

Aus der Sana Herzchirurgie Stuttgart  
Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen  
Abteilung Herzchirurgie

Langzeitergebnisse der ROSS-Operation in "full-root" Technik  
bei 795 Patienten

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Dingemann, Christoph Wilhelm

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Schlensak  
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Marholdt

Tag der Disputation: 11.11.2024

Für meine Familie

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	6
<b>Tabellenverzeichnis</b>	8
<b>1 Einleitung</b>	9
1.1 Entwicklung der Ross-Operation	9
1.2 Anatomie der Aorten- und Pulmonalklappe	12
1.2.1 Aortenwurzel und Aortenklappe	13
1.2.2 Pulmonalklappe	14
1.2.3 Aorta ascendens	14
1.3 Physiologie	15
1.4 Aortenklappenitien	16
1.4.1 Aortenklappenstenose	16
1.4.2 Aortenklappeninsuffizienz	20
1.4.3 Kombiniertes Vitium	22
1.5 Therapieformen	23
1.5.1 Arten des Klappenersatzes:	23
1.5.2 Chirurgische Verfahren vs. TAVI	23
1.5.3 Klappenarten	23
1.5.4 Patientenkollektiv Ross-Operation	26
1.6 Patientenindividuelle Therapiekonzepte	27
1.7 Ziel der Dissertation	29
<b>2 Material und Methode</b>	30
2.1 Patientenkollektiv	30
2.2 Operatives Vorgehen	35
2.2.1 OP-Technik	35
2.2.2 Intraoperative Daten	40

2.3	Erhebung der Follow-up Daten	42
2.4	Statistische Auswertung	42
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>43</b>
3.1	Frühe postoperative Daten	43
3.2	Langzeitergebnisse	45
3.3	Reoperationen	47
3.4	Risikofaktoren	55
3.4.1	Risikofaktoren für Reoperationen am Homograft / RV-PA-Konduit	55
3.4.2	Risikofaktoren für Reoperationen am Autograft	59
3.5	Überlebensrate	63
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>64</b>
4.1	Allgemeines:	64
4.1.1	Peak und mean Gradienten	66
4.1.2	NYHA	67
4.2	Re-Operation	67
4.2.1	Re-OP am Homograft / RV-PA-Konduit	68
4.2.2	Re-OP am Autograft	70
4.3	Überleben	72
4.4	Einschränkungen	73
4.5	Schlussfolgerung	73
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>75</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>76</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil</b>	<b>85</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b>	<b>86</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Arten der Ross-Operation nach Sievers (Sievers, 2012).....	11
Abb. 2:	Bikuspide Klappenmorphologien (Sievers and Schmidtke, 2007) mit freundlicher Genehmigung von Elsevier .....	19
Abb. 3:	Mit Hochnähten exponierte Aortenwurzel nach Taschenresektion .....	36
Abb. 4:	Inspektion der Pulmonalklappe.....	36
Abb. 5:	Präparation des Autografts.....	37
Abb. 6:	Präparation des septalen Astes.....	37
Abb. 7:	Eingestülpter und positionierter Autograft .....	38
Abb. 8:	Reinforcement mit Dacron.....	38
Abb. 9:	Anastomose der Koronararterien .....	39
Abb. 10:	Implantation des Homografts.....	39
Abb. 11:	Finaler OP-Situs mit durchgeführtem Ascendensersatz .....	39
Abb. 12:	Präoperative vs. direkt postoperative Gradienten .....	45
Abb. 13:	Postoperative Entwicklung der NYHA.....	46
Abb. 14:	Erste Reoperation an Autograft und Homograft / RV-PA-Konduit .....	50
Abb. 15:	Freiheit von Reoperation an Autograft und Homograft / RV-PA Konduit in Abhängigkeit von Voroperationen .....	51
Abb. 16:	Anzahl der Reoperationen am Autograft nach OP-Indikation im 1. postoperativen Jahr .....	52
Abb. 17:	Freiheit von Reoperation.....	53
Abb. 18:	Freiheit von Reoperation am Homograft / RV-PA-Konduit.....	53
Abb. 19:	Freiheit von Reoperation am Autograft .....	54
Abb. 20:	Freiheit von Reoperation nach OP-Indikation .....	55
Abb. 21:	Größe der implantierten Homografts .....	56
Abb. 22:	Freiheit von Reoperation am Homograft / RV-PA-Konduit nach Blutgruppenkompatibilität .....	57
Abb. 23:	Freiheit von Reoperation am Homograft / RV-PA-Konduit nach Implantationsverfahren .....	57
Abb. 24:	Freiheit von Reoperation am Homograft / RV-PA-Konduit nach Konservierungsart .....	58
Abb. 25:	Freiheit von Reoperation nach Art des RV-PA-Konduits .....	59

Abb. 26: Anzahl Erhalt und Ersatz Operationen am Autograft .....	60
Abb. 27: Einfluss eines Reinforcements auf die Freiheit von Reoperation .....	60
Abb. 28: Freiheit von Reoperation am Autograft nach Aortenklappenmorphologie .....	61
Abb. 29: Überleben nach Ross-Operation .....	63

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	OP Techniken der Ross-Operation.....	12
Tabelle 2:	Einstufung des Grades der Aortenklappenstenose .....	18
Tabelle 3:	Einteilung Insuffizienz .....	21
Tabelle 4:	Präoperative Daten .....	33
Tabelle 5:	Intraoperative Daten .....	41
Tabelle 6:	Frühe postoperative Daten .....	44
Tabelle 7:	Reoperationen an Autograft und Homograft / RV-PA-Konduit .....	48
Tabelle 8:	Hazard Ratio: Durchmesser Aortenklappenanus zu Autograft Reoperation .....	62
Tabelle 9:	Einfluss des AK-Anulus Durchmessers auf das Re-OP-Risiko der I- und K-Gruppe .....	63

# 1 Einleitung

## 1.1 Entwicklung der Ross-Operation

Eine schwere Erkrankungen der Aortenklappe schränkt unbehandelt die Lebenserwartung deutlich ein (Nkomo et al., 2006). Bei der Auswahl der entsprechenden Therapieverfahren ist insbesondere für junge und mittelalte Patienten eine lange Haltbarkeit und geringe Einschränkung der Lebensqualität wichtig (Nötzold et al., 2001). Reichen rekonstruktive OP-Verfahren nicht aus, wird ein Aortenklappenersatz notwendig.

