autografts (Ross-OP).

1.4.3.2.1 Prothetische Herzklappen

Mechanische Prothesen bei Kindern und jungen Erwachsenen spielen eine untergeordnete Rolle beim AKE. Ein fehlendes Wachstumspotenzial sorgt im Verlauf für eine Dysbalance zwischen Körper und Prothese, dies macht Reinterventionen im Verlauf unabdingbar. Des Weiteren ist eine lebenslange Antikoagulation erforderlich mit erhöhtem Blutungs- und Thromboembolierisiko. Damit einhergehend ist eine lebenslange Compliance und eine Schwangerschaft für Patientinnen herausfordernd [47, 48].

Auch xenogene biologische Prothesen sind von geringer Bedeutung beim AKE bei Kindern. Dem Vorteil von einer nicht benötigten dauerhaften Antikoagulation stehen einige Nachteile gegenüber. Kleine Prothesengrößen $\leq 19\text{mm}$ sind für Kleinkinder nicht erhältlich, schlechtere hämodynamische Eigenschaften bei kleinen Prothesen und ein fehlendes Wachstumspotenzial ähneln den Problemen einer mechanischen Klappe [22, 49]. Die Klappenhaltbarkeit steht im umgekehrten Verhältnis zum Patientenalter und zur Prothesengröße, sodass vor allem bei Kindern schnelle Reinterventionen nötig werden [50, 51].

1.4.3.2.2 Homografts

Homografts werden im pädiatrischen Spektrum lediglich bei speziellen Indikationen genutzt, u.a. bei bakterieller Endokarditis der Aortenklappe und bei für eine Ross-OP ungeeignete Patient:innen. Ihre Nutzung wird durch einen kleinen Spenderpool mit limitierter Verfügbarkeit eingeschränkt. Homografts weisen ein gutes hämodynamisches Profil auf, sind in verschiedenen Größen verfügbar und benötigen keine Antikoagulation. Doch den biologischen Prothesen ähnlich ist ihre Nutzung bei Kindern mit einer schnellen Klappendegeneration verbunden. Dies führt zu einer eingeschränkten Haltbarkeit und häufigeren Reinterventionen, verglichen zu mechanischen Prothesen und der Ross-OP [47, 52]. Eine mögliche aufkommende bessere Alternative zu den kryokonservierten sind die dezellularisierten Homografts, die möglicherweise in Zukunft die Haltbarkeit der Homografts verlängern können [53].

1.4.3.2.3 Ozaki-Prozedur

Der Aortenklappenrekonstruktion und dem üblichen AKE steht die Ozaki-Prozedur, ein neues innovatives Verfahren zum Ersatz der Klappe ohne Verwendung einer Kunstprothese, gegenüber. Dabei werden die dysplastischen Klappentaschen durch maßgeschneiderte, aus körpereigenem Perikard gebildete Klappentaschen ersetzt; der Klappenannulus bleibt erhalten. In der Theorie sprechen einige Gründe wie eine individuelle Anpassbarkeit, eine nicht notwendige Antikoagulation und ein gutes hämodynamisches Profil für das Verfahren. Bei erwachsenen Patient:innen werden weltweit vielversprechende Erfahrungen gesammelt [54, 55]. Inwiefern sich diese Vorteile und gute mittelfristige Outcomes bei Erwachsenen in der Praxis auch bei Kindern bestätigen, bleibt abzuwarten.

1.5 Ross-Operation

Eine erkrankte Aortenklappe wird bei der Ross-OP durch die eigene Pulmonalklappe (pulmonaler Autograft) in zwei Schritten ersetzt. Zunächst wird die Aortenklappe durch das Autograft des Patienten ersetzt, anschließend wird eine biologische Prothese oder ein Spenderhomograft in Pulmonalisposition implantiert und der RVOT wird rekonstruiert [1]. Zusätzlich kann eine Obstruktion des LVOT reseziert werden oder/und ein hypoplastischer Aortenannulus durch eine Konno-Inzision erweitert werden [56]. Das Autograft

in Aortenposition weist ein gutes hämodynamisches Profil auf und besitzt zudem ein nachgewiesenes Wachstumspotential [57]. Eine Durchführbarkeit in jedem Alter und die Vermeidung einer Antikoagulation zeigen weitere Vorteile der Ross-OP auf. Eine bessere Langlebigkeit als Bioprothesen und Homografts unterstützt dies [47, 50, 56, 58]. Die Langzeit-Überlebensrate bei Kindern und Erwachsenen nach einer Ross-OP ist ähnlich der Allgemeinbevölkerung [59, 60]. Dem gegenüber steht die potenzielle Schwierigkeit eines technisch komplexen Eingriffs und die Tatsache, aus einer Einklappenerkrankung eine Zweiklappenerkrankung zu machen. So kann es zukünftig zu notwendigen Reinterventionen am rekonstruierten RVOT und am Autograft kommen. In mehreren Studien wurden Autograftversagen, AI und Aortendilatation als Gründe für Reinterventionen am Autograft aufgeführt [5, 6, 61, 62]. Durch veränderte Techniken der Aortenklappenimplantation wird versucht, das Auftreten dieser Komplikationen zu mindern.

Die am weitesten verbreitete Technik der Ross-OP ist der freie Aortenwurzelsatz, bei dem die gesamte Pulmonalklappe mit Wandanteilen als freie Wurzel in den Aortenannulus implantiert wird. In die neue Wurzel werden die Koronararterien reimplantiert. So liegt die Autograftwand (ehemalige Pulmonalarterie) nun "ungeschützt" im systemarteriellen Druckgebiet. Daher scheint gerade bei dem freien Aortenwurzelsatz die Gefahr der Aortendilatation und der fortschreitender Entwicklung von AI ausgeprägt zu sein [5, 62, 63]. Andere chirurgische Techniken wie die Subkoronartechnik und die Inklusionstechnik werden angewandt, um solche Komplikationen durch eine Stärkung der Aortenwurzel zu verhindern (siehe Abbildung 3). Bei der chirurgisch anspruchsvolleren Subkoronartechnik wird die Pulmonalklappe in die erhaltene Aortenklappenwurzel implantiert und die Pulmonalklappenwand größtenteils entfernt. Die Nähte werden unterhalb der Koronararterienabgänge gesetzt, dadurch bleiben die Koronararterien mit ihren Abgängen nativ. Nach der Implantation des Autografts wird die erhaltene Aortenwurzel um das Autograft wieder verschlossen und dient so dem äußeren Schutz des Autografts in der neuen Position. Es wird diskutiert, dass diese alternative Technik zu einer längeren Haltbarkeit des Autografts führen kann [64, 65]. Die subkoronare Autograftimplantation ist technisch aufwendiger und wurde für Säuglinge und Kinder erst kürzlich beschrieben [7].

Die Ross-OP ist unabhängig von der angewendeten Technik ein praktikables und sicheres Verfahren für einen AKE bei Kindern und jungen Erwachsenen. Insbesondere ist

sie während des Wachstums und bei Patient:innen mit Kontraindikation für einen prothetischen Klappenersatz oft die einzige effiziente Methode.

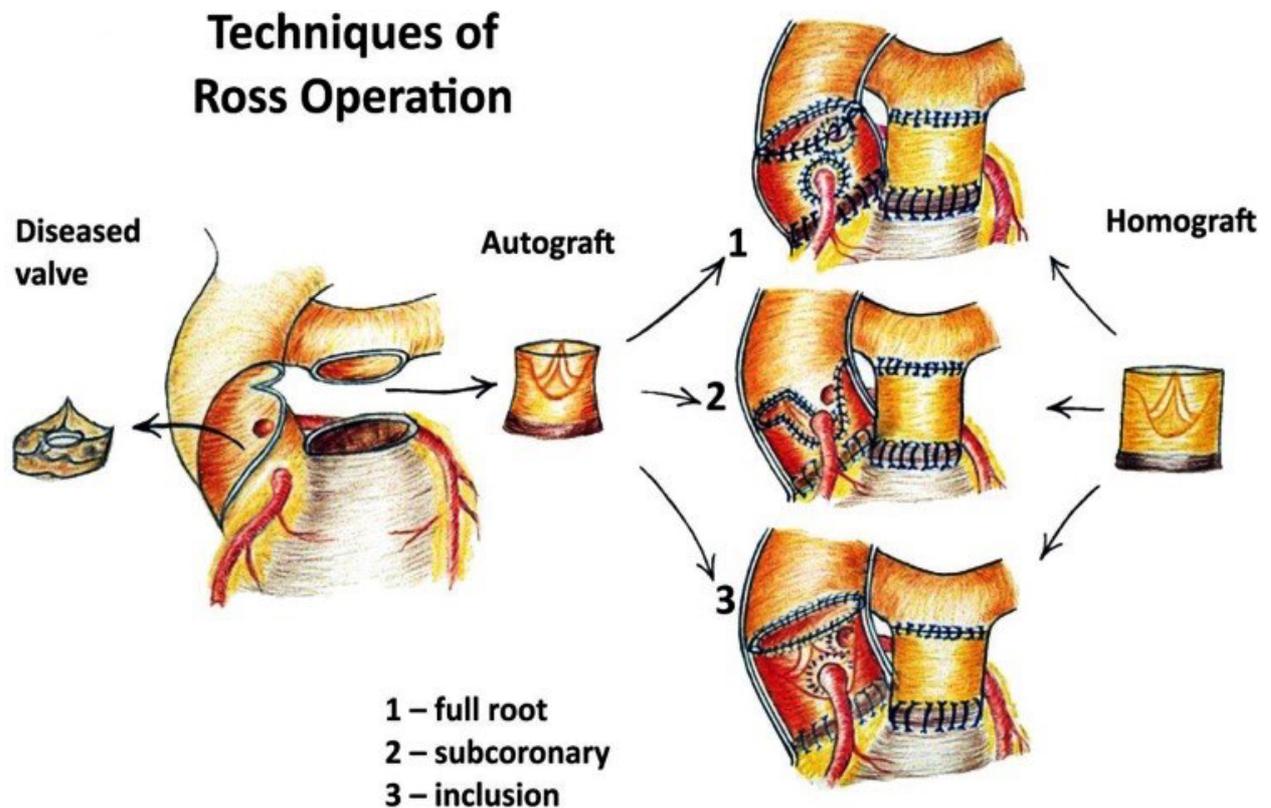


Abbildung 3 - Angewandte Techniken der Ross-OP

1 - Freier Aortenwurzelsatz („full root“): Implantation der alten Pulmonaliswurzel als Neo-Aortenwurzel

2 - Subkoronartechnik („subcoronary“): Implantation der Pulmonalklappe in die Aortenwurzel unter den Koronarabgängen

3 - Inklusionstechnik („inclusion“): Implantation der gesamten Pulmonaliswurzel in die bestehende Aortenwurzel

Links: Entfernung der erkrankten Aortenklappe („Diseased valve“) und die Entnahme des Autografts aus der Pulmonalisposition

Rechts: Einsetzen des pulmonalen Autografts in verschiedenen Techniken (1, 2 und 3) in die Aortenposition und Implantieren eines Homografts in die Pulmonalisposition

Abbildung und Legende basieren auf Sievers [65].

1.5.1 Chirurgische Techniken

Standardmäßig wird eine mediane Sternotomie mit anschließender Eröffnung des Perikards durchgeführt und nach durchgeführter Heparinisierung ein kardiopulmonaler Bypass etabliert. Anschließend wird die Aorta abgeklemmt und eine regelmäßige Kardioplegie und Kühlung der operierten Person angestrebt. Danach kann eine Inspektion von Aortenwurzel, Aortenklappe, LVOT und der Pulmonalklappe erfolgen. Zeigt die Pulmonalklappe sich intakt und frei von Anomalien kann mit der Ross-OP begonnen werden.

Das pulmonale Autograft wird unter besonderer Beachtung des ersten septalen Astes des Ramus interventriculares anterior vorbereitet und beschnitten und die Pulmonalwurzel wird komplett exzidiert.

Die Ross-OP wird nun als freier Aortenwurzelerersatz oder in Subkoronartechnik durchgeführt, worauf in den nächsten beiden Unterpunkten (1.5.1.1 und 1.5.1.2) und in Abbildung 4 schematisch eingegangen wird.

Anschließend wird zur Rekonstruktion des RVOT ein „Right Ventricle to Pulmonary Artery“ (RV-PA) Conduit, meist ein Homograft oder eine biologische Klappe, standardmäßig implantiert. Dabei werden zuerst die distale Anastomose und danach die proximale Anastomose in fortlaufender Naht fixiert. Mittels durchgeführter transösophagealer Echokardiographie können intraoperativ die implantierten Klappen beurteilt werden.

1.5.1.1 Freier Aortenwurzelerersatz

Die Explantation der alten Aortenklappe wird unter Entfernung von möglichem Kalk durchgeführt. Die Koronararterien werden freipräpariert und mit einem von den Koronarostien ausgehenden kleinem Aortenwandrandsaum herausgelöst. Das pulmonale Autograft wird auf Höhe des Aortenannulus eingesetzt und die proximale Anastomose mit dem LVOT am nativen Aortenannulus durchgeführt. Das Autograft wird entsprechend der Lage der Koronarostien ausgerichtet und fixiert. Die Reimplantation der Koronararterien und die distale Anastomose mit der Aorta ascendens wird anschließend durchgeführt (siehe Abbildung 4) [66].

1.5.1.2 Subkoronartechnik

Die modifizierte subkoronare Autograft-Implantation bei Säuglingen und Kindern wurde 2013 im „Deutschen Herzzentrum Berlin“ eingeführt [7]. Nach oben beschriebener Vorbereitung und Entfernung der Pulmonalklappe wird die Aortenklappe vollständig exziiert und ein minimaler Geweberand an den originalen Klappenbefestigungen belassen. Im Gegensatz zum freien Aortenwurzelersatz verbleiben die Ostien der Koronararterien in der nativen Aortenwurzel. Die Aortenwand wird nicht reseziert. Anschließend wird der pulmonale Autograft zurechtgeschnitten, mit Belassen eines minimalen Randes von rund 3-5 mm.

Bei signifikanten Größenunterschieden zwischen Autograft und Aortenannulus wird eine Konno-Inzision in Richtung des RVOT durchgeführt. Eine zusätzliche Vergrößerung der Konno-Inzision kann mit Hilfe eines Perikardpatches erreicht werden. Für die Implantation des Autografts werden zwei fortlaufende Nahtlinien auf subannulärer/annulärer Ebene und subkoronärer Ebene verwendet (siehe Abbildung 4). Nach Fertigstellung der Autograft-Implantation wird die native Aortenwurzel zum Schutz des Autografts wieder verschlossen.

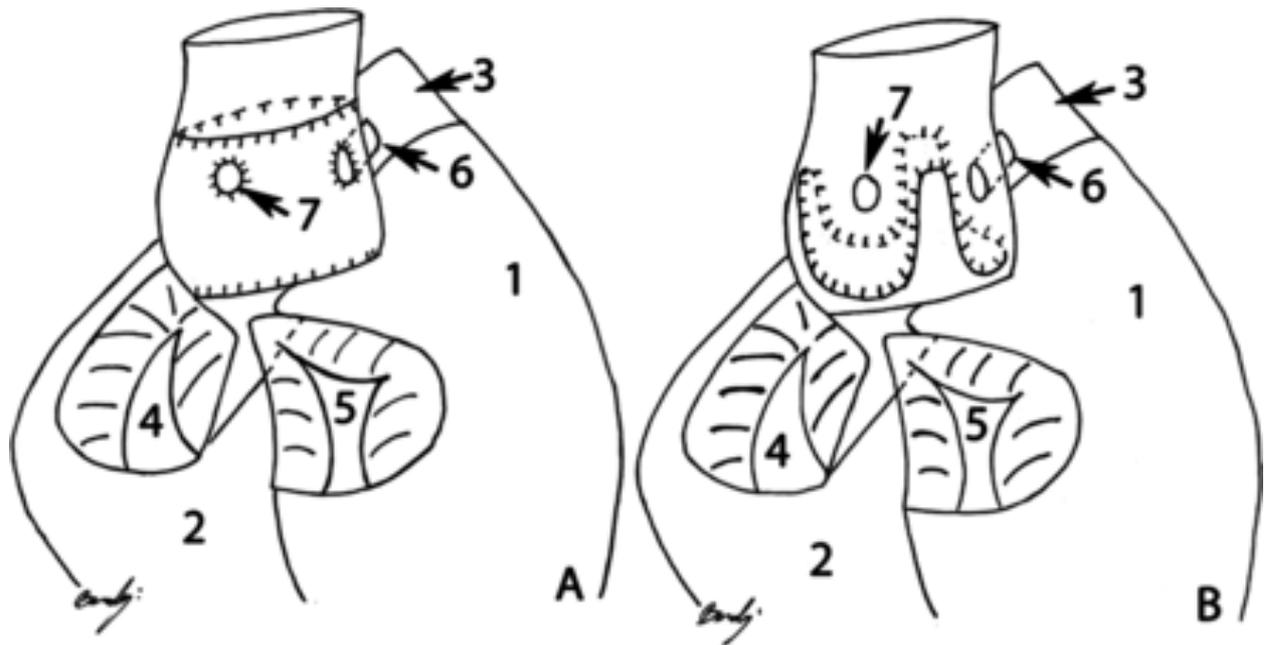


Abbildung 4 - Schematische Darstellung des freien Aortenwurzelsatzes und der Subkoronartechnik
 In beiden schematischen Zeichnungen ist zu beachten, dass die Aortenwurzel von der hinteren Seite aus betrachtet wird. Der linke und der rechte Vorhof wurden entfernt.

(A) Freier Aortenwurzelsatz: Horizontale Nahtlinie an der Basis der Aortenwurzel und der sinutubulären Junction. Die linke und rechte Koronararterienostien werden in die Wand der Aortenwurzel reimplantiert.

(B) Subkoronartechnik: Nahtlinie unter den Ostien der linken und rechten Koronararterie mit semilunarer Form, eine Reimplantation der Koronarostien ist nicht erforderlich.

Abkürzungen: 1. rechter Ventrikel, 2. linker Ventrikel, 3. Pulmonalarterie, 4. Mitralklappe, 5. Trikuspidalklappe, 6. rechte Koronararterie, 7. linke Koronararterie

Abbildung und Legende basieren auf Berdajs et al. [67].

1.6 Rolle der Aorta bei der Ross-Operation

Die Aorta nimmt bei der Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit durchgeführter Ross-OP eine besondere Stellung ein. Ihre Funktion und Geometrie ist für ihr Zusammenspiel mit der Aortenklappe und dem linken Ventrikel, und somit insgesamt für eine gute Herzfunktion und Haltbarkeit des Autografts von immenser Bedeutung. Deshalb wirken sich Erkrankungen der Aorta direkt und/oder indirekt auf die Klappenfunktion aus. Daher müssen besonders nach einer durchgeführten Ross-OP regelmäßige Kontrollen erfolgen, um mögliche Komplikationen frühzeitig zu behandeln. Besonders gefährdete Kohorten für Reinterventionen am LVOT sind Kinder und junge Erwachsene,

gefährdete Kohorten für Reinterventionen am RVOT sind eher Neugeborene und Säuglinge [62, 68]. Dieses Risiko für Reinterventionen ist mit Veränderungen der Dimensionen und der Funktion der Aorta und des Autografts verbunden.

Bei einer auftretenden Aortendilatation nach der Ross-OP kommt es zu einer überproportionalen Zunahme der Aortendiameter in Bezug auf das somatische Wachstum der Operierten und zu einer progressiven AI nach der Operation [5, 8, 63]. Die Aortendilatation tritt dabei gehäuft in der zweiten Dekade nach Interventionszeitpunkt auf und kann zu einer schweren AI und langfristig zu einem Autograftversagen mit Reintervention führen [6, 69, 70]. Diskutierte Risikofaktoren für ihr Auftreten sind u.a. die Technik der Autograftimplantation, eine bikuspidale Aortenklappe, eine reine AI und das Patientenalter bei der Operation [5, 65, 71, 72]. Welche Bereiche der Aorta in welchem Ausmaß von einer Dilatation betroffen sind, wird gegenwärtig von der Literatur beleuchtet. Bisherige Publikationen lassen vermuten, dass größere Aortendiameter bei Patient:innen nach Ross-OP im Vergleich zur Normalbevölkerung vorliegen [5, 8, 63].

Im engen Zusammenhang mit Aortendiametern und der Autograftfunktion nach der Ross-OP steht zudem die Gefäßsteife, welche sich in der Magnetresonanztomographie (MRT) mit Hilfe der Erhebung der Distensibilität einschätzen lässt. Eine erhöhte Gefäßsteife gilt als Risikofaktor für Gefäßkrankheiten und kardiovaskulären Folgen und kann zu Auswirkungen auf die Blutzirkulation und die Aortenklappenfunktion führen [9, 10]. Des Weiteren ist eine erhöhte Gefäßsteifheit mit Dilatationen und akuten kardiologischen Ereignissen assoziiert [10, 73, 74]. Inwieweit die Veränderungen der Distensibilität der Aorta nach Ross-OP vorhanden sind und welche Auswirkungen diese Veränderungen auf die Eigenschaften des Autografts bzw. des linken Ventrikels haben, ist zurzeit nicht erforscht.

So zeigt sich lediglich wiederholt, dass das Risiko für Reinterventionen mit Veränderungen der Dimensionen, sowie der Eigenschaften der Aorta und des Autografts verbunden ist. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, wie sich die Aorta nach einer Ross-OP im Hinblick auf Dimensionen und Eigenschaften bei Kindern und jungen Erwachsenen verhält.

Daraus leitet sich folgende Hypothese dieser Arbeit ab:

Die Dimensionen und Eigenschaften der Aorta verändern sich bei Kindern und jungen Erwachsenen nach der Ross-OP überproportional verglichen zu altersäquivalenten Normwerten.

So ist eine auftretende Aortendilatation eine große Herausforderung, die sich langfristig nach jeder Ross-OP stellt. Diese Arbeit soll die Änderungen der Dimensionen und die Eigenschaften der Aorta nach der Ross-OP bei Kindern und jungen Erwachsenen beleuchten. Dafür untersucht sie gefährdete Altersgruppe für Reinterventionen am LVOT und nutzt zusätzlich zu der üblichen Echokardiographie die MRT als präzisere Bildgebung [62, 68]. Besonders ist dabei die Möglichkeit, durch die MRT die Gefäßsteife mit Hilfe der Distensibilität einschätzen zu können. Ein umfassendes Verständnis der Rolle der Aorta nach Ross-OP, u.a im Hinblick auf die Verbesserung von Operationstechniken, die geeignete Wahl des Operationszeitpunktes sowie die Wahl von geeigneten Patienten, soll zur langfristigen Haltbarkeit des Autografts beitragen.

2. Patienten & Methodik

2.1 Studiendesign

Es wurde eine retrospektive Studie an zwei in Berlin lokalisierten Zentren durchgeführt, dem „Deutschen Herzzentrum Berlin“ und der „Charité - Universitätsmedizin Berlin“. Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der „Charité - Universitätsmedizin Berlin“ (EA2/080/20) wurde eine informierte Zustimmung zur Datenanalyse eingeholt.

2.2 Patientenkollektiv

Zwischen Mai 1995 und Dezember 2019 wurden Patient:innen mit der Ross-OP mit verschiedenen Techniken am „Deutschen Herzzentrum Berlin“ und an der „Charité - Universitätsmedizin Berlin“ behandelt. Ihre Patientendaten wurden retrospektiv von unserem Forschungsteam aus Ärztinnen und Ärzten und Doktorandinnen und Doktoranden in eine neu geschaffene Datenbank eingepflegt.

Die in diese Arbeit zur Auswertung eingeschlossene Patient:innen mussten einen adäquaten prä- und postoperativen Datensatz von grundlegenden klinischen, echokardiographischen und magnetresonanztomographischen Daten besitzen. Um eine mittelfristige Nachverfolgung zu gewährleisten, musste mindestens eine Folgeuntersuchung > 1 Jahr nach der Ross-OP erhoben worden sein. Des Weiteren lag ein besonderer Fokus auf der Durchführung von mindestens zwei MRT-Untersuchungen im Behandlungsverlauf der Patienten, da diese mit einer präzisen Messung der Diameter und Eigenschaften der Aorten- und Klappenfunktion einhergehen. Die Datensammlung für diese Dissertation wurde zum 01.09.2022 gestoppt.

Aus beschriebener Datenbank konnten wir anhand der Ein- und Ausschlusskriterien unsere Patientenkohorte herausfiltern und mittels dieser Kriterien Hypothesen aufstellen.

1. Haupthypothese: Die Dimensionen und Eigenschaften der Aorta verändert sich im Langzeitverlauf nach einer durchgeführten Ross-OP in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren.

2. Nebenhypothese: Die Veränderung der Dimensionen und der Eigenschaften der Aorta haben einen Einfluss auf die Funktion des Autografts und/oder die Reoperationsrate und/oder die Mortalität nach durchgeführter Ross-OP.

2.2.1 Übersicht der Einschlusskriterien

1. Ross-OP zwischen Mai 1995 und Dezember 2019
2. Adäquater prä- und postoperativer Datensatz mit grundlegenden klinischen, echokardiographischen und magnetresonanztomographischen Befunden
3. Mindestens zwei MRT-Untersuchungen im Behandlungsverlauf
4. Folgeuntersuchung mindestens ein Jahr nach Ross-OP

2.2.2 Studienendpunkte

Als primäre Studienendpunkte wurden die Zunahme der Dimensionen der Aorta über die altersentsprechende Norm definiert, ergänzend dazu wurden die Eigenschaften der Aortenklappe und Aorta untersucht. Als sekundäre Studienendpunkte wurden die Distensibilität der Aorta und Reinterventionen am Autograft in Aortenposition oder an der Aorta ascendens definiert, da sie zu einer entscheidenden Veränderung der Aortendiameter und -eigenschaften führen. Als Reintervention galt hierbei jeder Eingriff, der mit einer Rekonstruktion, Modifikation oder einem Ersatz einherging [75]. Auch wurden Reinterventionen und Druckgradienten an der Pulmonalklappe, postoperative Komplikationen und die Leistungsfähigkeit der Patient:innen untersucht.

2.3 Messmethoden

2.3.1 Klinische Beurteilung

Für alle untersuchte Personen waren prä- und postoperative Daten verfügbar. Dafür wurden die Krankenakten einschließlich der prä- und postoperativen klinischen und echokardiographischen Beurteilungen, die chirurgischen Aufzeichnungen sowie die ambulanten Berichte geprüft. Dabei wurden überwiegend selbstständig in unserer Ambulanz erstellte Berichte und ergänzend auch durch behandelnde Ärztinnen und Ärzte verfasste Berichte angefordert und genutzt, um eine bessere Vollständigkeit und Aktualität der Daten zu erreichen.

Aus all diesen Daten konnten Basisdaten wie u.a. Alter, Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht, Körperoberfläche (englisch: body surface area - BSA) und BMI (Body-Mass-Index) bestimmt werden [76]. Des Weiteren wurden die Charakteristika der Operation (z.B. chirurgische Technik, Dauer der Herz-Lungen-Maschine, Aortenklammzeit, Reperusionszeit, genutzter Patch, Typ des RV-PA Conduits, begleitende Chirurgie, etc.) und wichtige Patientendaten (z.B. Zeitpunkt des Patientenkontakts, Blutdruck, aktuelle Funktionsklasse nach New York Heart Association (NYHA), bisherige Eingriffe, Reinterventionen nach Ross-OP, mögliches Todesdatum) erfasst. Die klinischen postoperativen Daten wurden anhand der postoperativen Überwachung und des Auftretens von Komplikationen wie u.a. ungeplanten Reoperationen, permanenten Schrittmacherimplantationen, neurologischen Defiziten bei Entlassung und akuten Nierenschäden, die eine Dialyse erfordern, beurteilt [77]. Dabei galt, dass die frühen postoperativen Behandlungsergebnisse bei der Entlassung aus dem Krankenhaus erhoben wurde. Kam es zu keiner Patientenentlassung innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage, wurde der 30. postoperative Tag als Untersuchungszeitpunkt gewählt.

Die aktuelle-NYHA-Funktionsklasse der untersuchten Personen wurde gemäß der New York Heart Association bestimmt und orientiert sich an subjektiven Beschwerden einer Person mit Herzkrankheit. Typische Beschwerden der Personen sind u.a. Dyspnoe, Angina pectoris, Schwäche oder Palpitationen. Die NYHA-Klasse I entspricht dabei einer Person ohne Beschwerden bei körperlicher Anstrengung, jedoch mit Herzkrankheit. Patient:innen in NYHA-Klasse II zeigen Beschwerden erst bei stärkerer körperlicher Anstrengung. Die NYHA-Klasse III entspricht einer Beschwerdefreiheit in Ruhe und Beschwerden bei leichter körperlicher Anstrengung, wohingegen in NYHA-Klasse IV dauerhaft Beschwerden, auch im Ruhezustand, auftreten [78].

2.3.2 Echokardiographie

Die notwendigen Informationen wurden überwiegend aus der elektronischen Patientenakte des krankenhauseigenen Informationssystems entnommen. Dies ermöglichte Zugriff auf diverse Arztbriefe, Echokardiographiebefunde und -aufnahmen. Diese Daten wurden von unserem Forschungsteam bei der Eingabe auf Qualität und Richtigkeit überprüft. Ebenso wurden ergänzend ambulante Berichte und papierbasierte Krankenakten aus den Archiven ausgewertet.

Der Großteil der selbstständig durchgeführten Messungen wurde standardmäßig in transthorakaler zweidimensionaler Echokardiographie in Linksseitenlage erhoben. Dabei lag der Schwerpunkt der Untersuchung sowohl auf dem Autograft in Aortenposition als auch auf der Aorta. Die maximale Flussgeschwindigkeit V_{\max} und der mittlere Druckgradient ΔP_{mean} in Aortenposition wurden mit Standardverfahren erhoben. Der maximale Druckgradient P_{\max} über der Aortenklappe wurde mit Hilfe der vereinfachten Bernoulli-Gleichung errechnet [79]. Der Grad der AS und der AI wurde gemäß der ESC-Guideline in leicht, moderat und schwer eingeteilt und mit Hilfe mehrerer Parameter erhoben [31]. Die Einschätzung wurde auf dieser Basis den behandelnden Echokardiographen überlassen.

Auch wurde der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) erhoben. Durch diese konnte die Indikation für die Ross-OP präoperativ klar definiert werden. Die linksventrikulären Dimensionen wurden in parasternaler Achse mit der „Leading-edge-to-leading-edge“ Methode mittels M-Mode erhoben, welcher das Herz mit seinen Bewegungen im Verhältnis zur Zeit anzeigt. Für die Erhebung der LV-EF wurde meist die biplane Methode nach Simpson angewendet.

Die Diameter der Aortenwurzel und der Aorta wurden präoperativ, postoperativ und bei Folgeuntersuchungen beurteilt, wenn Daten verfügbar waren. Überwiegend wurden sie dafür in parasternalen Längsachsenansicht beurteilt. Zur Beurteilung der Aortenwurzel wurde auf die Kurzachsenansicht zurückgegriffen. Die Messungen erfolgten dabei senkrecht zur Längsachse der Aorta in den Ansichten mit den größten Aortendurchmessern (siehe Abbildung 5). Gemessen wurden die Diameter auf Höhe des Aortenannulus, des Sinus Valsalva, der STJ und der proximalen Aorta ascendens in der Diastole (siehe Abbildung 5 und 6) [80].

Die erhobenen absoluten Diameter des linken Ventrikels und der Aorta wurden auf die BSA normiert und in Z-Scores ausgedrückt. Die erhobenen Z-Scores stellen dabei das Dilatationsausmaß im Verhältnis zur Norm für eine bestimmte BSA dar. Dabei wurde die Gleichung nach Pettersen et al. [82] für den Z-Score des LVEDD genutzt, welcher für einen BSA-Bereich von 0-2,0 m² gilt. Bei Personen mit einem BSA-Wert von > 2 m² wurde auf den Z-Score nach Gentles et al. [83] zurückgegriffen, da dieser für größere BSA-Werte von 0,5-2,5 m² gilt. So sollten fehlerhafte Werte und Ausreißer in den errechneten Z-Scores des LVEDD vermieden werden und eine Vergleichbarkeit zwischen

verschiedenen BSA-Werten erhalten bleiben. Die Z-Scores der Diameter des Aortenannulus, des Sinus Valsalva, der STJ und der Aorta ascendens wurden nach Cantinotti et al. [84] berechnet. Eine erhebliche Zunahme der Diameter auf jeder Ebene wurde als relevant angesehen. Der Z-Score > 2 wurde als Aortenerweiterung im Vergleich zur alters- und gleichgeschlechtlichen Bevölkerung angesehen und der Z-Score > 4 wurde willkürlich als schwere Aortendilatation festgelegt.

Aufgrund einer Unvollständigkeit von Daten für die Diameter des Aortenannulus und in Anbetracht einer publizierten schwachen Korrelation des Aortenannulusdiameter und des Auftretens einer AI und/oder Reintervention am Autograft wurde ein besonderer Fokus auf die Analyse des Sinus Valsalva und der Aorta ascendens gelegt [8].

Ergänzend wurde am RVOT die maximale Flussgeschwindigkeit V_{max} und der mittlere Gradient P_{max} über der Pulmonalklappe analog zum Autograft ermittelt.

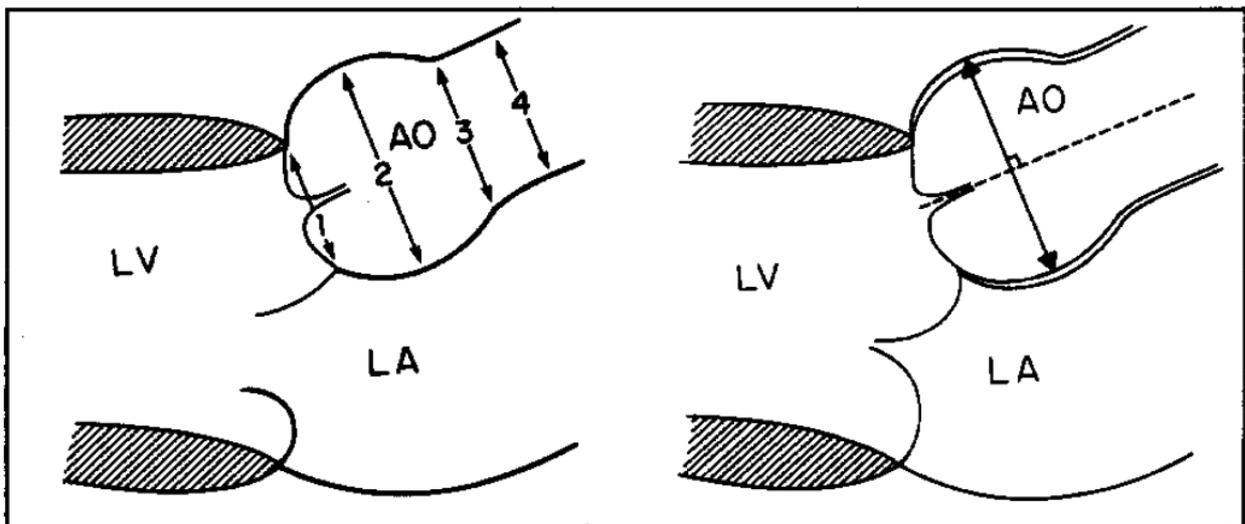


Abbildung 5 - Schematische Darstellung der Messungen der Diameter der Aorta

Links: Schematische Darstellung der Aortenwurzel in zweidimensionaler parasternaler Längsachsenansicht in der Echokardiographie. Mit vier durchgeführten Messungen am Aortenannulus (1), am Sinus Valsalva (2), an der sinutubulären Junktion (3) und an der proximalen Aorta ascendens (4).

Rechts: Die Messungen wurden senkrecht zur Längsachse der Aorta durchgeführt.

AO= Aorta, LA=linker Vorhof, LV=linker Ventrikel

Abbildung und Legende basieren auf Roman et al. [80].

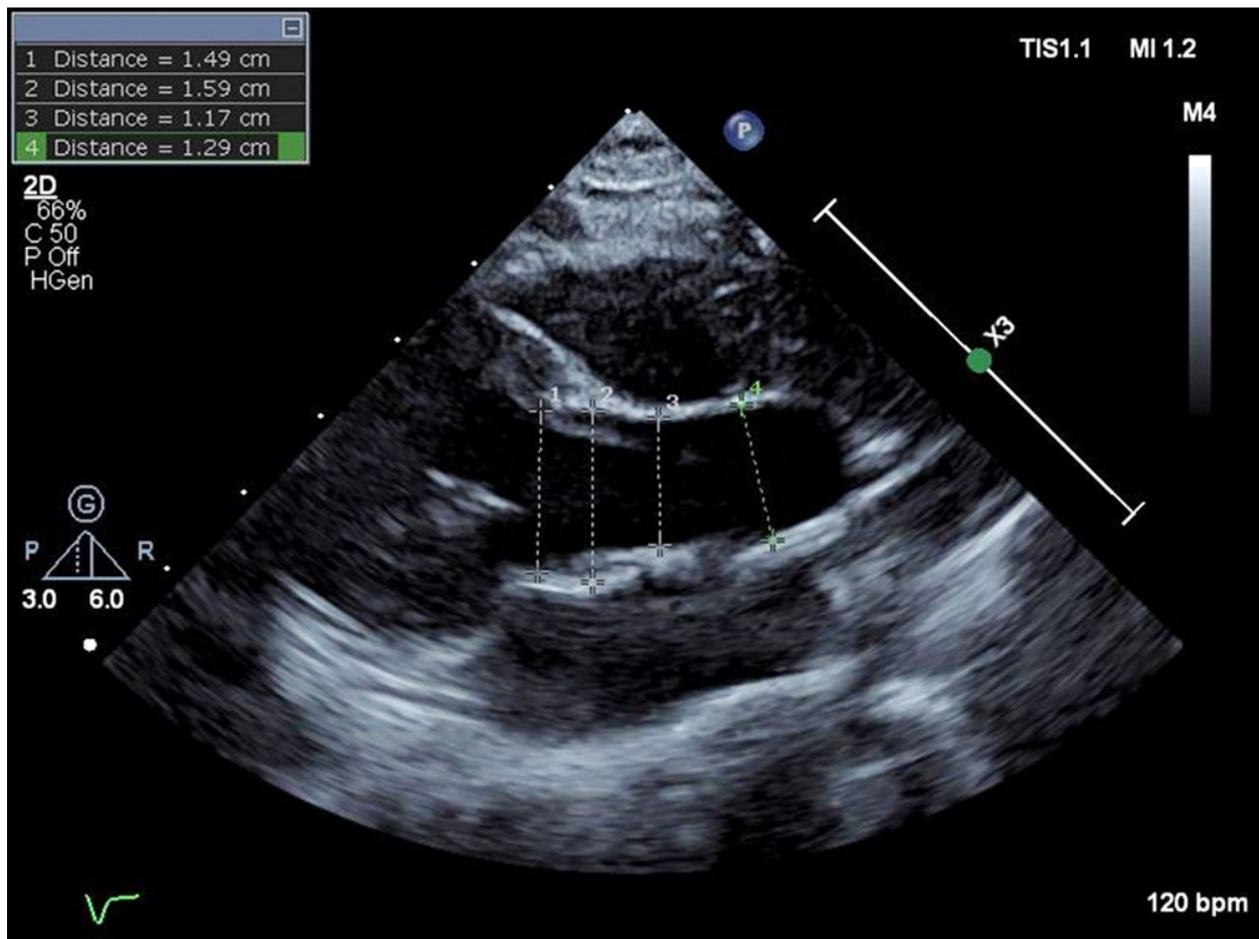


Abbildung 6 - Repräsentative echokardiographische Aufnahme der endsystolischen Diameter der Aorta
 Abkürzungen: 1 - Aortenannulus, 2 - Sinus Valsalva, 3 - sinutubuläre Junction, 4 - proximale Aorta ascendens

Abbildung und Legende basieren auf Grotenhuis et al. [81].

2.3.3 Magnetresonanztomographie

Die im „Deutschen Herzzentrum Berlin“ erhobenen Daten wurden mit klinischen 1,5 Tesla MRT-Geräten (Achieva; Philips Healthcare, Best, Niederlande) erfasst. Das kardiale MRT-Protokoll dauerte rund 9-14 Minuten und umfasste standardmäßig:

1. Eine balancierte „Fast-Field-Echo-Cine-Bildgebung“ mit jeweils mindestens zwei Schichten der Aorta ascendens und der Aorta descendens, um Durchmesseränderungen beurteilen zu können. Die Bildebenen wurden senkrecht zum Gefäß auf Höhe der Pulmonalis-Bifurkation positioniert. Standardmäßig genutzte Bildgebungsparameter waren: Voxelgröße 1,80 × 1,70 × 6 mm, rekonstruierte Voxelgröße

1 × 1 × 6 mm, Echozeit = 1,2 ms, Wiederholungszeit = 2,5 ms, Flip-Winkel 60 °, retrospektives Herzgating, 40 automatisch rekonstruierte Herzphasen.

2. Eine „3D Whole Heart Sequenz“, die in der Enddiastole aufgenommen wurde. Die Sequenzparameter wurden dabei an das Alter und die Größe der untersuchten Person angepasst. Standardmäßig genutzte Bildgebungsparameter waren: Voxelgröße 0,66 × 0,66 × 3,2 mm, rekonstruierte Voxelgröße 0,66 × 0,66 × 1,6 mm, Echozeit 2,0 ms, Wiederholungszeit 4,0 ms, Flip-Winkel 9, Anzahl der Signalmittelwerte 3, Navigator-Gating.
3. „Phasenkontrast Flussmessung“: „Steady-state free-precession“ MRT-Aufnahmen wurden als Planungssequenz genutzt. Die Flussmessungen erfolgten dabei senkrecht zu den untersuchten Gefäßen mit einer „free-breathing phase contrast cine“ MRT-Technik.