Den ersten dokumentierten invasiven Eingriff an der Aortenklappe führte Russell Claude Brock (später Baron Brock of Wimbledon) 1947 durch, als sie mit einem durch die Arteria subclavia retrograd eingeführtem Kardioskop versuchten, eine Klappensprengung durchzuführen. Die Klappe war zwar sichtbar, jedoch konnte die Öffnung nicht zuverlässig bestimmt werden und der Versuch wurde abgebrochen (Smithy et al., 1948). Die erste künstliche Klappe implantierte Charles A. Hufnagel 1952. Hierbei handelte es sich um eine selbstkonstruierte Kugelprothese, welche in die Aorta descendens implantiert wurde (Hufnagel and Harvey, 1953). Ein Meilenstein für die Herzchirurgie war die Entwicklung der Herzlungenmaschine (HLM) durch John Heysham Gibbon, welche er seit 1934 entwickelte und zusammen mit IBM zur Einsatzfähigkeit am Menschen brachte. Sie wurde 1953 erstmals erfolgreich am Menschen eingesetzt und ermöglichte eine direkte Sicht auf die Klappen (Gibbon, 1954; Fraser, 2003 ).

Die erste Implantation einer mechanischen Kugelklappe in Aortenklappenposition gelang Harken 1960 (Harken et al., 1960; Harken et al., 1962).

Ebenfalls 1960 implantierte Lower im Tierversuch mit Hunden erstmals eine autologe Pulmonalklappe in die Aorta descendens. Die Mortalität war jedoch aufgrund häufig schwierig zu lokalisierender Nachblutungen und unzureichender Kompensation der Diameterunterschiede zwischen Aorta und Klappe sehr hoch (Lower et al., 1960). Der erste allogene Aortenklappenersatz (Melrose et al., 1955) wurde 1962 von Ross in subkoronarer Position implantiert (Ross, 1962). 1966 implantierte Pillsbury am Hund die autologe Pulmonalklappe in Aortenposition. Hier überlebten alle Hunde mehr als

einen Monat, jedoch entwickelten fast alle im Verlauf eine Klappenendokarditis (Pillsbury and Shumway, 1966). Ross berichtete im November 1967 im Lancet, den autologen Aortenklappenersatz (Melrose et al., 1955) als Erster an 12 Patienten durchgeführt zu haben, von denen nach einem Follow-up von 5 Monaten noch 10 lebten. Er achtete sorgfältig auf die Übereinstimmung der Diameter und legte den Homograft, welcher aortalen Ursprungs war, präoperativ in eine Penicillinlösung ein (Ross, 1967). Fortan konnte die Fehlerrate durch verschiedene Faktoren immer weiter verringert werden.

So machte beispielsweise die Weiterentwicklung der 1955 von Melrose entwickelten kardioplegischen Lösung einen für das Myokard immer schonenderen künstlichen Herzstillstand möglich. Heutzutage wird übergeordnet zwischen kristalloider Kardioplegie (z.B. nach Bretschneider) und Blutkardioplegie (z.B. nach Buckberg) unterschieden. Die verschiedenen Kardioplegiearten lassen sich zudem nach der Zusammensetzung, der Temperatur und der Applikationsrichtung unterteilen (Ali et al., 2018).

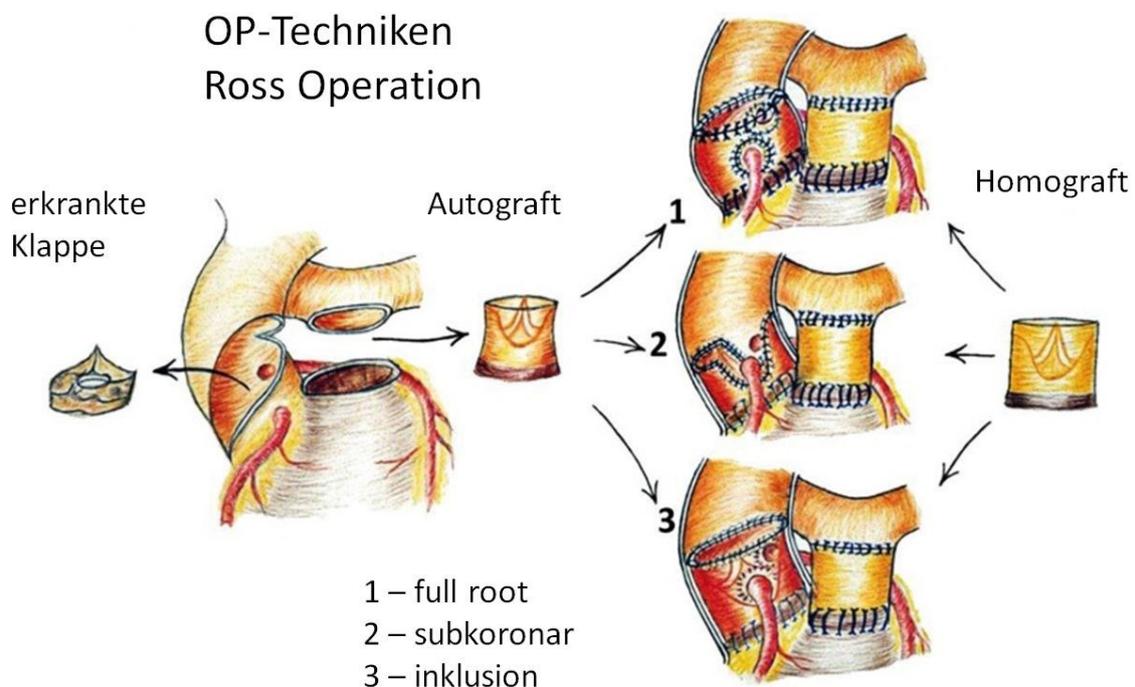
Die Operationstechnik wurde ebenfalls weiterentwickelt. In der primären Beschreibung schrieb Ross, dass er zunächst einen vertikalen Schnitt in der Aorta ascendens anlegte. Durch den vertikalen Schnitt trennte er die Aortenklappe und Kalzifikationen heraus. Hierbei ließ er nur sehr schmale Residuen der ehemaligen Kommissuren und Klappenbasis stehen. Nun legte er sechs Positionierungsnähte an der Klappenbasis und an den Kommissurenansätzen vor, bevor er zur Präparation der autologen Klappe schritt. Ross durchtrennte die Pulmonalarterie direkt oberhalb der Klappe und präparierte dann innerhalb der Pulmonalarterie direkt an der Pulmonalarterienwand entlang. Durch eine transversale Inzision im Übergang zum rechtsventrikulären Ausflusstrakt trennte er dann nur die innere Muskelschicht durch und präparierte zwischen den Muskelschichten entlang, bis er die Klappe so lösen konnte. (Ross, 1967)