Die MRT-Bilder wurden von einem erfahrenen Untersucher manuell mit dem View Forum (Philips Medical Systems Nederland; View Forum R6.3V1L7 SP1; Philips Healthcare) ausgewertet.

Die Diameter der Aortenwurzel und der Aorta ascendens wurden analog zur Echokardiographie in vier Ebenen erhoben: Aortenannulus, Sinus Valsalva, STJ und die Aorta ascendens auf Höhe der Pulmonalis-Bifurkation. Dabei wurde der minimale und maximale Gefäßdurchmesser aller Ebenen in Diastole und der Aortenannulus und die Aorta ascendens zusätzlich in Systole gemessen (siehe Abbildung 7, 8 und 9). Der Durchmesser des Sinus Valsalva wurde dreifach erhoben und in rechtskoronaren, linkskoronaren und nonkoronaren Sinusdurchmesser eingeteilt. Aus ihnen wurde der Mittelwert berechnet, um Messfehler zu minimieren und die Fehleranfälligkeit der Daten zu senken.

Die erhobenen absoluten Abmessungen der Diameter wurden auf die BSA normiert und in Z-Scores ausgedrückt, um das Dilatationsausmaß im Verhältnis zur Norm für eine bestimmte BSA darstellen zu können. Aufgrund einer aktuell mangelnden Datenlage für im MRT gemessene Z-Scores wurde auf mittels Echokardiographie erhobene Z-Scores zurückgegriffen. Dafür wurde die Gleichung nach Lopez et al. [85] genutzt. Der Z-Score > 2 wurde als Aortenerweiterung im Vergleich zur alters- und gleichgeschlechtlichen

Bevölkerung angesehen und der Z-Score > 4 wurde als schwere Aortendilatation festgelegt.

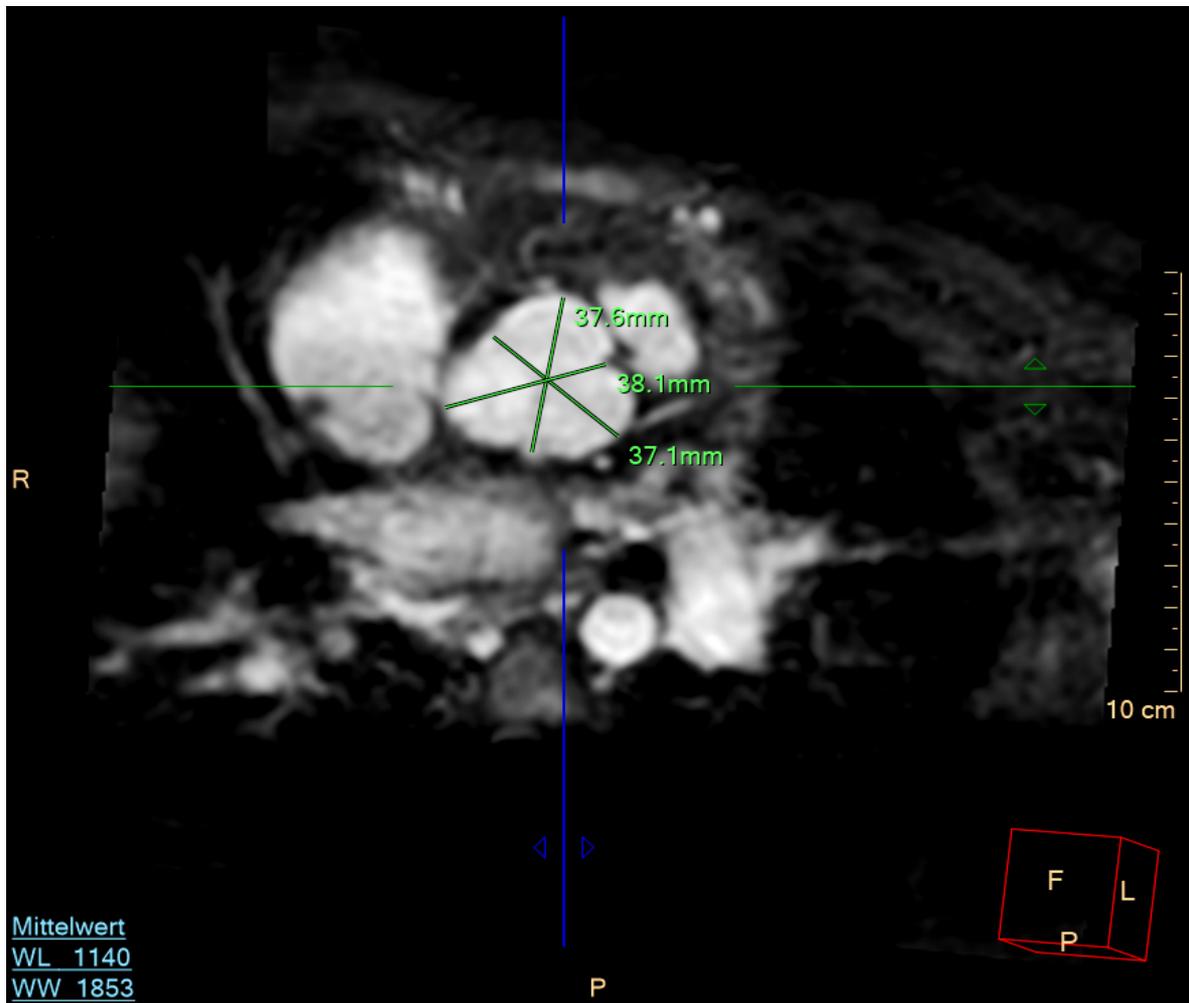


Abbildung 7 - Repräsentative magnetresonanztomographische Aufnahme des enddiastolischen Diameters der Sinus Valsalva

Die Abmessung der Diameter wurden für den rechts-, links- und nonkoronaren Sinus durchgeführt.

Die Bilder stammen von den in dieser Arbeit untersuchten Patient:innen und wurden in Zusammenarbeit von Herrn Dr. Seiler und dem Autor erstellt.

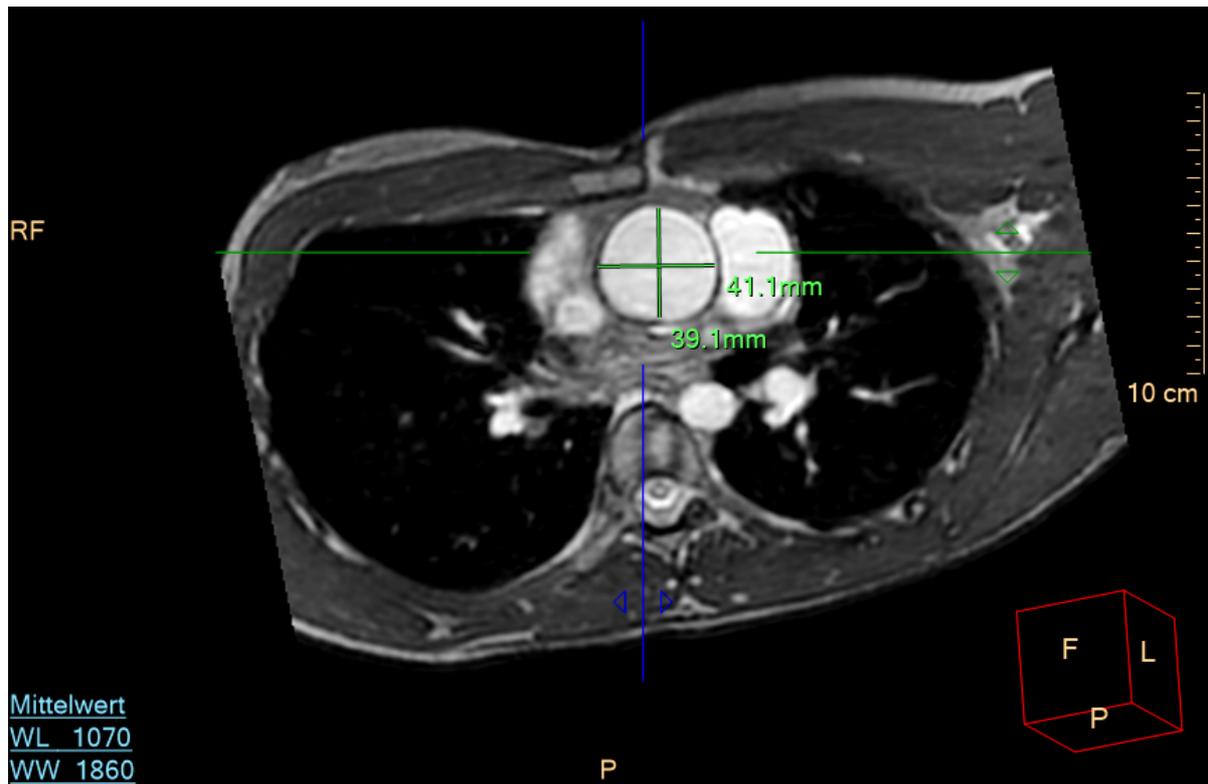


Abbildung 8 - Repräsentative magnetresonanztomographische Aufnahme des enddiastolischen Diameters der sinotubulären Junktion

Die Bilder stammen von den in dieser Arbeit untersuchten Patient:innen und wurden in Zusammenarbeit von Herrn Dr. Seiler und dem Autor erstellt.

Weitere neben den Aortendiametern untersuchte Werte, wie die Regurgitationsfraktion (RF) über der Aortenklappe und die LV-EF, wurden standardmäßig erhoben. Das linksventrikulären enddiastolische Volumen (LVEDV) und das linksventrikuläre endsystolische Volumen (LVESV) konnten durch das Umzeichnen des Lumens des linken Ventrikel in allen Schnitten in entsprechender Phase ermittelt werden [86]. Das linksventrikuläre Schlagvolumen konnte durch eine Subtraktion des LVESV vom LVEDV errechnet werden. Die LV-EF konnte durch eine Division des linksventrikulären Schlagvolumens durch das LVEDV errechnet werden. Das Regurgitationsvolumen konnte in der Aorta durch die Phasenkontrastmessung analysiert werden [87]. Dabei wurde die Flussgeschwindigkeit senkrecht zur Flussrichtung in jedem Voxel in allen Phasen gemessen, um Flusskurven der Aorta zu erhalten. Dafür wurde die Messebene etwa einen halben Zentimeter über der Aortenklappe gewählt, Anpassungen wurden bei Turbulenzen durchgeführt. Die RF konnte durch eine Division des Regurgitationsvolumen durch das Vorwärtsflussvolumen und die anschließende Multiplikation mit 100 errechnet werden. Es erfolgte eine Einteilung der aus der RF abgeleiteten AI in keine, mild, moderat oder

schwer entsprechend der aktuellen Leitlinie der „Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie“ [42].

Des Weiteren wurde die Flächendistensibilität der Aorta ascendens untersucht und wie in Ghorbani et al. [88] beschrieben, berechnet. Dabei drückt die Distensibilität aus, wie viel Druck nötig ist, um den Gefäßdurchmesser zu verändern.

$$D_{\text{aorta}} (1/(\text{mmHg} \times 10^3)) = ((A_{\text{max}} - A_{\text{min}}) / A_{\text{min}}) \times (1/PP_{\text{aorta}})$$

Formel I - Berechnung der Distensibilität der Aorta

Zur Berechnung der Distensibilität ist die minimale und maximale Querschnittsfläche und die Pulsdruckdifferenz der zu untersuchenden Stelle notwendig. In dieser Arbeit wurde die Distensibilität der Aorta ascendens auf Höhe der Pulmonalis-Bifurkation untersucht und die Formel nach Ghorbani et al. [88] genutzt.

$A_{\text{min/max}}$ = minimale/maximale Querschnittsfläche, D_{aorta} = Distensibilität der Aorta, PP_{aorta} = aortale Pulsdruckdifferenz

Grundlage für die Berechnung der Flächendistensibilität der Aorta waren die minimale und maximale Querschnittsfläche und die Pulsdruckdifferenz der Aorta.

Für die Berechnung der minimalen und maximalen Querschnittsfläche wurde der Querschnittsdurchmesser der Aorta ascendens manuell auf Höhe der Pulmonis-Bifurkation markiert und in endsystolischer und enddiastolischer Herzphase gemessen (siehe Abbildung 9). Es wurde stets die kürzeste Entfernung bei der Durchmessermessung gewählt und daraus der Gefäßquerschnitt berechnet. Dafür wurde davon ausgegangen, dass die Aorta an der untersuchten Stelle kreisrund ist:

$$A_{\text{min/max}} = (d_{\text{min/max}}/2)^2 \times \pi$$

Formel II - Minimale und maximale Querschnittsflächenberechnung

Die minimale/maximale Querschnittsfläche eines Kreises wird mit Hilfe des minimalen/maximalen Durchmessers berechnet. Unter der Annahme einer kreisrunden Aorta wurde in dieser Arbeit die Aorta ascendens auf Höhe der Pulmonalis-Bifurkation untersucht.

$A_{\text{min/max}}$ = minimale/maximale Querschnittsfläche, $d_{\text{min/max}}$ = minimaler/maximaler Durchmesser

Die aortale Pulsdruckdifferenz ist als Druckunterschied zwischen dem systolischen und diastolischen Pulsdruck der Aorta definiert. Er konnte mit Hilfe von Blutdruckmessungen am linken Arm errechnet werden, ebenso wie der mittlere arterielle Pulsdruck am linken

Arm. Da die Pulsdruckdifferenz aus Blutdruckmessung am linken Arm tendenziell höher ist als die aortale Pulsdruckdifferenz, wurde ein in Kelm et al. [89] veröffentlichtes Modell zur genaueren Annäherung an die aortale Pulsdruckdifferenz genutzt:

$$PP_{\text{aorta}} = PP_{\text{LA}} \times (0.3133 \times \text{MAP}_{\text{LA}} + 28.366) / (\text{MAP}_{\text{LA}} - 22)$$

Formel III - Berechnung der aortalen Pulsdruckdifferenz aus der Pulsdruckdifferenz am linken Arm

Zur Berechnung der aortalen Pulsdruckdifferenz wird annäherungsweise die Formel nach Kelm et al. [89] genutzt. Für diese ist die Pulsdruckdifferenz am linken Arm und der mittlere arterielle Pulsdruck des linken Armes nötig.

PP_{aorta} = aortale Pulsdruckdifferenz, PP_{LA} = Pulsdruckdifferenz am linken Arm, MAP_{LA} = mittlere arterielle Pulsdruck am linken Arm

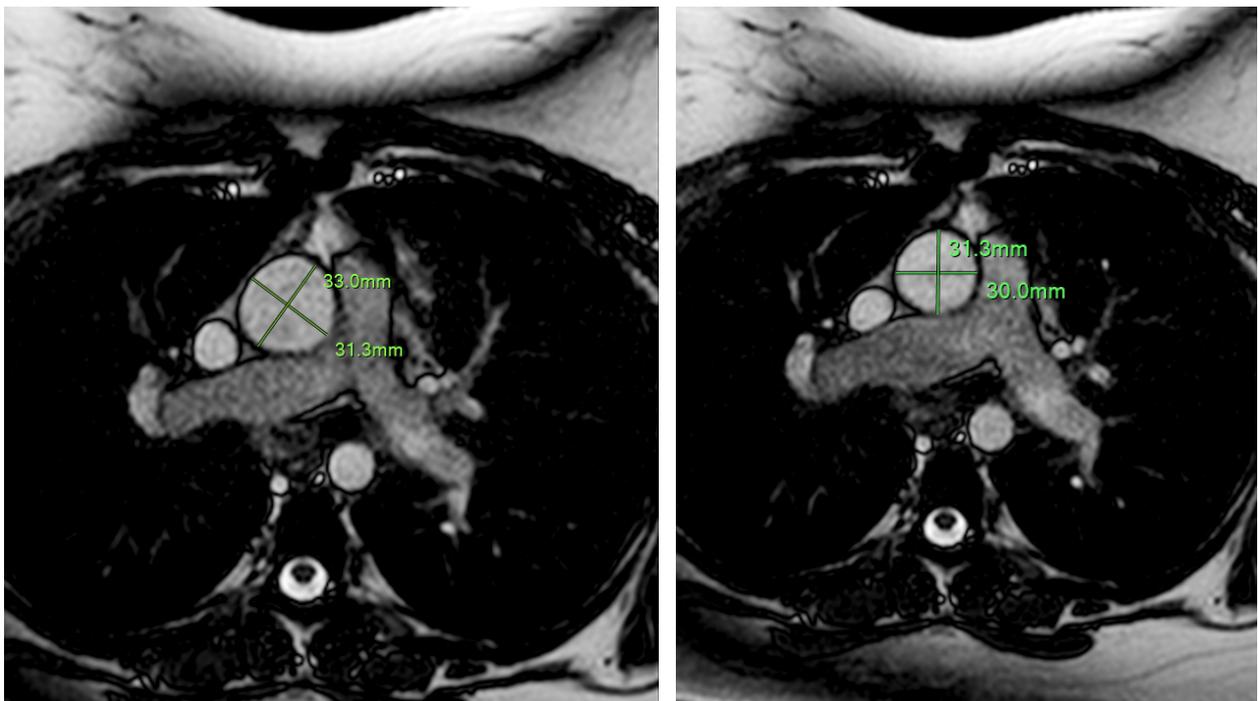


Abbildung 9 - Repräsentative magnetresonanztomographische Aufnahme der enddiastolischen (links) und endsystolischen (rechts) Diameter der Aorta ascendens

Die Bilder stammen von den in dieser Arbeit untersuchten Patient:innen und wurden in Zusammenarbeit von Herrn Dr. Seiler und dem Autor erstellt.

Die errechneten absoluten Werte der Distensibilität wurden alters- und geschlechtsadaptiert den entsprechenden Perzentilengruppen nach Voges et al. [90] zugeordnet. Gemäß der Publikation wurden die Patient:innen bis 28 Jahre den entsprechenden

Perzentilengruppen zugeordnet, für Patient:innen > 28 Jahre wurden die Perzentilen für das höchste Alter (28 Jahre) genutzt.

2.4 Operatives Vorgehen

Der Zeitpunkt aller Operationen wurde durch interdisziplinäre Heart-Teams anhand der bekannten Indikationskriterien zur Behandlung einer bekannten AI oder AS gestellt [34, 91, 92]. Es wurden die beschriebenen Techniken der Ross-OP des freien Aortenwurzelersatzes oder der Subkoronartechnik angewandt. Bis 2012 wurde die Ross-OP als freier Aortenwurzelersatz aufgrund der chirurgischen Präferenz durchgeführt. Im Jahr 2013 wurde die Subkoronartechnik im „Deutschen Herzzentrum Berlin“ eingeführt und angewandt. Des Weiteren wurden bei Leitlinien entsprechender Indikation eine begleitende Chirurgie durchgeführt. Als RV-PA Conduit wurden kryokonservierte Homografts oder bovine Jugularvenen genutzt.

2.5 Statistische Methoden

Die Patientendaten wurden zu Beginn der statistischen Auswertung aus der Online-Datenbank auf REDCap® (Version 12, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA) herausgefiltert und exportiert, so dass eine statistische Analyse der Patientendaten vom Autor mit Hilfe der Statistik Software SPSS® (Version 28, IBM, Armonk, New York, USA) durchgeführt werden konnte. Zur Beschreibung der Ausgangscharakteristika und der Folgeuntersuchungen wurde deskriptive Statistik genutzt. Kategorische Daten sind als absolute Häufigkeit der Patient:innen (n) und als relative Häufigkeit in Prozent (%) und kontinuierliche Daten als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben.

Die Verteilung der kontinuierlichen Daten wurde anhand von Schiefe und Kurtosis und anhand von visuellen Kriterien (Histogramme, Q-Q Plots) evaluiert. Signifikante Unterschiede wurden bei einem Signifikanzniveau vom p-Wert ($p < 0,05$) angenommen.

Die ordinale Variable „NYHA-Funktionsklasse“ wurde mit dem Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben auf Unterschiede zwischen den Zeitpunkten präoperativ und zur letzten Folgeuntersuchung betrachtet.

Die metrische Variable mit Normalverteilung „LVEDD Z-Score“ wurde mit dem t-Test für verbundene Stichproben auf Unterschiede zwischen den Zeitpunkten präoperativ und zur letzten Folgeuntersuchung untersucht.

Die metrischen Variablen ohne Normalverteilung „Aortenklappe maximaler Druckgradient P_{max} “ und „Aortenklappe mittlerer Druckgradient ΔP_{mean} “ wurden mit dem Wilcoxon-Test auf Unterschiede zwischen den Zeitpunkten präoperativ und zur letzten Folgeuntersuchung untersucht.

Die Software SPSS® (Version 28, IBM, Armonk, New York, USA) wurde zur Erstellung von ereignisfreien Kurven unter Verwendung von Kaplan-Meier-Modellen für die Zeit bis zum Eintreten einer Reintervention im Bereich des Autografts/RV-PA Conduits verwendet. Auch wurde dies für die Zeit bis zum Eintreten einer AI > mild durchgeführt. Ergänzend zu den Kaplan-Meier-Kurven wurde aus den dazugehörigen Überlebenstabellen die geschätzte Reinterventionsfreiheit des Autografts/RV-PA Conduits und die geschätzte Freiheit von AI > mild erhoben. Diese wurden mit ihrem 95 %-Konfidenzintervall (CI) angegeben.