Dann entfernte Ross mit einem bogenförmigen Schnitt die Sinus und kürzte die verbliebene Muskelschicht auf eine Breite von ca. 1 mm. Den Autograft implantierte er in der Technik von Barrat-Boyce, welche sich durch zwei fortlaufende Nähte auszeichnete, wobei die eine die anuläre Verbindung herstellte und eine zweite, bogenförmige die Verbindung der Positionierungsnähte entlang der Klappenbasis. Mit

dieser Technik hatte Ross bei der Implantation von Homografts in Aortenposition bei ca. 70 % der Patienten einen kompetenten Klappenschluss erreicht (Barratt-Boyes, 1965; Ross, 1967).

Bei den implantierten Homografts handelte es sich um Aortenklappen, welche oberhalb der Koronararterien abgetrennt waren. Nach der Entnahme am Körperspender wurden sie in einer Lösung aus Penicillin, Streptomycin und Nystatin eingelegt. Nach maximal 24 Stunden wurde die Lösung mit einer Kochsalzlösung abgewaschen und die Klappe in eine Glasampulle gegeben, welche mit CO<sub>2</sub> und Ethylenoxid befüllt wurde. Die Ampulle wurde schockgefrostet und erst zur OP wieder auf Raumtemperatur gebracht (Longmore et al., 1966). Die Abgänge der Koronararterien wurde per Naht verschlossen und der Homograft in der Position der Pulmonalklappe implantiert (Ross, 1967).

Die Operationstechnik wurde mittlerweile deutlich abgewandelt. Grundsätzlich lassen sich drei Implantationstechniken für den Autograft unterscheiden (Abbildung 1 und Tabelle 1).



**Abb. 1: Arten der Ross-Operation nach Sievers (Sievers, 2012)**

**Tabelle 1: OP Techniken der Ross-Operation**

full root	Ersatz der gesamten Aortenwurzel
subkoronar	Entfernung der Aortensinuswand im Bereich des nicht-koronartragenden Sinus, Implantation des Autografts in die originale Aortenwurzel unter Belassung der Koronararterien in situ.
inklusion	Implantation des Autografts in die originäre Aortenwurzel, Reimplantation der Koronararterien.

Die subkoronar Technik entspricht hierbei am ehesten der ursprünglichen Operationstechnik von Ross. Mittlerweile hat sich jedoch vor allem der full-root Ersatz etabliert. Diese Technik simplifiziert die Operation und vermindert Risiken einer frühen Regurgitation. Der Anwenderkreis konnte somit erweitert werden (Knott-Craig et al., 1994; Stelzer, 2011; Al Halees, 2021). Eine vierte, angewendete Technik ist eine Abwandlung der Inklusions-Technik, welche für Patienten mit ausgeprägter Anulusdilatation gedacht ist. Hierbei wird der gesamte Autograft vor der Implantation einem wrapping mittels Einnah in eine Dacron Prothese verstärkt (Skillington et al., 2013).

## **1.2 Anatomie der Aorten- und Pulmonalklappe**

Das menschliche Herz ist in zwei Hälften geteilt. Linker Vorhof und Ventrikel versorgen den Körperkreislauf, das Hochdrucksystem, mit sauerstoffreichem Blut. Rechter Vorhof und Ventrikel versorgen den Lungenkreislauf, das Niederdrucksystem, mit sauerstoffarmem Blut. Zwischen den Vorhöfen und den Ventrikeln befindet sich linksventrikulär die Mitralklappe und rechtsventrikulär die Trikuspidalklappe. Beide Klappen sind Segelklappen.

Der rechte Ventrikel wird vom Truncus pulmonalis durch die Valva trunci pulmonalis (Pulmonalklappe) getrennt. Der Übergang vom linken Ventrikel in die Aorta ascendens wird durch die Valva aortae (Aortenklappe) gekennzeichnet. Diese beiden Klappen sind

Taschenklappen. Sie bestehen meist aus drei halbmondförmigen Taschen (Valvulae semilunares), welche aus Endokardduplikaturen entstehen.(Loukas et al., 2014) Die Klappenbewegung findet nicht aktiv, sondern entlang des herrschenden Druckgradienten statt.