Bei Grafiken und Tabellen wurde zur Unterstützung auf die Software Excel® (Version 16.65, Microsoft Office, Redmond, Washington, USA) und Pages® (Version 12, Apple, Cupertino, Kalifornien, USA) zurückgegriffen.

3. Ergebnisse

3.1 Präoperative Daten

3.1.1 Patientencharakteristika

Zwischen Mai 1995 und Dezember 2019 wurden 334 Patient:innen am „Deutschen Herzzentrum Berlin“ und in der „Charité - Universitätsmedizin Berlin“ mit einer Ross-OP behandelt. Eingeschlossen in die retrospektive Auswertung aus der Datenbank wurden im Hinblick auf die beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien 39 Patient:innen, davon wurden 30 Patient:innen am „Deutschen Herzzentrum Berlin“ und neun Patient:innen an der „Charité - Universitätsmedizin Berlin“ operiert.

Die wichtigsten Charakteristika des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Ross-OP sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Altersspanne der Patient:innen zum Operationszeitpunkt reichte von 15 Tagen bis 44 Jahren. Es wurden dabei insgesamt 25 Kinder (64,1 %) untersucht. Als Kinder galten dabei Personen, die zum Operationszeitpunkt < 18 Jahre alt waren.

Die Operationsindikation für die Ross-OP war bei sechs Patient:innen (15,4 %) eine führende AS, bei zwölf Patient:innen (30,8 %) eine führende AI und bei 20 Patient:innen (51,3%) ein kombiniertes Vitium. Eine Patientin mit mechanischer Klappe (2,6 %) wurde aufgrund einer schweren Aortendilatation in Kombination mit bestehendem Kinderwunsch behandelt.

Ein Großteil der Patientenkohorte (74,4 %) hatten bereits vor ihrer Ross-OP einen vorherigen Eingriff an der Aortenklappe. Bei 13 Patient:innen (33,3 %) wurde dabei eine BVP an der Aortenklappe durchgeführt, bei neun Patient:innen (23,1 %) eine Reparatur der Aortenklappe und bei sieben Patient:innen (17,9 %) erfolgte ein AKE mit einer Klappenprothese. Zwei Patient:innen (5,1%) besaßen präoperativ eine mechanische Klappe.

24 Patient:innen (61,5 %) waren zum Operationszeitpunkt in NYHA-Funktionsklasse I. 15 Patient:innen (38,5 %) hatten eine NYHA-Funktionsklasse über I und gaben somit Beschwerden bei alltäglicher Beschäftigung an, davon waren vier Patient:innen (10,3 %) in NYHA-Funktionsklasse IV.

Tabelle 1 - Patientencharakteristika bei der Ross-OP

n=39	
Alter bei Eingriff (Jahre)	18,1 (IQR: 8,8-31,3)
Altersgruppe (Jahre)	
< 1	4 (10,3 %)
1-12	11 (28,2 %)
12-18	10 (25,6 %)
> 18	14 (35,9 %)
Geschlecht ♂	27 (69,2 %)
Gewicht bei Eingriff (kg)	48,5 (IQR: 25,9-74,0)
BSA (m²)	1,46 (IQR: 0,98-1,86)
Indikation für Eingriff	
AS	6 (15,4 %)
AI	12 (30,8 %)
Kombiniert	20 (51,3 %)
Aortendilatation	1 (2,6 %)
Aortenklappenmorphologie	
Trikuspid	26 (66,7 %)
Bikuspid	9 (23,1 %)
Unikuspid	2 (5,1 %)
Mechanisch	2 (5,1 %)

Kategorische Daten sind als absolute Häufigkeit der Patient:innen und als relative Häufigkeit in Prozent (%) angegeben.

Kontinuierliche Daten sind als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben.

Abkürzungen: AI = Aortenklappeninsuffizienz, AS = Aortenklappenstenose, BSA = Body Surface Area, ♂ = männlich

3.1.2 Echokardiographie

Die wichtigsten echokardiographischen Daten des Patientenkollektivs vor der Ross-OP sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Präoperativ lag der mediane Z-Scores des LVEDD bei +1,06, des Aortenannulus bei +2,04, des Sinus Valsalva bei +0,2 und der Aorta ascendens bei +3,78. Bei zehn Patient:innen (25,6 %) lag präoperativ ein LVEDD mit dem Z-Score > 2 vor. Bei zwölf Patient:innen (32,4 %) lag präoperativ eine schwere Aortendilatation mit dem Z-Score > 4 vor.

Tabelle 2 - Präoperative echokardiographische Daten

LV-EF (%)	65 (IQR: 53-70)
LV-EF Kategorie	
Normal (>50%)	30 (76,9 %)
Mild-moderat reduziert (50-30%)	8 (20,5 %)
Stark reduziert (<30%)	1 (2,6 %)
LVEDD (mm)	49,0 (IQR: 41,0-57,0)
LVEDD Z-Score	+1,06 (IQR: -0,07 bis 2,2)
Aortenklappenanulus Größe (mm)	22,0 (IQR: 14,6-26,3)
Aortenklappenanulus Z-Score	+2,04 (IQR: 0,84 bis 2,93)
Sinus Valsalva Größe (mm)	29,5 (IQR: 25,8-37,8)
Sinus Valsalva Z-Score	+0,20 (IQR: -0,80 bis 2,07)
Aorta ascendens Größe (mm)	35,0 (IQR: 25,3-41,5)
Aorta ascendens Z-Score	+3,78 (IQR: 0,27 bis 5,1)
Aortenklappe P_{max} (mmHg)	55,0 (IQR: 33,9-73,0)
Aortenklappe ΔP_{mean} (mmHg)	28,0 (IQR: 17,5-38)
Aortenklappe V_{max} (m/s)	3,4 (IQR: 2,6-4,1)
Grad der AI	
Keine	3 (7,7 %)
Mild	4 (10,3 %)
Moderat	20 (51,3 %)
Schwer	12 (30,8 %)

Kategorische Daten sind als absolute Häufigkeit der Patient:innen und als relative Häufigkeit in Prozent (%) angegeben.

Kontinuierliche Daten sind als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben.

Abkürzungen: AI = Aortenklappeninsuffizienz, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, P_{max} = maximaler Druckgradient, ΔP_{mean} = mittlerer Druckgradient, V_{max} = maximale Flussgeschwindigkeit

3.2 Prozedurale Daten

In der untersuchten Kohorte mussten zwei Patient:innen (5,1 %) dringlich mit der Ross-OP behandelt werden. Einer von ihnen wurde aufgrund einer kritischen AS mit linksventrikulärer Dysfunktion bei unikuspider Aortenklappendysplasie operiert. Der andere wurde nach kardiopulmonaler Reanimation mit Kammerflimmern und nachfolgender linksventrikulärer Dysfunktion mit hochgradiger AI operiert.

Die Ross-OP wurde in 37 Fällen als freier Aortenwurzelersatz (97,4 %) und in zwei Fällen in Subkoronartechnik (5,1 %) durchgeführt. Für die Rekonstruktion des RVOT wurde bei 28 Patient:innen (71,8 %) ein kryokonserviertes Homograft genutzt. Begleitende Eingriffe wurden bei 14 Patient:innen (35,9 %) durchgeführt: Ersatz der Aorta ascendens mittels Prothese (n = 4), LVOT-Resektion (n = 4), Raffung der Aorta ascendens (n = 3), Aortenbogen-Reparatur (n = 1), Ductusverschluss (n = 1) und eine Mitralklappenreparatur (n = 1).

Rund die Hälfte der Patient:innen (n = 19) erhielt intraoperativ eine Bluttransfusion. Bei fünf Patient:innen (12,8 %) wurde ein sekundärer Brustverschluss durchgeführt. Bei einem Patienten (2,6 %) wurde intraoperativ eine Implantation zur Unterstützung mit extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) notwendig, bei Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation mit Kammerflimmern und nachfolgender linksventrikulärer Dysfunktion. Die ECMO-Unterstützung wurde am 5. postoperativen Tag beendet.

Die wichtigsten prozeduralen Daten des Patientenkollektivs sind zusammengefasst in Tabelle 3.

Tabelle 3 - Prozedurale Daten bei der Ross-OP

n=39	
Chirurgisches Verfahren	
Aortenwurzelersatz	37 (94,9 %)
Subkoronartechnik	2 (5,1 %)
Konno-Inzision	2 (5,1 %)
Zeit des Kardiopulmonalen-Bypasses (min)	174 (IQR: 134-230)
Aortenklemmzeit (min)	119 (IQR: 102-156)
Reperfusionzeit (min)	41 (IQR: 30-80)
Implantierter Patch	6 (15,4 %)
Xenogenes Perikard	4 (10,3 %)
Autologes Perikard	2 (5,1 %)
RV-PA Conduit Größe (mm)	24,0 (IQR: 20,0-24,8)
Typ des RV-PA Conduit	
Kryokonservierter Homograft	28 (71,8 %)
Rinder-Jugularvenen-Conduit	9 (23,1 %)
Andere biologische Klappe	2 (5,1 %)
Begleitende Chirurgie	14 (35,9 %)
Kardioplegie	
Eppendorf	24 (61,5 %)
Bretschneider	3 (7,7 %)
Calafiore	2 (5,1 %)
Del Nido	1 (2,6 %)
Unbekannt	9 (23,1 %)

Kategorische Daten sind als absolute Häufigkeit der Patient:innen und als relative Häufigkeit in Prozent (%) angegeben.

Kontinuierliche Daten sind als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben.

Abkürzung: RV-PA Conduit = Right Ventricle to Pulmonary Artery Conduit

3.3 Frühe postoperative Daten

3.3.1 Mortalität und Morbidität

In der frühen postoperativen Phase gab es keine Todesfälle (0,0 %).

Die Beatmungsdauer nach der Ross-OP lag im Median bei einem Tag (IQR: 0,5-1,0).

Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation war im Median zwei Tage (IQR: 1-3) und

die gesamte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war im Median 14 Tage (IQR: 9-18).

Alle Patient:innen (100 %) konnten aus dem Krankenhaus entlassen werden.

Postoperative Komplikationen traten bei elf Patient:innen (28,2 %) auf und setzten sich zusammen aus: Acht Arrhythmien mit erforderlicher Therapie (20,5 %), drei ungeplanten Rethorakotomien (7,7 %) und einer neurologischen Komplikation (2,6 %). Keiner der Patient:innen erlitt postoperativ eine Endokarditis, eine Sepsis oder ein akutes Nierenversagen und es wurde keine Implantation eines permanenten Schrittmachersystems notwendig.

3.3.2 Echokardiographie

Die wichtigsten frühen postoperativen echokardiographischen Daten nach der Ross-OP sind in Tabelle 4 und in Tabelle 5 aufgeführt.

3.4 Nachbeobachtung

Alle Patient:innen konnten nachbeobachtet werden (Vollständigkeit: 100 %). Dabei betrug das mediane Nachbeobachtungsintervall 14,0 Jahre (IQR: 10,6-16,7) und das mediane Alter bei der letzten Folgeuntersuchung 32,1 Jahre (IQR: 20,7-44,4).

3.4.1 Mortalität, Morbidität und klinische Beurteilung

Es kam es zu keinem Todesfall in der untersuchten Kohorte (0,0 %).

Komplikationen in der Nachbeobachtung traten bei sechs Patient:innen (15,4 %) auf und setzten sich zusammen aus: drei Patient:innen mit Endokarditiden (7,7 %), zwei Patient:innen (5,1 %) mit neurologischen Komplikationen und einer Implantation eines permanenten Schrittmachersystems (2,6%). Keiner der Patient:innen erlitt einen Myokardinfarkt, eine Sepsis oder ein akutes Nierenversagen.

Basierend auf ambulanten Untersuchungen und Berichten befanden sich nach der Funktionsklassifizierung der NYHA 35 Patient:innen (89,7 %) in Klasse I. Vier Patient:innen (10,3 %) waren bei der letzten Folgeuntersuchung in Klasse II. Es liegt somit eine signifikante Verbesserung ($p = 0,02$) der NYHA-Klassen im Vergleich zum präoperativen Status der Patient:innen vor.

3.4.2 Echokardiographie

3.4.2.1 Funktion und Diameter des linken Ventrikels

Die LV-EF blieb über den Beobachtungszeitraum ähnlich und entsprach im Median zu jedem untersuchten Zeitpunkt einer normalen linksventrikulären Funktion über 50 %. Die wichtigsten echokardiographischen Daten des linken Ventrikels sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4 - Postoperative echokardiographische Daten des linken Ventrikels

	Früh postoperativ	Letzte Folgeuntersuchung
LV-EF (%)	61 (IQR: 54-65)	57 (IQR: 54-62)
LV-EF Kategorie		
Normal (>50%)	33 (84,6 %)	32 (82,1 %)
Mild-moderat reduziert (50-30%)	6 (15,4 %)	7 (17,9 %)
Stark reduziert (<30%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
LVEDD (mm)	42,5 (IQR: 34,8-52,0)	48,5 (IQR: 43,0-57,5)
LVEDD Z-Score	-0,38 (IQR: -1,57 bis +1,12)	-0,21 (IQR: -1,53 bis +0,96)

Kategorische Daten sind als absolute Häufigkeit der Patient:innen und als relative Häufigkeit in Prozent (%) angegeben.

Kontinuierliche Daten sind als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben.

Abkürzungen: LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Der Z-Score des LVEDD war im Vergleich zu präoperativen Werten signifikant ($p = 0,003$) niedriger. Dies verdeutlicht die Abbildung 10, in der eine postoperative Abnahme des Z-Scores des LVEDD erkennbar ist. Es kam zu einem Rückgang der Patient:innen mit einem Z-Score des LVEDD > 2 von präoperativ zehn (25,6 %) auf postoperativ vier (10,3 %).

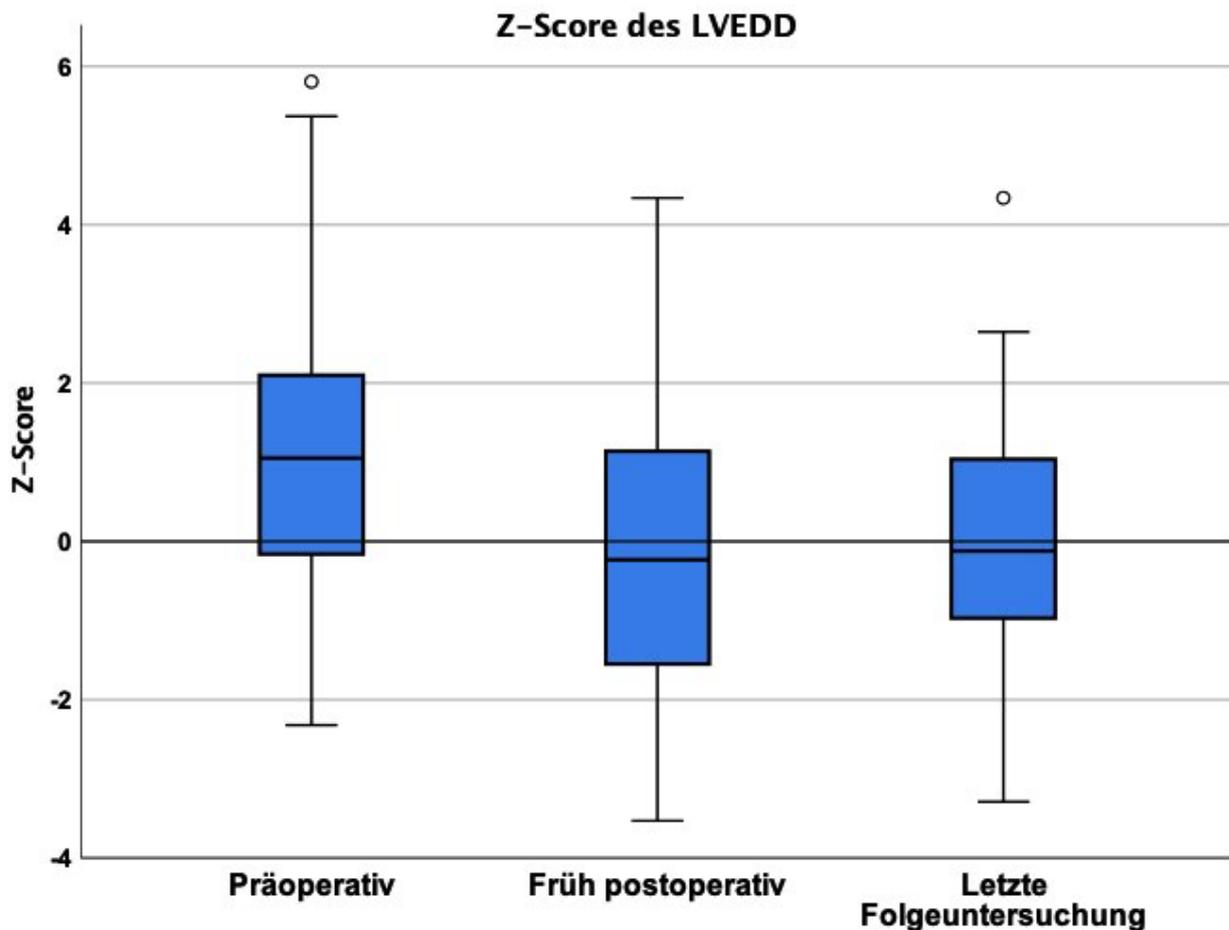


Abbildung 10 - Vergleich des Z-Scores des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers präoperativ und postoperativ

Die X-Achse zeigt die verglichenen Untersuchungszeitpunkte präoperativ, früh postoperativ und zur letzten Folgeuntersuchung.

Die Y-Achse zeigt den Z-Score des LVEDD von -4 bis +6.

Abkürzungen: LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

3.4.2.2 Dimensionen der Aortenwurzel und der Aorta ascendens

Der mediane Durchmesser des Sinus Valsalva lag zur letzten Folgeuntersuchung bei 42,0 mm (IQR: 40,0-49,5); dies entspricht einer absoluten Vergrößerung von 12,5 mm im Vergleich zum präoperativen medianen Durchmesser. Der dazugehörige mediane Z-Score des Sinus Valsalva lag bei +4,06 (IQR: 2,91-5,85); dies entspricht einer absoluten Erhöhung von +3,86 im Vergleich zum präoperativen medianen Z-Score.

Der mediane Durchmesser der Aorta ascendens lag zur letzten Folgeuntersuchung bei 44,0 mm (IQR: 37,0-46,0) und der mediane Z-Score der Aorta ascendens bei +4,87 (3,79-5,58). Die absolute Vergrößerung im Vergleich zum präoperativen medianen

Durchmesser war 9,0 mm und die absolute Erhöhung des Z-Scores im Vergleich zum präoperativen Z-Score war +1,09. Der Vergleich der Z-Scores präoperativ und zur letzten Folgeuntersuchung für den Sinus Valsalva und die Aorta ascendens wird graphisch in Abbildung 11 dargestellt. Insgesamt wurde bei 20 Patient:innen (51,3 %) eine schwere Aortendilatation mit einem Z-Score > 4 nach der Ross-OP zur letzten Folgeuntersuchung beobachtet.

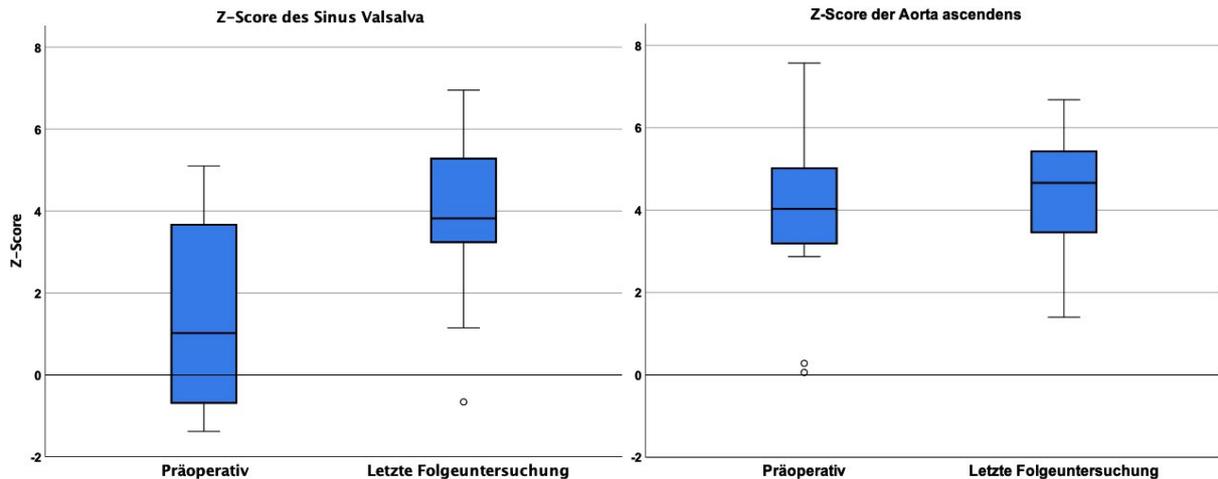


Abbildung 11 - Vergleich der Z-Scores der Durchmesser des Sinus Valsalva und der Aorta ascendens präoperativ und postoperativ

Die X-Achse zeigt die verglichenen Untersuchungszeitpunkte präoperativ und zur letzten Folgeuntersuchung.

Die Y-Achse zeigt den Z-Score von -2 bis +8.

Links bezieht sich die Abbildung auf den Sinus Valsalva und rechts auf die Aorta ascendens.

3.4.2.3 Klappenstenosen

Der Verlauf der echokardiographischen Daten der Klappenstenose des Autografts und des RV-PA Conduits zu den Zeitpunkten „früh postoperativ“ und zur „letzten Folgeuntersuchung“ ist in Tabelle 5 erkennbar. Nach der Ross-OP war ein anhaltend niedriger maximaler Druckgradient P_{\max} und mittlerer Druckgradient ΔP_{mean} über der Aortenklappe erkennbar. Statistisch zeigt sich ein signifikanter Unterschied des maximalen Druckgradienten P_{\max} ($p < 0,001$) und des mittleren Druckgradienten ΔP_{mean} ($p < 0,001$) über der Aortenklappe im Vergleich präoperativ zur letzten Folgeuntersuchung.

Der maximale Druckgradient P_{\max} der Aortenklappe lag bei der letzten Folgeuntersuchung bei sechs Patient:innen (15,4 %) > 10 mmHg. Dies entspricht im Vergleich zum

präoperativen Zeitpunkt einer Senkung um rund 80 % der Patient:innen mit einem maximalen Druckgradienten $P_{max} > 10$ mmHg (von 94,9 % auf 15,4 %).

Tabelle 5 - Echokardiographische Daten des Autografts und des RV-PA Conduits

	Präoperativ	Früh postoperativ	Letzte Folgeuntersuchung	p-Wert* prä-/postoperativ
Aortenklappe P_{max} (mmHg)	55,0 (IQR: 33,9-73,0)	6,0 (IQR: 4,0-9,4)	6,0 (IQR: 3,8-8,0)	<0,001
Aortenklappe ΔP_{mean} (mmHg)	28,0 (IQR: 17,5-38)	3,8 (IQR: 2,5-3,8)	3,0 (IQR: 2,1-4,1)	<0,001
Aortenklappe V_{max} (m/s)	3,4 (IQR: 2,6-4,1)	1,2 (IQR: 1,0-1,5)	1,2 (IQR: 1,0-1,4)	<0,001
RV-PA Conduit P_{max} (mmHg)		6,6 (IQR: 4,4-9,9)	28,2 (IQR: 15,8-37,3)	
RV-PA Conduit V_{max} (m/s)		1,4 (IQR: 1,0-1,6)	2,7 (IQR: 2,1-3,0)	

*Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich zwischen den Werten der Aortenklappe präoperativ und zur letzten Folgeuntersuchung.

Kontinuierliche Daten sind als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben.

Abkürzungen: P_{max} = maximaler Druckgradient, ΔP_{mean} = mittlerer Druckgradient, RV-PA Conduit = Right Ventricle to Pulmonary Artery Conduit, V_{max} = maximale Flussgeschwindigkeit

3.4.2.4 Aortenklappeninsuffizienz

Im Rahmen der letzten Folgeuntersuchung zeigte sich bei 35 Patient:innen (89,7 %) keine oder eine milde AI. Bei vier Patient:innen (10,3 %) zeigte sich eine moderate AI und bei einem Patienten (2,6 %) eine schwere AI. Basierend auf diesen Ergebnissen lag die geschätzte Freiheit der Patientenkohorte von einer AI > mild für den untersuchten Zeitraum bei 94,4 % (CI: 87,2-100,0) nach zehn Jahren und bei 86,0 % (CI: 73,8-100,0) nach 15 Jahren. Die Kaplan-Meier-Kurve, die die Freiheit von AI > mild nach der Ross-OP zeigt, bildet den Verlauf der geschätzten Wahrscheinlichkeit ab (siehe Abbildung 12). Bei vier der fünf Patient:innen mit AI > mild wurde eine Intervention am Autograft durchgeführt.

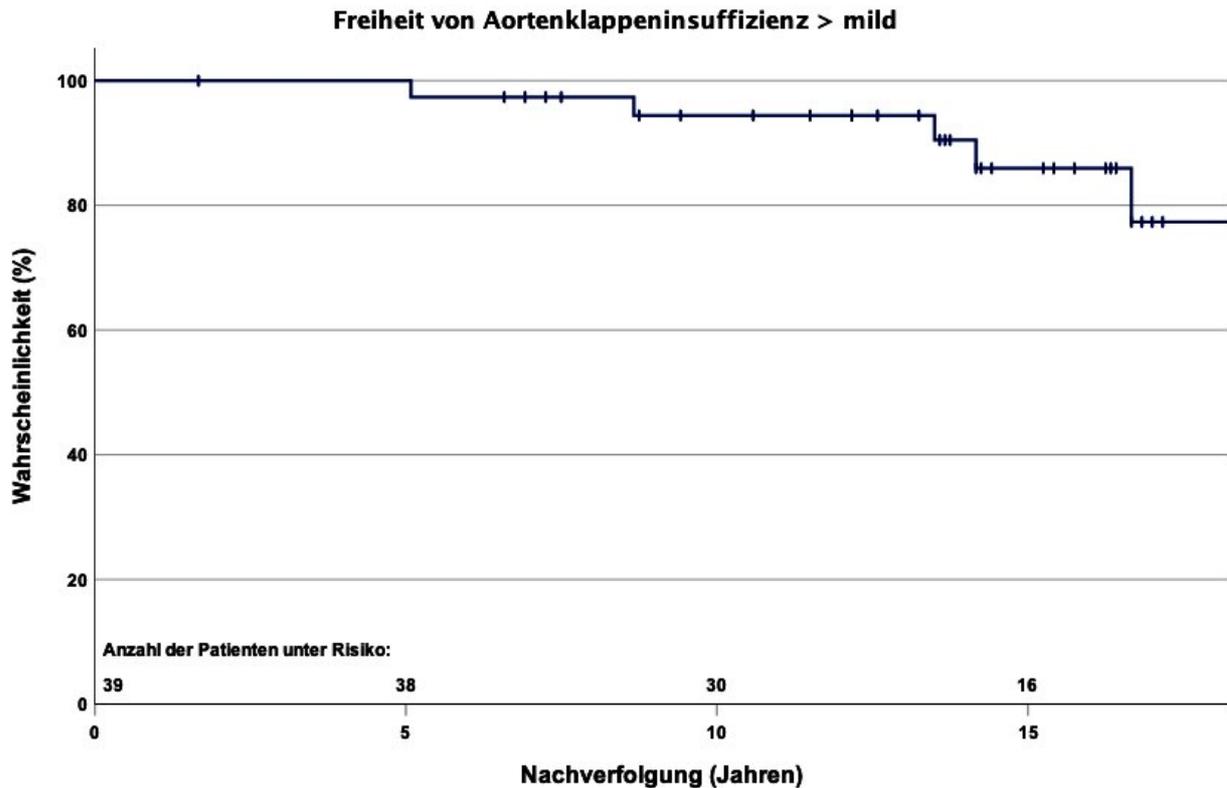


Abbildung 12 - Kaplan-Meier-Kurve für die Freiheit von Aortenklappeninsuffizienz > mild nach Ross-OP
 Die X-Achse zeigt die Zeit der Nachverfolgung in Jahren und die Anzahl der Patient:innen unter Risiko zu den Zeitpunkten 0, 5, 10 und 15 Jahre nach Ross-OP.
 Die Y-Achse zeigt die Wahrscheinlichkeit für die Freiheit von Aortenklappeninsuffizienz > mild nach der Ross-OP in % an.

3.4.3 Magnetresonanztomographie

Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,1 Jahren (IQR: 5,0-12,6) nach der Ross-OP wurden insgesamt 94 MRTs ausgewertet und ihre Daten zur Auswertung herangezogen. Das mediane Patientenalter zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung lag bei 26,9 Jahren (IQR: 15,1-39,1).

3.4.3.1 Funktion des linken Ventrikels

Die mediane LV-EF betrug 55,4 % (IQR: 50,3-61,3) in 76 untersuchten Messungen. Die niedrigste erhobene LV-EF betrug 42,1 %. 78 % (n=22) der Messungen zeigten eine normwertige LV-EF, 22 % (n=17) der Messungen eine mild-moderat reduzierte LV-EF und bei keiner Messung wurde eine stark reduzierte LV-EF gesehen.

3.4.3.2 Dimensionen der Aortenwurzel und der Aorta ascendens

Die Dimensionen des Aortenannulus, des Sinus Valsalva, der STJ und der Aorta ascendens mit dazugehörigen Z-Scores sind in Tabelle 6 aufgeführt und in Abbildung 13 graphisch dargestellt.

Tabelle 6 - Postoperative magnetresonanztomographische Daten der Aortendiameter

	Aortenannulus	Sinus Valsalva	STJ	Aorta ascendens
Untersuchte Messungen (n)	70	61	49	78
Durchmesser (mm)	23,0 (IQR: 18,9-27,7)	38,8 (IQR: 28,0-42,6)	36,0 (IQR: 25,1-39,5)	29,2 (IQR: 23,0-36,1)
Z-Score	+2,18 (IQR: 0,84-4,28)	+4,99 (IQR: 2,94-6,12)	+6,65 (IQR: 4,34-8,86)	+2,93 (IQR: 0,85-6,23)

Kategorische Daten sind als absolute Häufigkeit (n) angegeben.

Kontinuierliche Daten sind als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben.

Abkürzung: STJ = sinutubuläre Junktion

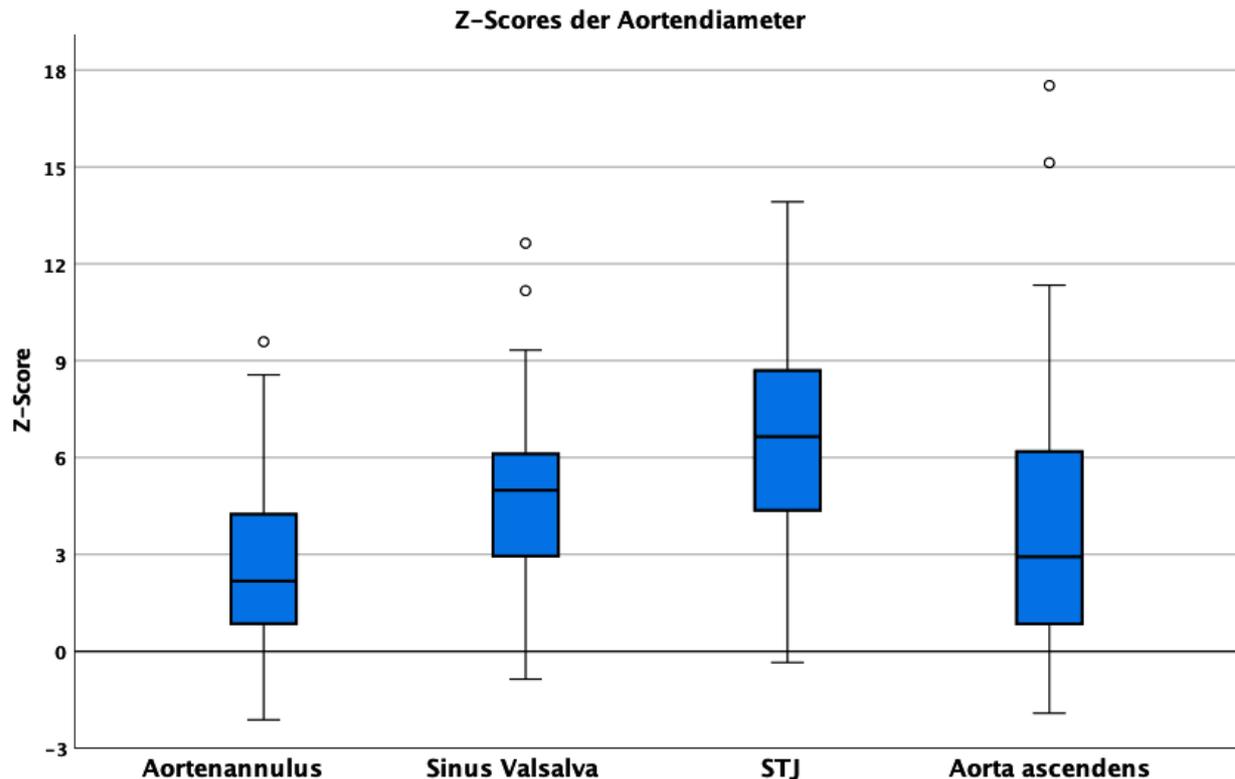


Abbildung 13 - Z-Scores der postoperativ magnetresonanztomographisch erhobenen Aortendiameter
Die X-Achse zeigt die verglichenen Untersuchungsebenen der Aorta: Aortenannulus, Sinus Valsalva, sinutubuläre Junktion und Aorta ascendens präoperativ.

Die Y-Achse zeigt den Z-Score von -3 bis +18.

Abkürzungen: MRT = Magnetresonanztomographie, STJ = sinutubuläre Junktion

3.4.3.3 Distensibilität der Aorta ascendens

Die Distensibilität der Aorta ascendens wurde in 72 Messungen untersucht. 25 Messungen davon wurden mit Patient:innen ≤ 18 Jahren (Kinder) und 47 Messungen mit Patient:innen > 18 Jahren (Erwachsene) zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung durchgeführt. Eine mediane Distensibilität der Aorta von $2,83 \times 10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$ (IQR: 1,3-3,87) wurde in der Gesamtkohorte errechnet.

Ordnet man die absoluten Werte der Distensibilität den Perzentilengruppen zu, entsprechen 62,5 % der Messungen der Perzentilengruppe 0-5, in der Perzentilengruppe 6-25 waren 27,8 % und die restlichen 9,7 % verteilten sich auf die Perzentilengruppen > 25 . Aufgeteilt nach Altersgruppen waren bei den Kindern 64,0 % der Messungen innerhalb der Perzentilengruppe 0-5 und insgesamt 76 % der Messungen in einer Perzentilengruppe ≤ 25 . Bei den Erwachsenen lagen 64,4 % der Messungen innerhalb der

Perzentilengruppe 0-5 und insgesamt 97,9 % der Messungen in einer Perzentilengruppe ≤ 25 . Ein Vergleich der Perzentilengruppen der Distensibilität aufgeteilt nach Altersgruppen ist in Abbildung 14 dargestellt.

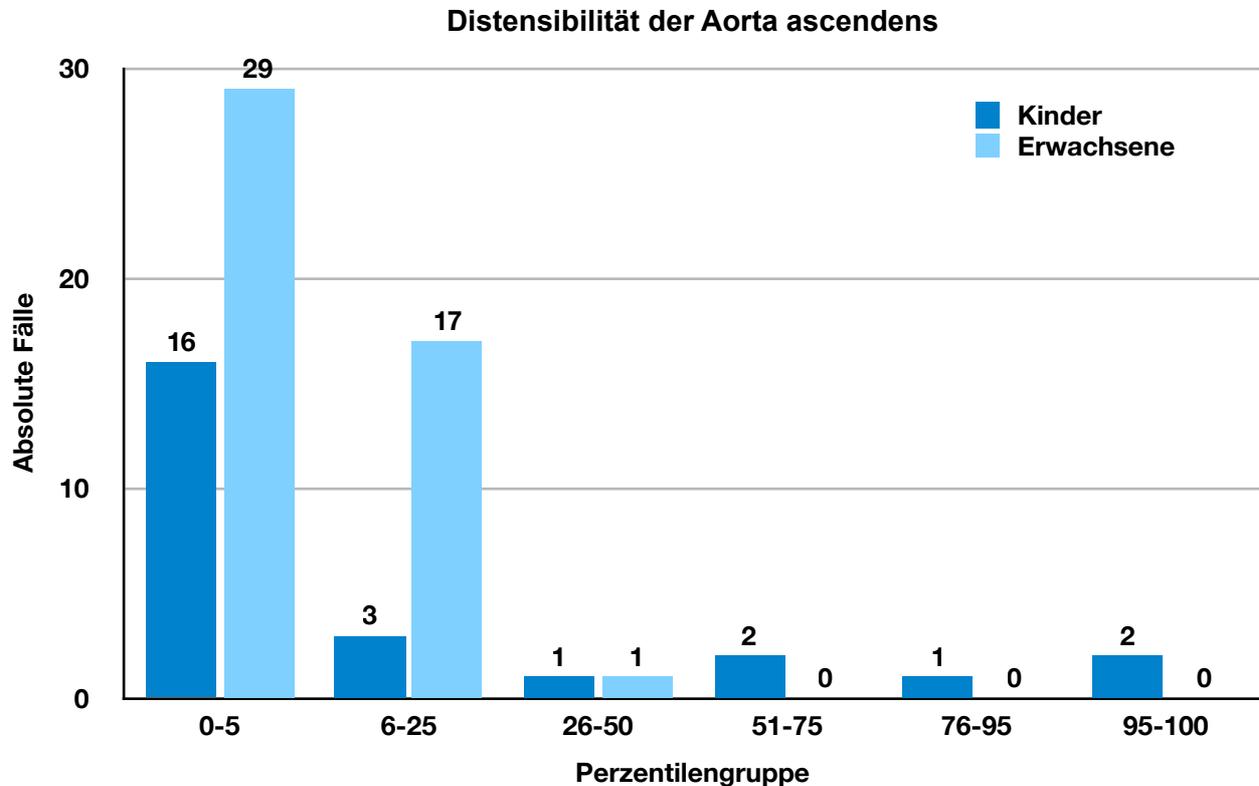


Abbildung 14 - Vergleich der Perzentilengruppen der postoperativen Distensibilität der Aorta ascendens nach Altersgruppen

Die X-Achse zeigt die Perzentilengruppen der Distensibilität der Aorta ascendens auf Höhe der Pulmonalis-Bifurkation. Dabei werden die Altersgruppen Kinder (≤ 18 Jahre, dunkelblau) und Erwachsene (> 18 Jahre, hellblau) bei der Magnetresonanztomographie verglichen.

Die Y-Achse zeigt die absolute Anzahl der Fälle in der Patientenkohorte der jeweiligen Perzentilengruppe auf.

3.4.3.4 Aortenklappeninsuffizienz

Die mediane RF der Aortenklappe betrug in der Gesamtkohorte 5,8 % (IQR: 4,1-12,7) bei 77 untersuchten Messungen. In 72 Messungen (93,5 %) zeigte sich keine oder eine milde AI, in vier Messungen (5,2 %) eine moderate AI, in einer Messung (1,3 %) eine schwere AI.

3.4.4 Reinterventionen

3.4.4.1 Autograft

Sieben Patient:innen (17,9 %) der Gesamtkohorte unterzogen sich einer chirurgischen Intervention am Autograft nach im Median 13,8 Jahren (IQR: 10,1-17,0). Bei sechs der sieben behandelten Patient:innen zeigte sich vor Reintervention eine schwere Aortendilatation mit Z-Score > 4 auf mindestens einer der untersuchten Ebenen, bei dem anderen Patienten eine Stenose der Aorta ascendens (Z-Score: -4,4) mit nachfolgender Aortendilatation. Die Zusammenfassung der Daten der Patient:innen mit durchgeführter Reintervention am Autograft oder der Aorta ascendens ist in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7 - Zusammenfassung der mit der Ross-OP behandelten Patient:innen mit Reintervention am Autograft oder an der Aorta ascendens

Pat. #, Geschl.	Alter bei OP (Jahre)	OP-Indikation	Zeit seit OP (Jahre)	Alter bei Reintervention (Jahre)	Indikation für Reintervention	Reintervention	Sinus Val. bei Reintervention (mm)	Aorta asc. bei Reintervention (mm)
#1 ♂	5,5	Komb. Vitium	7,3	12,8	Stenose der Aorta asc. mit nachfolgender Aortendilatation	Aorta asc.-Ersatz und Aortenbogenersatz mit Hemashield-Prothese	28 (Z-Score: +2,7)	13 (Z-Score: -4,4)
#2 ♂	11,9	Führ. AI	13,8	25,7	Aortendilatation, milde AI	David-OP	56 (Z-Score: +7,5)	44 (Z-Score: +5,6)
#3 ♀	12,7	Komb. Vitium	22,1	34,8	Aortendilatation, moderate AI	Aortenwurzelersatz mit Composite-Ascendens-Prothese und mechanischem AKE	52 (Z-Score: +7,4)	34 (Z-Score: +3,6)
#4 ♂	13,4	Komb. Vitium	20,3	33,7	Aortendilatation, milde AI	Yacoub-OP unter Erhalt der Aortenklappe	49 (Z-Score: +5,2)	47 (Z-Score: +5,6)
#5 ♂	13,6	Führ. AS	17,0	30,6	Aortendilatation, moderate AI	Bentall-OP mit mechanischem AKE	58 (Z-Score: +6,5)	57 (Z-Score: +7,1)
#6 ♂	16,7	Führ. AS	10,4	27,1	Aortendilatation, schwere AI	Bentall-OP mit mechanischem AKE	62 (Z-Score: +6,8)	58 (Z-Score: +6,9)
#7 ♂	35,4	Komb. Vitium	10,1	45,5	Aortendilatation, moderate AI	Biologischer AKE mit Aortenraffung	54 (Z-Score: +7,0)	49 (Z-Score: +6,7)

Die Tabelle bezieht sich auf alle Patient:innen in der untersuchten Kohorte, die eine Reintervention nach der Ross-OP am Autograft oder an der Aorta ascendens erhalten haben.