### 1.2.1 Aortenwurzel und Aortenklappe

Die Aortenwurzel, welche sich vom Klappenanulus bis zum sinutubulären Übergang (STJ) erstreckt, beinhaltet die Aortenklappe und ist so gestaltet, dass eine harmonische Klappenfunktion ermöglicht wird (El-Essawi et al., 2015). Sie bildet den Übergang vom linken Ventrikel in die Aorta ascendens. Der indexierte Durchmesser von Anulus ( $1,3 \pm 0,1 \text{ cm/m}^2$ ) und STJ ( $1,5 \pm 0,2 \text{ cm/m}^2$ ) ist Männern und Frauen gleich (Roman et al., 1989).

Die Aortenklappe ist eine Taschenklappe, welche während der Diastole den Rückfluss von Blut aus der Aorta ascendens in den linken Ventrikel verhindert. Eine physiologische Ventilfunktion ist nur durch das Zusammenspiel der Klappen mit dem gesamten aortalen Komplex möglich (Anderson, 2007).

Die Aortenklappe wird von drei halbmondförmigen Taschen (Valvae semilunares) gebildet, wobei jeweils eine rechts, eine links und eine posterior liegt. Die Taschen bestehen aus Endokardduplikaturen, welche weitestgehend gefäßfrei sind und aus dem direkten Blutstrom versorgt werden. Basal entspringen die Taschen in geschwungenem Verlauf an der Wand der Aortenwurzel aus dem linken Ventrikel, bis sie ihr distales Ende am sinutubulären Übergang finden und so den kronenförmigen Anulus bilden. Parallel zum Gefäß verlaufende, der Wand anhaftenden Taschenanteile werden Kommissur genannt. Proximal der Kommissuren bilden sich durch den halbmondförmigen Verlauf der Taschen die intervalvulären Trigona. Im weiteren Verlauf werden die Taschen bauchförmig und enden im freien Rand, welcher durch eine mittige Verdickung an jeder Tasche einen Nodus Arantii bildet. Der rechts und links vom Nodus liegende dünne Klappensaum heißt Lunula valvulae semilunaris (Anderson, 2007; Loukas et al., 2014).

An den Insertionsstellen der Taschen besitzt die Wand einen größeren Durchmesser als weiter distal, wodurch sich hinter jeder Tasche eine Ausbuchtung aufwirft (Sinus Valsalva). Der indexierte Durchmesser im Bereich der Sinus Valsalva unterscheidet sich bei Männern und Frauen geringfügig ( $\sigma 1,7 \pm 0,2 \text{ cm/m}^2$ ,  $\text{♀ } 1,8 \pm 0,2 \text{ cm/m}^2$ ), aber nicht signifikant (Roman et al., 1989). Aus dem rechts- bzw. linkskoronaren Sinus geht die jeweilige Herzkranzarterie ab, während aus dem akoronaren Sinus kein Gefäß abgeht.

### 1.2.2 Pulmonalklappe

Die Pulmonalklappe liegt anterolateral der Aortenklappe und verhindert eine Regurgitation aus dem Truncus pulmonalis in den rechten Ventrikel. Den Übergang zu der Pulmonalklappe in den Ventrikel bildet das Infundibulum des rechten Ventrikels.

Der Aufbau der Pulmonalklappe ist analog zum Aufbau der Aortenklappe. Sie besitzt ebenfalls in der Regel drei Taschen mit entsprechenden Kommissuren und Ausbuchtungen, den Sinus trunci pulmonales. Aus den Sinus gehen jedoch keine Koronargefäße ab. Zudem ist die Ausrichtung der Klappe gedreht, es findet sich eine rechte, eine linke und eine anteriore Tasche. Die Pulmonalklappe ist etwas weniger stabil als die Aortenklappe und somit empfindlicher gegen hohe Drücke (Jonas et al., 2016).

### 1.2.3 Aorta ascendens

Die Aorta ascendens ist der 5 - 6 cm lange, vollständig intraperikardial gelegene, senkrecht nach cranial verlaufende Anfangsteil der Aorta. Das Ostium aortae, welches den Anfang der Aorta markiert wird durch Aortenwurzel und -klappe gebildet. Cranial davon folgt der aus drei Sinus bestehende Bulbus aortae. Am Abgang des Truncus brachiocephalicus geht die Aorta ascendens in den Arcus aortae über. Der indexierte Durchmesser des proximalen Anteils der Aorta ascendens ist nicht signifikant vom Geschlecht abhängig ( $\sigma 1,5 \pm 0,2 \text{ cm/m}^2$ ,  $\text{♀ } 1,6 \pm 0,3 \text{ cm/m}^2$ ) (Roman et al., 1989), hängt aber maßgeblich vom Alter ab. Als Richtwert kann eine Größe von maximal 34 mm bei 20-Jährigen Patienten und 44 mm bei 80-Jährigen Patienten angenommen werden (Komutrattananont et al., 2019).

Histologisch zeigt die Aorta einen dreischichtigen Wandaufbau mit Intima, Media und Adventitia.

Die Intima ist die innere Schicht, welche die Aorta auskleidet. Sie ist die dünnste Schicht und besteht aus einschichtig angeordneten Endothelzellen. Subendothelial finden sich lockeres Bindegewebe und einigen Fibroblasten. Zudem sind einige myointimale Zellen zu finden, welche Lipide einlagern können und so eine altersabhängige Verdickung der Intima herbeiführen. Intima und Media werden über eine schmale elastische Schicht getrennt. Die Media ist die dickste Schicht. Sie enthält glatte Muskelzellen, welche eine Anpassung des Aortendurchmessers ermöglichen, Kollagen Typ I und III, sowie viele elastische Fasern, welche eine radiale Ausdehnung der Aortenwand zulassen. Dies ermöglicht die Windkesselfunktion der Aorta, welche die Druckamplitude des Blutstroms ausgleicht und so einen gleichmäßigeren Volumenstrom erzeugt. Die Adventitia ist die äußerste Schicht der Aorta. Sie besteht größtenteils aus Bindegewebe, es finden sich aber auch Barorezeptoren sowie Vasa vasorum zur Versorgung der tiefer liegenden Schichten (Komutrattananont et al., 2019).