Abkürzungen: AI = Aortenklappeninsuffizienz, AKE = Aortenklappenersatz, Aorta asc. = Aorta ascendens, AS = Aortenklappenstenose, Geschl. = Geschlecht, Führ. = Führende, Komb. = Kombiniertes, OP = Operation, Pat. = Patient, Sinus Val. = Sinus Valsalva, ♂ = männlich, ♀ = weiblich

3.4.4.2 RV-PA Conduit

Insgesamt 21 Patient:innen (53,8 %) der Gesamtkohorte unterzogen sich nach im Median von 7,3 Jahren (IQR: 2,6-13,9) einer Intervention im Bereich des RV-PA Conduits. Bisher erhielten davon 14 Patient:innen (35,9 %) einen Re-Pulmonalklappenersatz und sieben Patient:innen (17,9 %) eine Ballondilatation im Bereich des RV-PA Conduits ohne bisherigen Re-Pulmonalklappenersatz.

3.4.4.3 Geschätzte Reinterventionsfreiheit

Die geschätzte Reinterventionsfreiheit für das Autograft und das RV-PA Conduit wird in der Tabelle 8 und in der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 15 genauer dargestellt. Die mediane geschätzte Reinterventionsfreiheit am Autograft beträgt 22,1 Jahre (CI: 19,5-24,7) und am RV-PA Conduit 14,8 Jahre (CI: 10,1-19,4).

Tabelle 8 - Geschätzte Freiheit von Reintervention am Autograft und am RV-PA Conduit

Dauer nach Ross-OP	Autograft	RV-PA Conduit
1 Jahr	100 %	97,4 % (CI: 92,6-100,0)
5 Jahre	100 %	84,4 % (CI: 67,2-93,1)
10 Jahre	97,2 % (CI: 92,0-100,0)	62,5 % (CI: 48,7-80,2)
15 Jahre	87,6 % (CI: 76,8-100,0)	40,0 % (CI: 30,8-66,2)
20 Jahre	79,6 % (CI: 63,4-100,0)	40,0 % (CI: 30,8-66,2)

Die geschätzte Freiheit von Reintervention ist in Prozent (%) mit dem 95 %-Konfidenzintervall (CI) zu den Zeitpunkten 1, 5, 10, 15 und 20 Jahren nach Ross-OP angegeben.

Abkürzung: RV-PA Conduit = Right Ventricle to Pulmonary Artery Conduit

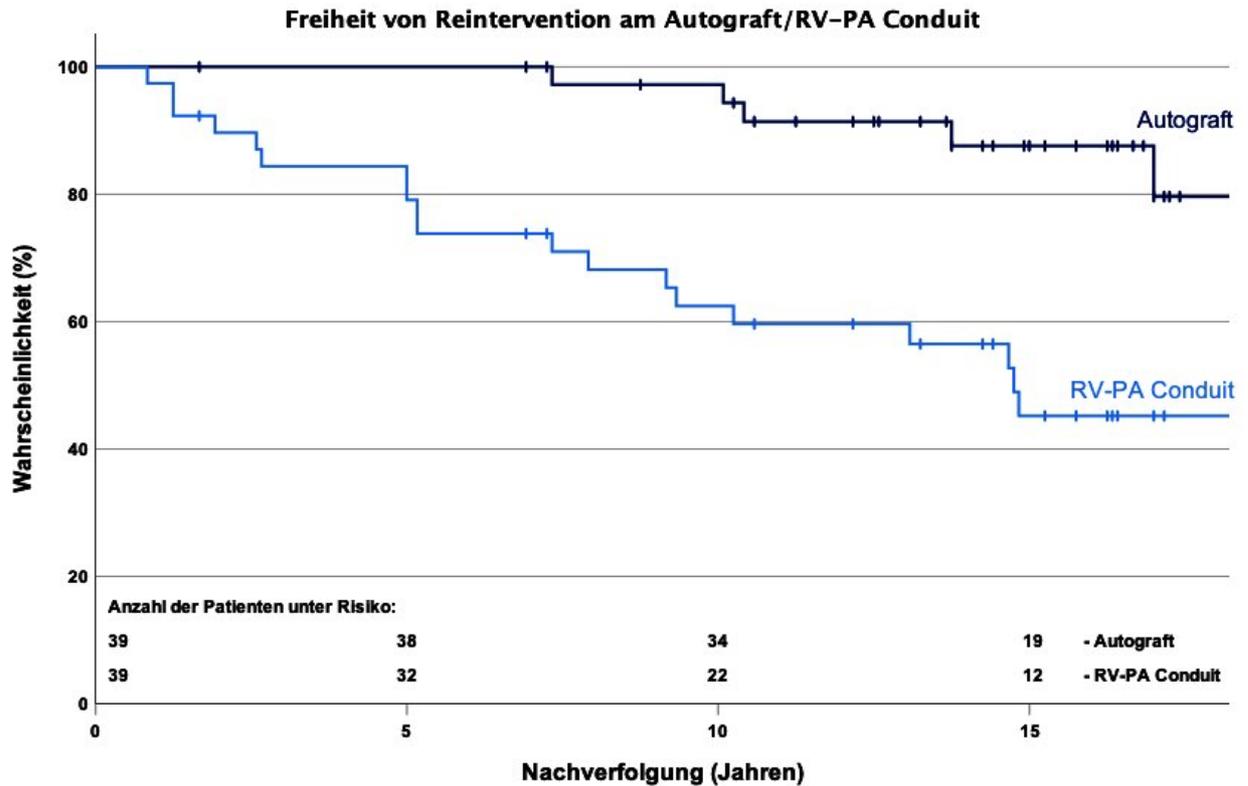


Abbildung 15 - Kaplan-Meier-Kurve der geschätzten Freiheit von Reintervention am Autograft und am RV-PA Conduit

Die X-Achse zeigt die Zeit der Nachverfolgung in Jahren und die Anzahl der Patient:innen unter Risiko für das Autograft (dunkelblau) und das RV-PA Conduit (hellblau) zu den Zeitpunkten 0, 5, 10 und 15 Jahre nach Ross-OP an.

Die Y-Achse zeigt die geschätzte Wahrscheinlichkeit für die Freiheit von Reintervention nach der Ross-OP in Prozent (%) an.

Abkürzung: RV-PA Conduit = Right Ventricle to Pulmonary Artery Conduit

4. Diskussion

Aufgrund der guten Ergebnisse in aufkommenden Langzeitstudien ist die Ross-OP als sichere und effektive Methode für einen AKE bei Kindern und jungen Erwachsenen einzuschätzen [6, 60, 62]. Die Aorta, bei der gehäuft fortschreitende Dilatationen beobachtet wurden, spielt bei der Nachsorge eine wichtige Rolle. Diese Dilatationen treten vermehrt in der zweiten Dekade nach der Ross-OP auf und beeinflussen die Eigenschaften des Autografts und der Aorta. Mögliche Folgen dieser Aortendilatationen sind Insuffizienzen des Autografts und ein erhöhtes Risiko einer Aortendissektion, die zu einer Reintervention am Autograft führen können [5, 6, 60, 62]. Daher ist eine regelmäßige Nachsorge nach einer Ross-OP zur Beurteilung der Klappenfunktion und der Aortendimensionen notwendig, wofür standardmäßig die Echokardiographie genutzt wird.

Vorangegangene Studien haben die auftretenden Aortendilatationen nach der Ross-OP beschrieben, häufig bleiben dabei jedoch das Ausmaß und die Dimensionen der betroffenen Ebene unklar [6, 69]. Weiterführend wurde in den wenigen Studien, die das Ausmaß und die Dimensionen erhoben, meist die native Aorta nicht untersucht [5, 8]. Kaum auffindbar sind Studien, bei denen die MRT in der Nachsorge der Ross-OP genutzt wurde, obwohl diese eine weitaus umfassendere Untersuchung der Klappen- und Aorteneigenschaften zulässt. Ausnahme ist eine von Grotenhuis et al. durchgeführte Studie, die 18 Personen nach der Ross-OP mit gematchten, gesunden Personen verglich [93]. Dabei blieb jedoch wiederholt das Ausmaß der auftretenden Aortendilatationen unklar. Deshalb untersucht diese Arbeit die Änderungen der Dimensionen der Aorta und die Eigenschaften der Aorta nach der Ross-OP bei Kindern und Erwachsenen in der Echokardiographie und in der MRT.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine retrospektive Datenauswertung von 39 Patient:innen durchgeführt. Die inkludierten Personen erhielten zwischen Mai 1995 und Dezember 2019 am „Deutschen Herzzentrum Berlin“ beziehungsweise der „Charité - Universitätsmedizin Berlin“ einen AKE mittels Ross-OP und mussten einen adäquaten klinischen, echokardiographischen und magnetresonanztomographischen Datensatz, bei denen mindestens zwei MRT-Untersuchungen vorlagen, aufweisen. Ihre klinischen und echokardiographischen Daten wurden nach üblichem Vorgehen erhoben und ausgewertet. Die echokardiographisch erhobenen Aortendiameter wurden mit Hilfe von BSA-

adaptierten Z-Scores ins Verhältnis zur alters- und körpermaßadaptierten Normalbevölkerung gesetzt, wodurch eine Vergleichbarkeit und Einschätzung des Ausmaßes der Diameter im Rahmen des Wachstums möglich wurde. Des Weiteren lag ein besonderer Fokus auf den in der MRT erhobenen Daten. Die MRT ist eine moderne, nicht invasive und weit verbreitete Technik, die eine genauere und funktionell umfassendere Untersuchung der Aorta im Vergleich zur Echokardiographie erlaubt. Dadurch erfährt sie zunehmende Wichtigkeit in der Nachsorge von kardiologischen Patient:innen [94, 95]. Hierbei wurden im Hinblick auf eine mögliche Aortendilatation die Aortendiameter auf mehreren Ebenen analysiert und durch BSA-adaptierte Z-Scores ins Verhältnis zur Normalbevölkerung gesetzt. Im Hinblick auf eine mögliche AI wurde die Klappenfunktion des Autografts untersucht. Bezüglich der Aorteneigenschaften wurde die Distensibilität der Aorta erhoben und alters- und geschlechtsadaptiert ins Verhältnis zur Normalbevölkerung gesetzt, mit Hilfe der Perzentile von Voges et al. [90].

Angesichts der klinischen Beurteilung der untersuchten Personen zeigte sich eine signifikante Verbesserung ($p = 0,02$) der subjektiven Beschwerden im Vergleich zwischen präoperativem und postoperativem Zustand. Darüber hinaus besaßen echokardiographisch 82 % der untersuchten Personen eine physiologische LV-EF 14 Jahre nach der Ross-OP. Diese Tendenz eines Erhalts der physiologischen LV-EF reiht sich in bisherige Arbeiten wie von Bansal et al. [55] ein, bei der 93 % der untersuchten Personen acht Jahre nach der Ross-OP eine physiologische LV-EF besaßen.

Bereits 2007 beschrieb Pasquali et al. [5] eine Normalisierung des LVEDD nach der Ross-OP. Unsere Messungen des medianen Z-Scores des LVEDD lagen präoperativ bei +1,06 und zum Zeitpunkt der letzten Folgeuntersuchung bei -0,21. Dies stellte eine signifikante Abnahme ($p = 0,003$) des präoperativen Status im Vergleich zur letzten Folgeuntersuchung dar und belegt die Tendenz einer Normalisierung des LVEDD.

Diese erhobenen Ergebnisse unterstützen aus klinischer und echokardiographischer Sicht, dass die Ross-OP ein geeignetes Verfahren bei einem AKE ist.

Weitere in der Echokardiographie prä- und postoperativ untersuchte Parameter waren die Aortendiameter mit ihren entsprechenden Z-Scores. So untersuchte Hörer et al. [8] 2009 den Aortenannulus, den Sinus Valsalva und die STJ bei 48 Kindern mit einer durchschnittlichen Nachverfolgung von fünf Jahren. Es zeigte sich eine signifikante Zunahme des Z-Scores des Sinus Valsalva und der STJ über das somatische Wachstum hinaus, die in Korrelation zur Häufigkeit einer schweren AI sowie der Reintervention am Autograft stand. Am Aortenannulus hingegen wurde keine signifikante Zunahme über

das somatische Wachstum hinaus beobachtet, was in der Technik der Anulusfixierung durch einen Perikardstreifen und/oder der subkoronarer Implantationstechnik begründet sein könnte. Diese Zunahme des Aortenannulus wurde jedoch bei Pasquali et al. [5] beschrieben, auch wenn sie geringer ausfiel als im Vergleich zur Aortenwurzel mit Sinus Valsalva und STJ. Insgesamt zeigte sich in der Arbeit eine signifikante Zunahme der Z-Scores der Diameter des Aortenannulus, des Sinus Valsalva und der STJ bei 74 untersuchten Personen nach im Median fünf Jahren Nachverfolgung. Aljassim et al. [63] untersuchte die Aortendiameter bei 91 Erwachsenen und verglich sie mit einer Kontrollgruppe nach einer durchschnittlichen Nachverfolgung von neun Jahren. Auch dort konnten signifikant größere Aortendiameter auf Ebene des Aortenannulus, des Sinus Valsalva und der Aorta ascendens nach der Ross-OP erkannt werden, die mit einer über die Zeit fortschreitenden Aortendilatation einhergingen. In unseren echokardiographischen Daten zeigte sich präoperativ ein medianer Z-Score des Sinus Valsalva von +0,2 und der Aorta ascendens von +3,87. Zur letzten Folgeuntersuchung wurde nach im Median 14 Jahren ein medianer Z-Score des Sinus Valsalva von +4,06 und der Aorta ascendens von +4,87 erhoben. Dies zeigt die Tendenz zur Zunahme der untersuchten Aortendiameter, besonders des Sinus Valsalva, auf. Zudem konnten wir gehäuft auftretende Aortendilatationen beobachten, und die Hälfte der untersuchten Personen zeigten schwere Aortendilatationen auf mindestens einer der untersuchten Ebenen nach der Ross-OP. All dies unterstützt bisherige Beobachtungen, bei denen größere Aortendiameter der Patient:innen mit der Ross-OP im Vergleich zur Normalbevölkerung erkannt wurden [5, 8, 63].

Für im MRT erhobene Aortendiameter nach der Ross-OP ist die Studienlage stark eingeschränkt. Eine Ausnahme ist eine durch Grotenhuis et al. [93] in 2006 veröffentlichte Studie. In dieser wurden 18 Patient:innen im Durchschnitt acht Jahre nach der Ross-OP untersucht und mit gematchten, gesunden Personen verglichen. Es zeigten sich dabei signifikant größere Aortendiameter der mit der Ross-OP behandelten Patient:innen auf allen untersuchten Ebenen (Aortenannulus, Sinus Valsalva, STJ, Aorta ascendens) im Vergleich zu den gematchten Kontrollpersonen. Die Studie lässt jedoch keine Aussage über das Ausmaß der Zunahme einer Aortendilatation zu. Allerdings bestätigt sie wiederholt echokardiographische Ergebnisse, bei denen Patient:innen nach der Ross-OP im Vergleich zu Gesunden einen größeren Aortendiameter aufweisen. In unserer Studie wurden die absoluten Aortendiameter aller untersuchten Ebenen mit Hilfe von adaptierten Z-Scores ins Verhältnis zur Normalbevölkerung gesetzt. Hierbei zeigte sich in allen

untersuchten Ebenen (Aortenannulus, Sinus Valsalva, STJ, Aorta ascendens) ein medianer Z-Score $> 2,0$. Dies entspricht einer Vergrößerung im Vergleich zur Normalbevölkerung über das normale Körperwachstum hinaus. Der mediane Z-Score des Diameters des Aortenannulus lag bei $+2,18$. Die höchsten medianen Z-Scores ergaben sich bei den Diametern des Sinus Valsalva mit $+4,99$ und der STJ mit $+6,65$. Der mediane Z-Score des Diameters der Aorta ascendens war $+2,93$. Demzufolge sind sowohl die operierten Bereiche (das eigentliche Autograft), als auch die native Aorta von einer Aortendilatation nach der Ross-OP betroffen.

Die echokardiographischen und magnetresonanztomographischen Daten in der vorliegenden Studie deuten zusammen darauf hin, dass nach einer Ross-OP eine Aortendilatation auf allen untersuchten Ebenen (Aortenannulus, Sinus Valsalva, STJ, Aorta ascendens) über das somatische Wachstum hinaus stattfindet. Besonders stark ist die Aortenwurzel in den Bereichen Sinus Valsalva und STJ von einer Aortendilatation betroffen, nachfolgend die Aorta ascendens und in geringem Maße der Aortenannulus.

Der mittlere Druckgradient ΔP_{mean} und der maximale Druckgradient P_{max} lagen im Median postoperativ bei $3,8$ und $6,0$ mmHg und zur letzten Folgeuntersuchung bei $3,0$ und $6,0$ mmHg. Es zeigt sich eine signifikante Senkung ($p < 0,001$) der Druckgradienten über der Aortenklappe im Vergleich präoperativ zur letzten Folgeuntersuchung. Demnach besaßen rund 80% weniger Patient:innen einen maximalen Druckgradienten $P_{\text{max}} > 10$ mmHg zur letzten Folgeuntersuchung (von präoperativ $94,9\%$ auf $15,4\%$). Wie in Charitos et al. [71] sind anhaltend niedrige Druckgradienten über der Aortenklappe erkennbar. Dies bestätigen klinische Ergebnisse, bei denen eine AS keine beschriebene Komplikation nach einer Ross-OP war. Dem gegenüber steht die mehrfach beschriebene Komplikation einer möglichen AI [6, 61, 69].

In unseren Daten wiesen nach der Ross-OP $12,8\%$ der untersuchten Personen eine AI $>$ mild zum Zeitpunkt der letzten Folgeuntersuchung auf. Basierend auf diesen Ergebnissen lag die geschätzte Freiheit von einer AI $>$ mild nach zehn Jahren bei $94,4\%$ und nach 15 Jahren bei $86,0\%$. In der Literatur sind Studien mit einer höher geschätzten Freiheit von AI $>$ mild nach 15 Jahren zu finden [6, 71]. David et al. [6] beschrieb eine Freiheit von AI $>$ mild von $88,7\%$ nach 15 Jahren bei 212 untersuchten Personen mit medianem Alter zum Zeitpunkt der Ross-OP von 34 Jahren. Bei den meisten Studien handelt es sich allerdings um junge Erwachsene, die eine Ross-OP jenseits der Körperwachstumsphase erhielten. Studien, die jüngere Personen untersuchten, fanden

niedrigere geschätzte Freiheiten von AI > mild auf. Elkins et al. [61] beschrieb eine geschätzte Freiheit von AI > mild von 78,5 % nach 16 Jahren, basierend auf 487 untersuchten Personen mit medianem Alter von 24 Jahren bei der Ross-OP. Mokhles et al. [69] schätzte die Freiheit von AI > mild auf 66 % nach 18 Jahren, basierend auf 161 untersuchten Personen mit medianem Alter von 21 Jahren bei der Ross-OP.

Vor diesem Hintergrund lässt sich feststellen, dass sich in unseren Daten wenige Fälle mit höhergradiger AI trotz erkennbar dilatiertem Aortendiameter finden. Dies bestätigt, dass dilatierte Aortendiameter nicht unmittelbar mit einer auftretenden AI und klinischen Folgen einhergehen müssen. Daher ist eine engmaschige Nachsorge der Patient:innen mit Ross-OP notwendig. Des Weiteren zeigt sich, dass sich unsere Daten in bisher geschätzten Freiheiten der AI > mild einreihen und trotz allem eine große Spannbreite der Freiheit von AI > mild auffällt. Mögliche Erklärungen dafür können im Unterschied zwischen den Studien hinsichtlich Patientenalters, der führenden Aortenklappenerkrankung zum Operationszeitpunkt oder unterschiedlicher Operationstechniken (freier Aortenwurzelersatz versus Subkoronartechnik) und Erfahrung der durchführenden Zentren liegen. Auch können noch bisher unbekannte Faktoren, die detaillierter untersucht werden müssen, einen Einfluss nehmen, wie z.B. die Distensibilität. So ist bei David et al. [6] ein geringer Anteil von Kindern, die mit der Ross-OP behandelt wurden, erkennbar. Weiterführend ist im Vergleich zu unseren Daten und den Studien von Elkins et al. [61] und Mokhles et al. [69] ein hoher Anteil der Subkoronartechnik/Inklusionstechnik als genutzte Implantationsmethode bei der Ross-OP und der Operationsindikation „führende AS“ erkennbar. Im Vergleich ist bei den Studien von Elkins et al. [61], Mokhles et al. [69] und unseren Daten überwiegend der freie Aortenwurzelersatz angewandt worden und die häufigste Operationsindikation zur Ross-OP war eine kombinierten Aortenklappenerkrankung (AS und AI). Daneben ist die vergleichsweise niedrig geschätzte Freiheit von AI > mild bei Mokhles et al. [69] teilweise mit dem längeren Zeitraum nach der Ross-OP erklärbar. Weshalb die geschätzte Freiheit im Vergleich zu den anderen Studien in diesem Maße abfällt, bleibt aktuell jedoch unklar.

In bisher veröffentlichten Studien zu der Reinterventionsfreiheit am Autograft zeigt sich eine große Spannbreite der Ergebnisse. Mokhles et al. [69] untersuchte 161 Personen mit überwiegend durchgeführtem freiem Aortenwurzelersatz, dabei wiesen alle untersuchten Altersgruppen 18 Jahre nach der Ross-OP eine vergleichsweise geringe geschätzte Reinterventionsfreiheit am Autograft auf. Die geschätzte Reinterventionsfreiheit am Autograft der ≤ 18 -Jährigen war bei 62 %, bei den 18 bis 30-Jährigen bei 37 %

und bei den ≥ 30 -Jährigen bei 58 %. Rund die Hälfte der untersuchten Personen erhielt bis 20 Jahre nach der Ross-OP eine Reintervention am Autograft. Dem gegenüber stehen andere Studien mit einer geschätzten Reinterventionsfreiheit am Autograft von fast 90 % nach 20 Jahren Nachbeobachtung [60, 71, 96]. Eine der größten Patientenkohorten mit 630 Personen untersuchte bisher Sievers et al. [60]. Ihre Patientenkohorte besaß ein durchschnittliches Alter von 45 Jahren bei der Ross-OP, wurde in Subkoronartechnik operiert und zeigte eine geschätzte Reinterventionsfreiheit von 90 % nach 20 Jahren auf. In unseren Daten konnten wir eine geschätzte Reinterventionsfreiheit am Autograft von 88 % nach 15 Jahren und von 80 % nach 20 Jahren berechnen. Damit zeigen sich trotz einer langen Nachbeobachtung wenig Reinterventionen am Autograft im Vergleich zu anderen Studien. Die Gründe für die großen Unterschiede in den aktuellen Arbeiten gilt es, weiter zu ergründen. Bisher diskutierte Gründe sind u.a. das Patientenalter, die Erfahrungen der Chirurgen, Aortenklappenpathologien und Operationstechniken [62, 69, 71].

Sieben Patient:innen erhielten in unserer Studie eine Reintervention am Autograft. Auffällig ist, dass sechs dieser Patient:innen vor Reintervention eine schwere Aortendilatation auf mindestens einer Ebene basierend auf ihren Z-Scores besaßen. In allen untersuchten Fällen betraf diese Aortendilatation sowohl den Sinus Valsalva als auch die Aorta ascendens. Zudem wurde bei vier der fünf Patient:innen aus der Gesamtkohorte mit AI > mild eine Reintervention am Autograft durchgeführt. Dies zeigt, trotz einer kleinen Patientenkohorte, den Trend auf, dass Reinterventionen besonders bei schwerer Aortendilatation und hochgradiger AI durchgeführt werden müssen. Damit unterstützt unsere Arbeit bisherige Publikationen [6, 61, 69, 70], die als Hauptgrund für Reinterventionen eine schwere AI oder eine Aortendilatation ausmachten. Sharabiani et al. [58] konnte in einer Studie mit 793 Patient:innen als Hauptgrund für eine Reintervention am Autograft eine AI ausmachen, der Hauptfaktor dafür war eine bestehende Aortendilatation der Patient:innen. Dass eine Aortendilatation zu einer AI führen kann, könnte den Zusammenhang zwischen gehäuft auftretenden Aortendilatationen und schwerer AI als Reinterventionsgrund erklären. Die bisherige Studienlage dazu ist aktuell unklar und bedarf weiterer Klärung. Allerdings treten schwere Aortendilatationen auch ohne eine schwere AI auf. In diesen Fällen steht eher das Risiko einer Aortendissektion und/oder -ruptur im Vordergrund. Dies macht regelmäßige Kontrollen im Verlauf nach Ross-OP unverzichtbar, um frühzeitig mögliche Risiken für Komplikationen und unerwünschte Ereignisse zu minimieren.

Eine erhöhte Gefäßsteifigkeit gilt als Risikofaktor für Gefäßkrankheiten, kardiovaskuläre Folgen und Gesamtmortalität und kann zu Auswirkungen auf die Blutzirkulation und die Aortenklappenfunktion führen [9, 10]. Des Weiteren ist eine erhöhte Gefäßsteifigkeit assoziiert mit Dilatationen und akuten kardiologischen Ereignissen [10, 73, 74]. Somit könnte eine erhöhte Gefäßsteifigkeit im engen Zusammenhang mit Aortendilatationen und/oder einer Autograftdysfunktion nach der Ross-OP stehen. Bisher untersuchte im Langzeitverlauf lediglich Grotenhuis et al. [93] die Distensibilität der Aortenwurzel im Vergleich zu einer gematchten Kontrollgruppe bei 18 operierten Personen. Es konnte eine signifikant niedrigere Distensibilität auf Höhe der STJ der Patient:innen mit Ross-OP erkannt werden, $1,9 \times 10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$ gegenüber $7,8 \times 10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$. Bereits ein Jahr nach durchgeführter Ross-OP konnte Lenoir et al. [95] eine signifikant niedrigere Distensibilität der Aorta ascendens in der untersuchten Patientenkohorte gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe erkennen. Dabei untersuchten beide Studien unterschiedliche Ebenen der Aorta. Unsere erhobenen Daten zeigten eine absolute Distensibilität der Aorta ascendens von $2,83 \times 10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$ auf. Des Weiteren erkennen wir eine erniedrigte Distensibilität im Vergleich zur Normalbevölkerung basierend auf den Perzentilen nach Voges et al. [90]. So befanden sich rund 63 % aller Messungen in den Perzentilen 0 bis 5. Zudem ist eine niedrigere Distensibilität der Erwachsenen im Vergleich zu den Kindern basierend auf den Perzentilen erkennbar. Es lagen bei den Kindern 76 % der Messungen in den Perzentilen 0 bis 25 und bei den Erwachsenen 98 %. Diese Werte deuten darauf hin, dass die Aorta ascendens nach der Ross-OP steifer (niedrigere Distensibilität) als eine natürliche Aorta ascendens ist. Inwieweit sich ein Zusammenhang mit klinischen Ereignissen herleiten lässt und in welchem Ausmaß die unterschiedlichen Bereiche der Aorta von einer höheren Gefäßsteifigkeit betroffen sind, ist bei der aktuellen Datenlage schwer einzuschätzen. Grundlegend ist davon auszugehen, dass bei abnormaler Gefäßsteifigkeit der Aorta eine zunehmende nicht-physiologische Belastung auf das Autograft und die Aorta ausgeübt wird und Aortendilatationen wahrscheinlicher werden. Weitergehend stellt sich die Frage, inwiefern andere bisher nicht untersuchte Bereiche der Aorta wie Aortenannulus, Sinus Valsalva oder die STJ eine höhere Gefäßsteifigkeit nach der Ross-OP aufweisen. So könnte man annehmen, dass das Verhältnis der Gefäßsteifigkeit einzelner Bereiche der Aorta in engem Zusammenhang mit den Aortendiametern steht und Einfluss auf die Bildung möglicher Aortendilatation hätte. Da

die Diameter und die Steifigkeit sowohl die Klappenfunktion und den Blutfluss als auch die Funktion der Aortenwand beeinflussen. Demnach würde ein Missverhältnis der Gefäßsteifigkeit in den einzelnen Bereichen der Aorta, beispielsweise zwischen der Aortenwurzel und der Aorta ascendens, eine oft nach Ross Operation gesehene Aortendilatation im Bereich der Aortenwurzel begünstigen können. Dabei würden einzelne Bereiche der Aorta sowohl mehr belastet, als auch eingeschränkter in ihrer Funktion sein. Andersherum könnte man annehmen, dass eine gleichmäßige Steifigkeit durch die proximalen Anteile der Aorta hinweg, eine Aortendilatation unwahrscheinlicher machen würde. Diese möglichen Auswirkungen dieser Belastung gilt es in weiteren Studien strukturiert zu beobachten und die Annahmen durch umfassendere Messungen der Aorta und der Aortenklappe im MRT zu überprüfen. Vor diesem Hintergrund sollte genauer geklärt werden, ob eine erhöhte Gefäßsteifigkeit nach der Ross-OP eher Folge oder eher Ursache erhöhter Aortendiameter ist.

Unsere Analyse zeigt, dass die MRT wertvolle zusätzliche Informationen nicht nur über die Klappenfunktion (insbesondere die Funktion des Autografts), sondern auch über die Struktur und Dimensionen der Aortenwurzel und der Aorta liefern kann. Sie stellt zeitgleich wichtige prognostische Daten zur statischen und dynamischen Belastbarkeit der Aorta, der Aortenklappenfunktion, der Aortendiameter und der Aortenwand selbst, zur Verfügung. Diese nicht-invasiv erhobenen Informationen können zukünftig zur strukturierten Nachsorge und Prognose-Einschätzung der Patient:innen nach Ross-OP beitragen.

Des Weiteren macht diese Arbeit einen Vergleich zwischen echokardiographischen und magnetresonanztomographischen Daten möglich. Hierbei zeigen sich ähnliche Tendenzen, da die Ergebnisse bei der LV-EF, dem Anteil von AI und der Größenzunahme der Aortendiameter in beiden Messmethoden ähnlich sind.

4.1 Limitationen

Unsere Studie ist durch ein mögliches Selektionsbias eingeschränkt zu interpretieren, da nicht alle mit einer Ross-OP behandelten Personen mit einer MRT untersucht wurden. Die Gründe dafür liegen einerseits darin, dass die MRT bisher nicht vollständig in der Nachsorge nach einer Ross-OP etabliert ist und andererseits eine retrospektive Studie durchgeführt wurde. Daher können wir nicht ausschließen, dass es unbekannte

Unterschiede zwischen den mit MRT nachbeobachteten und den restlichen mit einer Ross-OP behandelten Personen gibt. Unabhängig davon konnte unsere Studie erstmals in der MRT sowohl die Aortendiameter als auch die Aorteneigenschaften in den Vergleich zur Normalbevölkerung mit Hilfe von Z-Scores und Perzentilen setzen. Im Hinblick auf die für die Distensibilität der Aorta verwendeten Perzentilen nach Voges et al. [86] muss man weiteren Forschungsbedarf betonen. So sind derzeit keine Perzentilen für Personen > 28 Jahren für die Distensibilität der Aorta ascendens verfügbar. Auch wäre eine einfache Möglichkeit mit der Berechnung von Z-Scores wünschenswert, um das Ausmaß einer möglichen Verringerung der Distensibilität genauer einschätzen zu können.

Des Weiteren ist unsere Studie limitiert durch eine eher niedrige Anzahl untersuchter Personen. Dadurch ist es bekanntermaßen nicht möglich, Regressionsanalysen durchzuführen und Korrelationen zu erkennen, beispielsweise zwischen untersuchten Funktionsparametern oder Diametern und der Reinterventionfreiheit am Autograft. Mangels einer regelmäßig durchgeführten Nachverfolgung über einen langen Nachbeobachtungszeitraum und aufgrund einer retrospektiv durchgeführten Studie lagen uns keine kompletten longitudinalen Datensätze vor. Trotz allem kann unsere Studie klare Trends aufzeigen und ist durch ihren hypothesengenerierenden Charakter Grundlage für weitergehende Forschung. Sie bietet klare Einblicke in die adaptiven Prozesse der Aortenklappe und Aorta nach der Ross-OP und trägt damit zum besseren Verständnis der Ross-OP bei.

5. Schlussfolgerung

Im Hinblick auf unsere Hypothese konnten wir bestätigen, dass sich die Dimensionen und die Eigenschaften der Aorta bei Kindern und jungen Erwachsenen nach der Ross-OP im Langzeitverlauf überproportional zu altersäquivalenten Normwerten entwickeln. Es zeigten sich erhöhte Durchmesser der Aorta in allen untersuchten Bereichen und eine veränderte Funktion der Aorta mit erniedrigter Distensibilität/erhöhter Gefäßsteifigkeit der Aorta ascendens nach der Ross-OP. Dies könnte die Grundlage für das Auftreten von Autograftversagen in der Aortenposition sein. Zudem ist die Nutzung der MRT in der Nachsorge nach der Ross-OP ein neuartiges, nicht invasives, nützliches und sicheres Instrument für die Bewertung der Aortenklappenfunktion, der Aortendiameter und der Aortenwandfunktion, insbesondere der Distensibilität. Diese Daten können Grundlage für weitere Untersuchungen zur Einschätzung der klinischen Ergebnisse und der Lebensqualität der Patient:innen nach Ross-OP bedeuten.

Folgestudien mit größeren Kohorten untersuchter Personen und regelmäßigen Kontrollen bei langer Nachverfolgung, die auch die MRT in die Nachsorge einbeziehen, wären vonnöten. Dies würde die Möglichkeit schaffen, einen Verlauf der Eigenschaften, der Dimensionen und der Distensibilität der unterschiedlichen Bereiche der Aorta darzustellen und den Zusammenhang zwischen ihnen und klinischen Folgen besser zu verstehen. Auch könnten gezielt Subgruppen bezüglich des Alters, der OP-Technik oder der Aortenklappenpathologie verglichen und Risikofaktoren für Reinterventionen identifiziert werden. Im Weiteren könnten Parameter und Grenzwerte festgelegt werden, um die für die Ross-OP geeigneten Patient:innen zu einem passenden Zeitpunkt mit der bestmöglichen OP-Technik zu operieren und mit den zugehörigen Langzeitergebnissen für Überleben, Reinterventionsrate und Lebensqualität optimal zu beraten.

6. Literaturverzeichnis

1. Ross, D.N., Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet*, 1967. 2(7523): p. 956-8.
2. Sievers, H.-H.S., Ulrich; Hanke, Thorsten; Bechtel, Matthias; Graf, Bernhard; Rein, Joachim-Gerd; Hemmer, Wolfgang; Botha, Cornelius A.; Böhm, Jürgen O., Die Ross-Operation eine Therapieoption bei Aortenklappenerkrankungen: Ergebnisse des Deutschen Ross-Registers. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2005.
3. Kouchoukos, N.T., V.G. Dávila-Román, T.L. Spray, S.F. Murphy, and J.B. Perrillo, Replacement of the aortic root with a pulmonary autograft in children and young adults with aortic-valve disease. *N Engl J Med*, 1994. 330(1): p. 1-6.
4. Chambers, J.C., J. Somerville, S. Stone, and D.N. Ross, Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease: long-term results of the pioneer series. *Circulation*, 1997. 96(7): p. 2206-14.
5. Pasquali, S.K., M.S. Cohen, D. Shera, G. Wernovsky, T.L. Spray, and B.S. Marino, The relationship between neo-aortic root dilation, insufficiency, and reintervention following the Ross procedure in infants, children, and young adults. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 49(17): p. 1806-12.
6. David, T.E., C. David, A. Woo, and C. Manliot, The Ross procedure: outcomes at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014. 147(1): p. 85-93.
7. Murin, P., N. Sinzobahamvya, A. Schulz, V. Lorenzen, S. Ovroutski, F. Berger, J. Photiadis, and M.Y. Cho, Modified Ross-Konno procedure in children: subcoronary implantation technique with Konno incision for annular and subannular hypoplasia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018. 27(2): p. 264-268.

8. Hörer, J., T. Hanke, U. Stierle, J.J. Takkenberg, A.J. Bogers, W. Hemmer, J.G. Rein, R. Hetzer, M. Hübler, D.R. Robinson, H.H. Sievers, and R. Lange, Neo-aortic root diameters and aortic regurgitation in children after the Ross operation. *Ann Thorac Surg*, 2009. 88(2): p. 594-600; discussion 600.
9. Leung, M.C.H., I.T. Meredith, and J.D. Cameron, Aortic stiffness affects the coronary blood flow response to percutaneous coronary intervention. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2006. 290(2): p. H624-H630.
10. Maldonado, J., T. Pereira, J. Polónia, J.A. Silva, J. Morais, M. Marques, and f.t.p.i.t.E. Project, Arterial stiffness predicts cardiovascular outcome in a low-to-moderate cardiovascular risk population: the EDIVA (Estudo de Distensibilidade Vascular) project. *Journal of Hypertension*, 2011. 29(4): p. 669-675.
11. Aumüller, G., G. Aust, A. Doll, J. Engele, J. Kirsch, S. Mense, D. Reißig, J. Salvetter, W. Schmidt, F. Schmitz, E. Schulte, K. Spaniel-Borowski, W. Wolff, L.J. Wurzinger, and H.-G. Zilch, *Duale Reihe Anatomie*. 2010, Stuttgart: Hrsg. 2. Auflage. Thieme. 530 p.
12. Kuniyara, T., Anatomy of the aortic root: implications for aortic root reconstruction. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2017. 65(9): p. 488-499.
13. Sievers, H.-H., W. Hemmer, F. Beyersdorf, A. Moritz, R. Moosdorf, A. Lichtenberg, M. Misfeld, E.I. Charitos, o.b.o.t.W.G.f.A.V.S.o.t.G.S.o. Thoracic, and C. Surgery, The everyday used nomenclature of the aortic root components: the tower of Babel? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2011. 41(3): p. 478-482.
14. Novaro, G.M., M. Mishra, and B.P. Griffin, Incidence and echocardiographic features of congenital unicuspid aortic valve in an adult population. *J Heart Valve Dis*, 2003. 12(6): p. 674-8.
15. Pan, J., Unicuspid Aortic Valve: A Rare Congenital Anomaly. *Cardiology*, 2022. 147(2): p. 207-215.

16. Roberts, W.C. and J.M. Ko, Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*, 2005. 111(7): p. 920-5.
17. Mookadam, F., V.R. Thota, A.M. Garcia-Lopez, U.R. Emani, M.S. Alharthi, J. Zamorano, and B.K. Khandheria, Unicuspid aortic valve in adults: a systematic review. *J Heart Valve Dis*, 2010. 19(1): p. 79-85.
18. Ward, C., Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*, 2000. 83(1): p. 81-5.
19. Siu, S.C. and C.K. Silversides, Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 55(25): p. 2789-800.
20. Shah, S.Y., A. Higgins, and M.Y. Desai, Bicuspid aortic valve: Basics and beyond. *Cleve Clin J Med*, 2018. 85(10): p. 779-784.
21. Sievers, H.-H. and H.L. Sievers, Aortopathy in bicuspid aortic valve disease — genes or hemodynamics? or Scylla and Charybdis? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2011. 39(6): p. 803-804.
22. Alsoufi, B. and Y. d'Udekem, Aortic valve repair and replacement in children. *Future Cardiol*, 2014. 10(1): p. 105-15.
23. Iung, B., G. Baron, E.G. Butchart, F. Delahaye, C. Gohlke-Bärwolf, O.W. Levang, P. Tornos, J.-L. Vanoverschelde, F. Vermeer, E. Boersma, P. Ravaud, and A. Vahanian, A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*, 2003. 24(13): p. 1231-1243.

24. Nkomo, V.T., J.M. Gardin, T.N. Skelton, J.S. Gottdiener, C.G. Scott, and M. Enriquez-Sarano, Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*, 2006. 368(9540): p. 1005-11.
25. Baumgartner, H., P. Bonhoeffer, N.M. De Groot, F. de Haan, J.E. Deanfield, N. Galie, M.A. Gatzoulis, C. Gohlke-Baerwolf, H. Kaemmerer, P. Kilner, F. Meijboom, B.J. Mulder, E. Oechslin, J.M. Oliver, A. Serraf, A. Szatmari, E. Thaulow, P.R. Vouhe, and E. Walma, ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*, 2010. 31(23): p. 2915-57.
26. Nishimura, R.A., C.M. Otto, R.O. Bonow, B.A. Carabello, J.P. Erwin, 3rd, R.A. Guyton, P.T. O'Gara, C.E. Ruiz, N.J. Skubas, P. Sorajja, T.M. Sundt, 3rd, and J.D. Thomas, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014. 129(23): p. 2440-92.
27. Lederhuber, H.-C. and V. Lange, *BASICS Kardiologie*. 2010, München: Urban & Fischer in Elsevier.
28. Greten, H., T. Greten, and F. Rinninger, *Innere Medizin*. 2010, Stuttgart: Thieme. 1272.
29. Grimard, B.H., R.E. Safford, and E.L. Burns, Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*, 2016. 93(5): p. 371-8.
30. Zheng, K.H., E. Tzolos, and M.R. Dweck, Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiol Clin*, 2020. 38(1): p. 1-12.