### **1.3 Physiologie**

Die Herzaktion wird in die Systole und Diastole unterteilt. Die Systole beginnt mit der Anspannungsphase. Zu diesem Zeitpunkt sind alle Klappen geschlossen. Durch eine isovolumetrische Kontraktion des Myokards steigt der Druck bei einem Füllungsvolumen von 150 ml von 8 mmHg auf ca. 80 mmHg. Durch den Druckanstieg kommt es zu einer passiven Öffnung der Aorten- und Pulmonalklappe. In der folgenden Austreibungsphase erhöht sich der Druck im linken Ventrikel von 80 mm Hg auf 120 mmHg und das Schlagvolumen von ca 90 ml wird in Lungen- und Körperkreislauf ausgeworfen. Die zahlreichen elastischen Fasern innerhalb der Aortenwurzel führen zu einer Ausdehnung und kompensieren so die systolisch initial hohe Schubspannung. Diese Elastizität ermöglicht eine belastungsarme Klappenfunktion. Die Aortenwurzel hat somit einen maßgeblichen Einfluss auf die Funktion der Aortenklappe (Lansac et al., 2002). Zum Ende der Austreibungsphase sinkt der Ventrikeldruck unter den Druck der Aorta bzw. des Truncus pulmonalis, wodurch die Taschenklappen schließen.

Anschließend beginnt die Diastole mit der Entspannungsphase, bei der sich die Ventrikel isovolumetrisch entspannen. Der Druck im linken Ventrikel sinkt auf ca 10 mmHg ab. Die Aortenwurzel zieht sich wieder zusammen, wodurch nicht nur ein stetigerer Blutfluss im Körperkreislauf entsteht, sondern auch Blut in die Koronararterien eingebracht wird

Sobald der Ventrikeldruck den Druck innerhalb der Vorhöfe unterschreitet öffnen sich die Segelklappen und die Füllungsphase beginnt. In der Füllungsphase liegt der Druck im linken Ventrikel bei 8 mmHg. Die Ventilebene hebt sich und füllt so die Ventrikel. Unterstützend kontrahieren die Vorhöfe zum Ende der Diastole kurz. Danach übersteigt der Ventrikeldruck den Vorhofdruck, wodurch die Segelklappen schließen.

## **1.4 Aortenklappenvitien**

### **1.4.1 Aortenklappenstenose**

Eine Aortenklappenstenose ist eine pathologische Verengung der Aortenklappenöffnung, wodurch der Auswurf aus dem linken Ventrikel vermindert wird. Im europäischen und nordamerikanischen Raum ist sie das häufigste behandlungsbedürftige Vitium. Die Prävalenz ist auf Grund der am häufigsten im Alter auftretenden senilen kalzifizierenden Aortenklappenstenose altersabhängig und liegt für 65-74 Jahre alte Patienten bei 1,3 %, für über 75-Jährige bei 2,8 - 9 % (Nkomo et al., 2006; Eweborn et al., 2013; Lindman et al., 2016). Unbehandelt und vor allem bei symptomatischem Verlauf, endet sie im höhergradigen Stadium stets tödlich (Ross and Braunwald, 1968; Bates, 2011).

Anhand der anatomischen Lage gilt es zwischen supra- und subvalvulärer, valvulärer und subvalvulärer Stenose zu unterscheiden. Einzig die valvuläre Stenose stellt eine Einengung auf Klappenebene dar. Die beiden anderen Formen sind angeborene Anomalien und führen zu Engstellen der angrenzenden Strukturen. Bei der subvalvulären Form kommt es durch fibromuskuläres oder membranöses Gewebe zur Einengung des Ausflusstraktes (Uysal et al., 2013). Bei der supra- und subvalvulären Form liegt eine Elastin-assoziierte Arteriopathie vor, welcher etwa eine familiäre

Hypercholesterinämie (Prajapati and Agrawal, 2018) oder ein Williams-Beuren-Syndrom (Gilbert-Dussardier, 2006) zugrunde liegen kann.

Das Herz reagiert bei allen Formen der Aortenklappenstenose, zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutflusses und systemischen Blutdrucks im Körperkreislauf, mit erhöhter Kontraktionskraft. Die Flussgeschwindigkeit steigt dadurch im stenosierten Anteil. Linksventrikulär kommt es so zu einer erhöhten Nachlast, aus welcher eine konzentrische Linksherzhypertrophie, systolische und diastolische Dysfunktion, sowie eine myokardiale Fibrose resultieren (Grossman et al., 1975; Joseph et al., 2017).

Die Aortenklappenstenose verläuft lange Zeit asymptomatisch. Erst im fortgeschrittenen Stadium entwickelt sich die typische Symptomtrias aus Belastungsdyspnoe, Angina pectoris und Synkopen (Dweck et al., 2012).

Diagnostisch können eine Puls- und Blutdruckmessung wegweisend sein, bei der sich typischerweise eine verringerte Blutdruckamplitude und gegebenenfalls eine Hypotonie, sowie ein Pulsus tardus et parvus zeigen. Bei der Auskultation fällt ein spindelförmiges raues Systolikum auf, welches beidseitig in die Carotiden ausstrahlt. Bei begleitender Insuffizienz ist zudem ein früh-diastolisches Decrescendo zu hören. Im EKG sind Zeichen der Linksherzhypertrophie wie z.B. ein positiver Sokolow-Lyon-Index möglich. Die Echokardiographie stellt die bedeutendste Untersuchungsmethode und den Goldstandard zur definitiven Diagnosestellung und Klassifizierung der Aortenklappenstenose dar (Joseph et al., 2017).