31. Vahanian, A., F. Beyersdorf, F. Praz, M. Milojevic, S. Baldus, J. Bauersachs, D. Capodanno, L. Conradi, M. De Bonis, R. De Paulis, V. Delgado, N. Freemantle, M. Gilard, K.H. Haugaa, A. Jeppsson, P. Jüni, L. Pierard, B.D. Prendergast, J.R. Sádaba, C. Tribouilloy, and W. Wojakowski, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2022. 43(7): p. 561-632.
32. Akinseye, O.A., A. Pathak, and U.N. Ibebuogu, Aortic Valve Regurgitation: A Comprehensive Review. *Curr Probl Cardiol*, 2018. 43(8): p. 315-334.
33. Rudolph, V. and S. Baldus, Aorteninsuffizienz: Update 2015. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 2015. 140(24): p. 1828-1830.
34. Baumgartner, H., J. De Backer, S.V. Babu-Narayan, W. Budts, M. Chessa, G.P. Diller, B. Lung, J. Kluin, I.M. Lang, F. Meijboom, P. Moons, B.J.M. Mulder, E. Oechslin, J.W. Roos-Hesselink, M. Schwerzmann, L. Sondergaard, and K. Zepfenfeld, 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*, 2021. 42(6): p. 563-645.
35. Marquis-Gravel, G., B. Redfors, M.B. Leon, and P. Généreux, Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation*, 2016. 134(22): p. 1766-1784.
36. Kallio, M., O. Rahkonen, I. Mattila, and J. Pihkala, Congenital aortic stenosis: treatment outcomes in a nationwide survey. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 2017. 51(5): p. 277-283.
37. Wu, L., C. Qi, L. He, F. Liu, Y. Lu, and G. Huang, [Balloon valvuloplasty for congenital aortic valve stenosis in children]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2014. 52(9): p. 699-702.
38. Han, Y., J.J. Li, Z.W. Zhang, M.Y. Qian, and S.S. Wang, [Long-term outcome of percutaneous balloon aortic valvuloplasty for children with congenital aortic valve stenosis]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2020. 48(10): p. 853-858.

39. Soulatges, C., M. Momeni, N. Zarrouk, S. Moniotte, K. Carbonez, C. Barrea, J. Rubay, A. Poncelet, and T. Sluysmans, Long-Term Results of Balloon Valvuloplasty as Primary Treatment for Congenital Aortic Valve Stenosis: a 20-Year Review. *Pediatr Cardiol*, 2015. 36(6): p. 1145-52.
40. Sullivan, P.M., A.E. Rubio, T.A. Johnston, and T.K. Jones, Long-term outcomes and re-interventions following balloon aortic valvuloplasty in pediatric patients with congenital aortic stenosis: A single-center study. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017. 89(2): p. 288-296.
41. Tweddell, J.S., A.N. Pelech, R.D. Jaquiss, P.C. Frommelt, K.A. Mussatto, G.M. Hoffman, and S.B. Litwin, Aortic valve repair. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 2005: p. 112-21.
42. Breuer, J., Uebing A., Schneider M. B., and H. J. Schäfers, 8d Leitlinien Pädiatrische Kardiologie: Aortenklappeninsuffizienz. 2021: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V.
43. David, T.E. and C.M. Feindel, An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992. 103(4): p. 617-21; discussion 622.
44. Sarsam, M.A. and M. Yacoub, Remodeling of the aortic valve annulus. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993. 105(3): p. 435-8.
45. Al Halees, Z., M. Al Shahid, A. Al Sanei, A. Sallehuddin, and C. Duran, Up to 16 years follow-up of aortic valve reconstruction with pericardium: a stentless readily available cheap valve? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005. 28(2): p. 200-5; discussion 205.
46. Wang, K., H. Zhang, and B. Jia, Current surgical strategies and techniques of aortic valve diseases in children. *Transl Pediatr*, 2018. 7(2): p. 83-90.

47. Etnel, J.R., L.C. Elmont, E. Ertekin, M.M. Mokhles, H.J. Heuvelman, J.W. Roos-Hesselink, P.L. de Jong, W.A. Helbing, A.J. Bogers, and J.J. Takkenberg, Outcome after aortic valve replacement in children: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016. 151(1): p. 143-52.e1-3.
48. Myers, P.O., S.A. Mokashi, E. Horgan, M. Borisuk, J.E. Mayer, Jr., P.J. Del Nido, and C.W. Baird, Outcomes after mechanical aortic valve replacement in children and young adults with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019. 157(1): p. 329-340.
49. Saleeb, S.F., J.W. Newburger, T. Geva, C.W. Baird, K. Gauvreau, R.F. Padera, P.J. Del Nido, M.J. Borisuk, S.P. Sanders, and J.E. Mayer, Accelerated degeneration of a bovine pericardial bioprosthetic aortic valve in children and young adults. *Circulation*, 2014. 130(1): p. 51-60.
50. Karamlou, T., K. Jang, W.G. Williams, C.A. Caldarone, G.V. Arsdell, J.G. Coles, and B.W. McCrindle, Outcomes and Associated Risk Factors for Aortic Valve Replacement in 160 Children. *Circulation*, 2005. 112(22): p. 3462-3469.
51. Alsoufi, B., C. Manlhiot, B.W. McCrindle, C.C. Canver, A. Sallehuddin, S. Al-Oufi, M. Joufan, and Z. Al-Halees, Aortic and mitral valve replacement in children: is there any role for biologic and bioprosthetic substitutes? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009. 36(1): p. 84-90; discussion 90.
52. Binsalamah, Z.M., C. Ibarra, Z. Spigel, R. Zea-Vera, J. Zink, J.S. Heinle, and C.A. Caldarone, Primary Aortic Root Replacement Outcomes and Risk Factors in Pediatric Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2020. 110(1): p. 189-197.
53. Tudorache, I., A. Horke, S. Cebotari, S. Sarikouch, D. Boethig, T. Breyman, P. Beerbaum, H. Bertram, M. Westhoff-Bleck, K. Theodoridis, D. Bobylev, E. Cheptanaru, A. Ciubotaru, and A. Haverich, Decellularized aortic homografts for aortic valve and aorta ascendens replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016. 50(1): p. 89-97.

54. Ozaki, S., I. Kawase, H. Yamashita, S. Uchida, Y. Nozawa, T. Matsuyama, M. Takahashi, and S. Hagiwara, Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011. 12(4): p. 550-3.
55. Ozaki, S., Ozaki Procedure: 1,100 patients with up to 12 years of follow-up. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*, 2019. 27(4): p. 454.
56. Moroi, M.K., E.A. Bacha, and D.M. Kalfa, The Ross procedure in children: a systematic review. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 2021. 10(4): p. 420-432.
57. Simon, P., C. Aschauer, R. Moidl, M. Marx, F.P. Keznickl, E. Eigenbauer, E. Wolner, and G. Wollenek, Growth of the pulmonary autograft after the Ross operation in childhood. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001. 19(2): p. 118-21.
58. Sharabiani, M.T., D.M. Dorobantu, A.S. Mahani, M. Turner, A.J. Peter Tometzki, G.D. Angelini, A.J. Parry, M. Caputo, and S.C. Stoica, Aortic Valve Replacement and the Ross Operation in Children and Young Adults. *J Am Coll Cardiol*, 2016. 67(24): p. 2858-70.
59. Mazine, A., I. El-Hamamsy, and M. Ouzounian, The Ross procedure in adults: which patients, which disease? *Curr Opin Cardiol*, 2017. 32(6): p. 663-671.
60. Sievers, H.H., U. Stierle, M. Petersen, S. Klotz, D. Richardt, M. Diwok, and E.I. Charitos, Valve performance classification in 630 subcoronary Ross patients over 22 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018. 156(1): p. 79-86.e2.
61. Elkins, R.C., D.M. Thompson, M.M. Lane, C.C. Elkins, and M.D. Peyton, Ross operation: 16-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008. 136(3): p. 623-30, 630.e1-5.
62. Bansal, N., S.R. Kumar, C.J. Baker, R. Lemus, W.J. Wells, and V.A. Starnes, Age-Related Outcomes of the Ross Procedure Over 20 Years. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2015. 99(6): p. 2077-2085.

63. Aljassim, O., G. Svensson, S. Perrotta, A. Jeppsson, and O. Bech-Hanssen, Dilation of the pulmonary autograft and native aorta after the Ross procedure: a comprehensive echocardiographic study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011. 142(3): p. 634-40, 640.e1.
64. Charitos, E.I., J.J. Takkenberg, T. Hanke, A. Gorski, C. Botha, U. Franke, A. Dodge-Khatami, J. Hoerer, R. Lange, A. Moritz, K. Ferrari-Kuehne, R. Hetzer, M. Huebler, A.J. Bogers, U. Stierle, H.H. Sievers, and W. Hemmer, Reoperations on the pulmonary autograft and pulmonary homograft after the Ross procedure: An update on the German Dutch Ross Registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012. 144(4): p. 813-21; discussion 821-3.
65. Sievers, H.H., Ross procedure. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*, 2012. 4(2): p. 119-23.
66. Forcillo, J., M. Cikirikcioglu, N. Poirier, and I. El-Hamamsy, The Ross procedure: total root technique. *Multimed Man Cardiothorac Surg*, 2014. 2014.
67. Berdajs, D.A., M. Muradbegovic, D. Haselbach, R. Kofmehl, J. Steurer, E. Ferrari, U. Held, and L.K. von Segesser, Ross procedure: is the root replacement technique superior to the sub-coronary implantation technique? Long-term results. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2014. 46(6): p. 944-951.
68. Nelson, J.S., S.K. Pasquali, C.N. Pratt, S. Yu, J.E. Donohue, E. Locco, R.G. Ohye, E.L. Bove, and J.C. Hirsch-Romano, Long-Term Survival and Reintervention After the Ross Procedure Across the Pediatric Age Spectrum. *Ann Thorac Surg*, 2015. 99(6): p. 2086-94; discussion 2094-5.
69. Mokhles, M.M., D. Rizopoulos, E.R. Andrinopoulou, J.A. Bekkers, J.W. Roos-Hesselink, E. Lesaffre, A.J. Bogers, and J.J. Takkenberg, Autograft and pulmonary allograft performance in the second post-operative decade after the Ross procedure: insights from the Rotterdam Prospective Cohort Study. *Eur Heart J*, 2012. 33(17): p. 2213-24.

70. Sharifulin, R., A. Bogachev-Prokophiev, S. Zheleznev, I. Demin, A. Pivkin, A. Afanasyev, and A. Karaskov, Factors impacting long-term pulmonary autograft durability after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019. 157(1): p. 134-141.e3.
71. Charitos, E.I., U. Stierle, T. Hanke, C. Schmidtke, H.H. Sievers, and D. Richardt, Long-term results of 203 young and middle-aged patients with more than 10 years of follow-up after the original subcoronary Ross operation. *Ann Thorac Surg*, 2012. 93(2): p. 495-502.
72. Lo Rito, M., B. Davies, W.J. Brawn, T.J. Jones, N. Khan, J. Stickley, and D.J. Barron, Comparison of the Ross/Ross-Konno aortic root in children before and after the age of 18 months. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014. 46(3): p. 450-7; discussion 457.
73. Cavalcante, J.L., J.A.C. Lima, A. Redheuil, and M.H. Al-Mallah, Aortic Stiffness: Current Understanding and Future Directions. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011. 57(14): p. 1511-1522.
74. Ben-Shlomo, Y., M. Spears, C. Boustred, M. May, S.G. Anderson, E.J. Benjamin, P. Boutouyrie, J. Cameron, C.-H. Chen, J.K. Cruickshank, S.-J. Hwang, E.G. Lakatta, S. Laurent, J. Maldonado, G.F. Mitchell, S.S. Najjar, A.B. Newman, M. Ohishi, B. Pannier, T. Pereira, R.S. Vasan, T. Shokawa, K. Sutton-Tyrell, F. Verbeke, K.-L. Wang, D.J. Webb, T. Willum Hansen, S. Zoungas, C.M. McEniery, J.R. Cockcroft, and I.B. Wilkinson, Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction: An Individual Participant Meta-Analysis of Prospective Observational Data From 17,635 Subjects. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014. 63(7): p. 636-646.

75. Akins, C.W., D.C. Miller, M.I. Turina, N.T. Kouchoukos, E.H. Blackstone, G.L. Grunkemeier, J.J. Takkenberg, T.E. David, E.G. Butchart, D.H. Adams, D.M. Shahian, S. Hagl, J.E. Mayer, and B.W. Lytle, Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008. 135(4): p. 732-8.
76. Du BOIS, D. and E.F. Du BOIS, CLINICAL CALORIMETRY: TENTH PAPER A FORMULA TO ESTIMATE THE APPROXIMATE SURFACE AREA IF HEIGHT AND WEIGHT BE KNOWN. *Archives of Internal Medicine*, 1916. XVII(6_2): p. 863-871.
77. Jacobs, J.P., M.L. Jacobs, E.H. Austin, C. Mavroudis, S.K. Pasquali, F.G. Lacour-Gayet, C.I. Tchervenkov, H. Walters, E.A. Bacha, P.J.d. Nido, C.D. Fraser, J.W. Gaynor, J.C. Hirsch, D.L.S. Morales, K.K. Pourmoghadam, J.S. Tweddell, R.L. Prager, and J.E. Mayer, Quality Measures for Congenital and Pediatric Cardiac Surgery. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 2012. 3(1): p. 32-47.
78. Chacko, K.A., AHA Medical/Scientific Statement: 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation*, 1995. 92(7): p. 2003-5.
79. Baumgartner, H., J. Hung, J. Bermejo, J.B. Chambers, A. Evangelista, B.P. Griffin, B. Iung, C.M. Otto, P.A. Pellikka, and M. Quiñones, Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009. 22(1): p. 1-23; quiz 101-2.
80. Roman, M.J., R.B. Devereux, R. Kramer-Fox, and J. O'Loughlin, Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*, 1989. 64(8): p. 507-12.

81. Grotenhuis, H.B., F. Dallaire, I.M. Verpalen, M.J.E.v.d. Akker, L. Mertens, and M.K. Friedberg, Aortic Root Dilatation and Aortic-Related Complications in Children After Tetralogy of Fallot Repair. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2018. 11(12): p. e007611.
82. Pettersen, M.D., W. Du, M.E. Skeens, and R.A. Humes, Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008. 21(8): p. 922-34.
83. Gentles Thomas, L., K. French John, I. Zeng, F. Milsom Paget, A.K. Finucane, and J. Wilson Nigel, Normalized End-Systolic Volume and Pre-Load Reserve Predict Ventricular Dysfunction Following Surgery for Aortic Regurgitation Independent of Body Size. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2012. 5(6): p. 626-633.
84. Cantinotti, M., R. Giordano, M. Scalese, B. Murzi, N. Assanta, I. Spadoni, C. Maura, M. Marco, S. Molinaro, S. Kutty, and G. Iervasi, Nomograms for two-dimensional echocardiography derived valvular and arterial dimensions in Caucasian children. *J Cardiol*, 2017. 69(1): p. 208-215.
85. Lopez, L., S. Colan, M. Stylianou, S. Granger, F. Trachtenberg, P. Frommelt, G. Pearson, J. Camarda, J. Cnota, M. Cohen, A. Dragulescu, M. Frommelt, O. Garuba, T. Johnson, W. Lai, J. Mahgerefteh, R. Pignatelli, A. Prakash, R. Sachdeva, B. Soriano, J. Soslow, C. Spurney, S. Srivastava, C. Taylor, P. Thankavel, M. van der Velde, and L. Minich, Relationship of Echocardiographic Z Scores Adjusted for Body Surface Area to Age, Sex, Race, and Ethnicity: The Pediatric Heart Network Normal Echocardiogram Database. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017. 10(11).
86. van der Geest, R.J. and J.H. Reiber, Quantification in cardiac MRI. *J Magn Reson Imaging*, 1999. 10(5): p. 602-8.

87. van der Geest, R.J., R.A. Niezen, E.E. van der Wall, A. de Roos, and J.H. Reiber, Automated measurement of volume flow in the ascending aorta using MR velocity maps: evaluation of inter- and intraobserver variability in healthy volunteers. *J Comput Assist Tomogr*, 1998. 22(6): p. 904-11.
88. Ghorbani, N., V. Muthurangu, A. Khushnood, L. Goubergrits, S. Nordmeyer, J.F. Fernandes, C.-B. Lee, K. Runte, S. Roth, S. Schubert, S. Kelle, F. Berger, T. Kuehne, and M. Kelm, Impact of valve morphology, hypertension and age on aortic wall properties in patients with coarctation: a two-centre cross-sectional study. *BMJ Open*, 2020. 10(3): p. e034853.
89. Kelm, M., L. Goubergrits, J.F. Fernandes, L. Biocca, G. Pongiglione, V. Muthurangu, A. Khushnood, A. Secinaro, M. Chinali, S. Schubert, F. Berger, and T. Kuehne, MRI as a tool for non-invasive vascular profiling: a pilot study in patients with aortic coarctation. *Expert Rev Med Devices*, 2016. 13(1): p. 103-12.
90. Voges, I., M. Jerosch-Herold, J. Hedderich, E. Pardun, C. Hart, D.D. Gabbert, J.H. Hansen, C. Petko, H.H. Kramer, and C. Rickers, Normal values of aortic dimensions, distensibility, and pulse wave velocity in children and young adults: a cross-sectional study. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012. 14(1): p. 77.
91. Breuer, J., et al., S2k Leitlinien Pädiatrische Kardiologie: Aortenklappeninsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen. 2010: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V.
92. Michel-Behnke, I., et al., Kongenitale Aortenklappenstenose. 2020: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V.
93. Grotenhuis, H.B., J.J.M. Westenberg, J. Doornbos, L.J.M. Kroft, P.H. Schoof, M.G. Hazekamp, H.W. Vliegen, J. Ottenkamp, and A. de Roos, Aortic root dysfunctioning and its effect on left ventricular function in Ross procedure patients assessed with magnetic resonance imaging. *American Heart Journal*, 2006. 152(5): p. 975.e1-975.e8.

94. Constantine, G., K. Shan, S.D. Flamm, and M.U. Sivananthan, Role of MRI in clinical cardiology. *Lancet*, 2004. 363(9427): p. 2162-71.
95. Lenoir, M., A. Emmott, I. Bouhout, N. Poirier, M. Tusch, I. El-Hamamsy, and F.P. Mongeon, Autograft remodeling after the Ross procedure by cardiovascular magnetic resonance imaging: Aortic stenosis versus insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022. 163(2): p. 578-587.e1.
96. David, T.E., M. Ouzounian, C.M. David, M. Lafreniere-Roula, and C. Manliot, Late results of the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019. 157(1): p. 201-208.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Robin Stenzel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Änderungen der Dimensionen und der Eigenschaften der Aorta nach Ross-Operation bei Kindern und jungen Erwachsenen“/„Modification of the dimensions and characteristics of the aorta after Ross procedure in children and young adults“ 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) 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.“

Berlin, den 17.10.2023

Datum

Unterschrift

Curriculum vitae

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

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

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. Joachim Photiadis für die Übernahme der Erstbetreuung dieser Arbeit bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Dr. med. Peter Murin für die intensive Betreuung und wertvolle Unterstützung während des gesamten Entstehungsprozesses der Dissertation. Ich bedanke mich für die Bereitstellung der Arbeit und für die Hilfe bei der Strukturierung und Auswertung der Arbeit. Vielen Dank für die Möglichkeit im Rahmen der Projekte über die Ross-OP promovieren und wissenschaftliche Erfahrung sammeln zu können. Vielen Dank für den regen Austausch, Ihr Interesse und Ihre Geduld.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. med. Sarah Nordmeyer für die Übernahme der Co-Betreuung.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Raphael Seiler, der mich in der Erhebung und Auswertung der magnetresonanztomographischen Daten intensiv unterstützte. Er stand mir stets mit hilfreichen Anregungen und großem Interesse zur Seite.

Auch möchte ich meinen Dank an Herrn Dr. med. Marcus Kelm aussprechen, der mich mit konstruktiven Vorschlägen bei Hindernissen unterstützte.

Vielen Dank an alle Kolleg:innen aus dem „Deutschen Herzzentrum Berlin“/„Deutschen Herzzentrum der Charité“, die mir in freundlicher Atmosphäre den Alltag in der wissenschaftlichen Forschung nähergebracht haben.

Von ganzem Herzen gilt große Dankbarkeit meiner Familie und meinen Freund:innen. Ihr habt mir auf dem Weg zur Erlangung des Doktorarbeitsgrades und in meinem Studium bedingungslos den Rücken freigehalten und mich mit viel Vertrauen, Kraft und Geduld unterstützt.



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: Stenzel, Robin

Emailadresse: robin.stenzel@charite.de

Matrikelnummer: 223 675

PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. med. Joachim Photiadis

Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Chirurgie

Angeborener Herzfehler - Kinderchirurgie des DHZB

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 *Robin Stenzel* 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 1: 22.04.2021
- Termin 2: 27.10.2022
- Termin 3: 27.02.2023

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

- Auswahl geeigneter Teststatistiken
- Für die Visualisierung metrischer Daten Boxplots statt Balkendiagrammen verwenden

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:

Name des Beraters\ der Beraterin:

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