Für die Diagnosestellung und Einordnung des Schweregrades wird eine Bestimmung der Klappenöffnungsfläche (planimetrisch oder rechnerisch nach Kontinuitätsgleichung), des Druckgradienten und der Flussgeschwindigkeit benötigt. Die valvuläre Aortenstenose kann in drei Schweregraden auftreten (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Einstufung des Grades der Aortenklappenstenose**

Schweregrad Aortenklappenstenose	Klappenöffnungsfläche (AÖF) in cm <sup>2</sup>	$\Delta p_{mean}$ (mmHg)	Peak Jet Velocity (m/s)
leichtgradig – I	$\geq 1,5 - 2$	$< 20$	$2,5 \leq 3,0$
mittelgradig – II	1,0-1,5	20-40	3,0-4,0
hochgradig – III	$< 1$	$> 40$	$> 4,0$

In Anlehnung an (Vahanian and Iung, 2012; Nishimura, 2014)

#### 1.4.1.1 Senile Aortenklappenstenose

Die senile (kalzifizierende) Aortenklappenstenose ist eine chronisch progredient verlaufende Form, welche in ihrem degenerativen Prozess der Atherosklerose ähnelt. Sie ist in Deutschland die häufigste Form und beginnt als Aortensklerose, welche zu einer Stenose voranschreiten kann.

Kalkhaltige Ablagerungen auf den Taschen führen in Kombination mit entzündlichen Prozessen zur progredienten Einengung der AÖF, sowie steigendem transvalvulärem Gradienten (Carabello and Paulus, 2009). Die Taschen werden zunehmend in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt, wodurch turbulente Strömungen entstehen, welche den Prozess nochmals verstärken. Betroffen sind vornehmlich Patienten höheren Lebensalters ( $> 65y$ ). Symptomatische Patienten haben eine 5-Jahres Sterblichkeit von 50 %. Präventiv können kardiovaskuläre Risikofaktoren reduziert werden. (Lindman et al., 2016; Akahori et al., 2018)

#### 1.4.1.2 Bikuspidale und unikuspidale Aortenklappe

Die bikuspidale Aortenklappe ist der häufigste klinisch relevante kongenitale Herzfehler, von welchem 1 - 2 % der Bevölkerung betroffen sind (Ward, 2000). Zudem kann eine familiäre Häufung beobachtet werden. An Stelle der physiologischen drei Taschenklappen liegen nur zwei Taschenklappen vor. Die Ätiologie ist nicht vollständig geklärt. Zum einen wird eine Mutation des NOTCH1 Gens (N1IC) diskutiert (Timmerman et al., 2004), welches bei der Bildung der Klappen die epithelial-mesenchymale Kommunikation beeinflusst (Barnett and Desgrosellier, 2003). Eine

andere Theorie bezieht sich auf eine fehlende Septierung des Ausflußtraktes oder unphysiologische Verschmelzung von zwei Endokardkissen (Fernandez et al., 2009).

Echokardiographisch ist häufig eine Raphe, als Fusionsstelle von zwei Klappen erkennbar. Sievers und Schmidtke klassifizierten die bikuspidale Klappe in drei Subtypen (Abbildung 2):

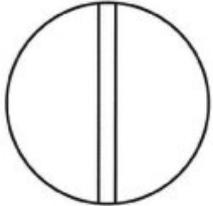
main category: number of raphes	0 raphe - Type 0		1 raphe - Type 1			2 raphes - Type 2
						
	21 (7)		269 (88)			14 (5)
1. subcategory: spatial position of cusps in Type 0 and raphes in Types 1 and 2	lat 13 (4) 	ap 7 (2) 	L - R 216 (71) 	R - N 45 (15) 	N - L 8 (3) 	L - R / R - N 14 (5) 
2. subcategory:						
V A L V U L A R	F U N C T I O N	I S B (I + S) No				
	6 (2)	1 (0.3)	79 (26)	22 (7)	3 (1)	6 (2)
	7 (2)	5 (2)	119 (39)	15 (5)	3 (1)	6 (2)
		1 (0.3)	15 (5)	7 (2)	2 (1)	2 (1)
			3 (1)	1 (0.3)		

Abb. 2: Bikuspidale Klappenmorphologien (Sievers and Schmidtke, 2007) mit freundlicher Genehmigung von Elsevier<sup>1</sup>

- Typ 0: Die „reine“ bikuspidale Klappe, zwei Taschen und zwei Kommissuren.
- Typ 1: Ursprünglich trikuspid angelegte Klappe mit einer Raphe.
- Typ 2: Ursprünglich trikuspid angelegte Klappe mit zwei Raphen.

Eine bikuspidale Klappenmorphologie Typ 2 wird auch unikuspidale Klappe genannt. Zusätzlich existieren seltene, andersartige Morphologien, welche keiner der genannten Gruppen klar zugeordnet werden können.

Durch die höhere Belastung der Taschen kann es zu degenerativen Verkalkungen kommen, welche im Mittel ca. 20 Jahre früher auftreten als bei einer physiologischen

<sup>1</sup> This table was published in J Thorac Cardiovasc Surg, Vol 133, Sievers, H. H. Schmidtke, C., „A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens“, Page 1226-33, Copyright Elsevier (2007).

Klappe. Patienten mit unikuspider Klappe werden jedoch meist schon im Kindesalter symptomatisch (Carabello and Paulus, 2009).

Klinisch relevante Komplikationen, wie eine Aortenklappenstenose, -insuffizienz, Aortendissektion, Koronararterienanomalien oder eine Endokarditis, erleiden ca. 30 % der Betroffenen, der Verlauf kann aber auch lebenslang asymptomatisch sein. (Braverman et al., 2005; Akahori et al., 2018)

#### 1.4.1.3 Erworbene (rheumatische) Aortenklappenstenose

Die rheumatische Aortenklappenstenose in Folge einer Infektion mit  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken ist in Industrieländern durch die Möglichkeit antibiotischer Behandlungen sehr selten geworden (Carabello and Paulus, 2009). In Entwicklungsländern ist das rheumatische Fieber die häufigste Ursache für Aortenklappenstenosen (Rajput and Zeltser, 2023). Auch durch autoimmune Reaktionen kann es zu einer Aortenklappenstenose kommen. Durch die entzündlichen Prozesse verschmelzen die Kommissuren, wodurch die KÖF verringert wird. Sekundär kommt es dann zur Verkalkung (Sliwa et al., 2010). Bei den meisten Patienten dieser Gruppe tritt das Krankheitsbild vor dem 18. Lebensjahr auf.

#### 1.4.2 Aortenklappeninsuffizienz

Die Aortenklappeninsuffizienz beschreibt eine Undichtigkeit der Aortenklappe während der Diastole, wodurch es zu einer Regurgitation kommt. In der Framingham-Studie wurde eine Prävalenz von 4,9 % ermittelt, 0,5 % hatten eine moderate oder schwerwiegendere Insuffizienz. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Die Insuffizienz der Aortenklappe ist das dritthäufigste Klappenvitium (Singh et al., 1999; Maurer, 2006). Sie kann chronisch oder akut auftreten.

In der körperlichen Untersuchung tritt typischerweise eine erhöhte Blutdruckamplitude sowie ein Pulsus celer et altus auf. Bei der Auskultation fällt ein Sofortdiastolikum , sowie gegebenenfalls ein Austin-Flint-Geräusch, auf. Liegt gleichzeitig eine relative Aortenklappenstense vor, kommt es zu einem spindelförmigen Systolikum. Die Basisdiagnostik umfasst ein EKG und Röntgen-Thorax, welches das Ausmaß der Hypertrophie mit einer Betonung der Aorta und einem ausladenden linken Ventrikel zeigen kann. Die Echokardiographie stellt den Goldstandard zur Diagnosestellung dar

(Zoghbi et al., 2003; Akinseye et al., 2018). Tabelle 3 zeigt relevante echokardiografische Befunde und ihre Bedeutung für die Einteilung in Insuffizienz-Schweregrade.

**Tabelle 3: Einteilung Insuffizienz**

	leicht - I	mittel - II	schwer - III
Zentraljet	< 25% LVOT	25 < 65% LVOT	≥ 65 % LVOT
Diastolischer Blutrückfluss in der Aorta descendens (cm/s)	< 10	10-20	≥ 20
Breite Vena contracta (mm)	< 3	3 < 6	≥ 6
Druckhalbwertzeit (ms)	> 500	200-500	< 200
LV Größe	normal	eventuell vergrößert	vergrößert
Rückflussvolumen (ml)	< 30	30 - 60	≥ 60

In Anlehnung an (Zoghbi et al., 2003; Lancellotti et al., 2013)

#### 1.4.2.1 Akute Aortenklappeninsuffizienz:

Die akute Aortenklappeninsuffizienz ist ein plötzlich auftretendes Krankheitsbild. Die Undichtigkeit kann durch endokarditisassoziierte Klappenrupturen, Anulusdilatationen im Rahmen einer Aortendissektion oder durch äußere Gewalteinwirkungen, iatrogen oder traumatisch, auftreten. Ein erhöhtes Risiko für Klappenrupturen liegt zudem bei Patienten mit uni-,bi- und quadrikuspiden Klappen, Marfan-Syndrom, Ehlers Danlos-Syndrom vor (Maurer, 2006; Seitelberger et al., 2019). Zudem kommen Prothesendysfunktionen als mögliche Ursache bei vorbehandelten Patienten hinzu.

Durch die Insuffizienz kommt es schlagartig zu einem Volumenanstieg im linken Ventrikel, an welchen dieser nicht adaptiert ist. Reicht zu diesem Zeitpunkt eine Erhöhung des Herzzeitvolumens durch eine reflektorische Tachykardie nicht aus, kommt es konsekutiv zum Rückstau in die Lunge mit Lungenödem. Die

linksventrikuläre Dekompensation kann zu einem kardiogenen Schock führen (Akinseye et al., 2018).

#### 1.4.2.2 Chronische Aortenklappeninsuffizienz

Eine chronische Aortenklappeninsuffizienz tritt schleichend ein. Als Ätiologie gelten degenerative Klappenveränderungen (29 %), pathologische Veränderungen an der Aortenwurzel (11 %), bikuspidale Klappen (10 %) und Endokarditiden (10 %). In 40 % der Fälle ist die Ätiologie aber ungeklärt (Varadarajan et al., 2013; Otto et al., 2021). Auch ein zu spät oder unbehandeltes rheumatisches Fieber kann zu einer Insuffizienz führen. Hier kommt es meist im Zuge der parallel entstehenden Endokarditis zu einer Verformung der Taschen, worauf hin diese nichtmehr adäquat schließen. Die degenerativen Veränderungen der Aortenwurzel können zudem im Zusammenhang mit dem Marfan-Syndrom oder dem Ehlers-Danlos-Syndrom auftreten (Takahashi, 1992; Maurer 2006; Seitelberger, 2019).

Durch die Regurgitation in den linken Ventrikel kommt es zu einer erhöhten Volumenbelastung mit konsekutiver exzentrischer Linksherzhypertrophie, wodurch die Ejektionsfraktion zunächst aufrecht erhalten werden kann. Die Hypertrophie führt jedoch zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf des Muskels bei gleichzeitig schlechterer Blutversorgung durch den gesenkten systemischen diastolischen Druck. Sobald die Sauerstoffversorgung nicht mehr suffizient ist, kommt es zu einer Verschlechterung der systolischen Funktion. Klinisch fallen die Patienten zunächst mit Dyspnoe und Orthopnoe auf. Auch pektangöse Beschwerden sind typisch (Akinseye et al., 2018).

#### 1.4.3 Kombiniertes Vitium

Patienten mit einem kombinierten Vitium entwickeln in der Regel zunächst eine Stenose. Durch die Verkalkungen der Aortenklappe entwickelt sich dann konsekutiv eine Insuffizienz als Begleiterscheinung. Für die Therapiewahl ist die Stenosekomponente wegweisend.

## 1.5 Therapieformen

### 1.5.1 Arten des Klappenersatzes:

Sollte eine Rekonstruktion der Aortenklappe keine Therapieoption darstellen, stehen verschiedene Arten von Klappenersatz zur Auswahl. Hier kann anhand des Materials, oder anhand des Vorgehens unterschieden werden.

### 1.5.2 Chirurgische Verfahren vs. TAVI

Bezüglich des operativen Vorgehens unterscheidet man chirurgische und kathetergestützte Interventionen.

2021 wurde in Deutschland in 16.818 Fällen die Aortenklappe mittels TAVI ersetzt. Dem gegenüber stehen 7.698 isolierte Implantationen der Aortenklappe im chirurgischen Verfahren. In 1.805 Fällen wurde die Aortenklappe in einem Kombinationseingriff ersetzt (Beckmann et al., 2022).

Wenngleich das Einsatzgebiet der TAVI in den letzten Jahren stark erweitert wurde, stellt der chirurgische Klappenersatz bei vielen komplexen klinischen und anatomischen Gegebenheiten weiterhin den Goldstandard dar. Junge Patienten und Patienten mit geringem Operationsrisiko sollten einen chirurgischen Aortenklappenersatz erhalten (Beckmann et al., 2022). Die Ross-Operation stellt hier eine einzigartige Chance für Patienten dar, welche sportlich ambitioniert sind, einen Kinderwunsch haben oder eine Kontraindikation für die ansonsten lebenslange Antikoagulation aufweisen (Oury et al., 1998; Thompson et al., 2023). Die amerikanische und die europäische Leitlinie sehen aufgrund der teils überschneidenden Indikationsbereiche den Einsatz einer multidisziplinären Evaluation der individuellen Fälle vor (Vahanian et al., 2022; Otto, 2021;).

### 1.5.3 Klappenarten

#### 1.5.3.1 Mechanische Klappe

Mechanische Aortenklappen bestehen meist aus Titan und Kunststoffen, wodurch der Schließmechanismus mitunter deutlich hörbar ist (Golczyk et al., 2010). Aufgrund der Thrombogenität des Prothesenmaterials ist eine lebenslange Antikoagulation

notwendig. Hier werden zumeist Cumarinderivate eingesetzt, wodurch jedoch das Blutungsrisiko steigt (Prasongsukarn et al., 2005; Baumann Kreuziger, 2018).

Neben der Antikoagulation führte eine Änderung der Konstruktionsart von Kugel- zu Kippscheibenklappen zu einer Verringerung der Thrombogenität des Klappenersatzes. Hier gilt die zweiflügelige Kippscheibenklappe als besonders vorteilhaft (Gopal et al., 2023), da eine geringfügige Insuffizienz die Auflagerung von thrombotischem Material auf der Klappenoberfläche verhindert. Dopplersonografisch wird dies als „washing jet“ beschrieben. (Lim et al., 2017). Im geöffneten Zustand stellen mechanische Klappen stets ein Strömungshindernis dar, woraus sich ein klappenspezifischer Gradient ergibt (Baumgartner et al., 2017).

Mechanische Herzklappen haben eine sehr hohe Lebensdauer und sind somit für junge Patienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko geeignet (Lund et al., 2000; Mohammadi and Bhullar, 2021; Vahanian et al., 2022).

### 1.5.3.2 Biologische Herzklappen

#### 1.5.3.2.1 Xenogen

Xenogene Herzklappen sind vorwiegend porcinem oder bovinem Ursprungs und werden an einem von einer Polyestermanschette umgebenen flexiblen Gerüst befestigt. Sie haben ähnliche Oberflächeneigenschaften wie eine natürliche Herzklappe und auch ähnliche Strömungseigenschaften. Ihre Gradienten entsprechen somit annähernd denen einer natürlichen Klappe. Eine Antikoagulation ist deswegen postoperativ nur für drei Monate notwendig. (Vahanian et al., 2022) Biologische Klappen haben ein zunehmend großes Einsatzspektrum und können sowohl für junge, als auch für ältere Patienten geeignet sein. Die ausgeprägtere Immunantwort auf biologische Klappen bei jungen Patienten schränken die Nutzungsdauer ein (Siddiqui et al., 2009). Zudem haben sie durch den natürlichen Verschleiß eine kürzere Haltbarkeit, als mechanische Klappen (El-Hamamsy et al., 2022). Sie bilden im Indikationsspektrum somit das Bindeglied zwischen mechanischem Klappenersatz und TAVI.

#### 1.5.3.3 Allogen / Homolog

Ein allogener Klappenersatz, auch homologer Klappenersatz genannt, ist eine von menschlichen Körperspendern entnommene Klappe (Homograft). Er wird besonders bei Patienten mit akuter Endokarditis und Beteiligung der Aortenwurzel eingesetzt (Nappi et al., 2020). Aber auch in der Kinderherzchirurgie findet er Anwendung. Die Langzeitstabilität ist jedoch jener autologer oder mechanischer Klappen unterlegen (Etnel et al., 2016). Die Notwendigkeit ausreichend Spenderklappen zu erhalten und diese zu lagern schränkt die Verfügbarkeit ein (Choudhary et al., 2020).

#### 1.5.3.4 Autolog

Ein autologer Klappenersatz findet mit einer vom Empfänger selbst entnommenen Klappe (Autograft) statt, welche an eine andere Position implantiert wird. Die Implantation eines autologen Klappenersatzes in Aortenposition wird als Ross-Operation bezeichnet. Die dann an der Spenderstelle fehlende Klappe wird in der Regel mit einem pulmonalen Homograft ersetzt (Stelzer, 2011).

Die Lebensqualitätsmerkmale verschiedener Ersatzformen treten durch immer voraussagbarere Ergebnisse zunehmend in den Vordergrund und es entwickelt sich ein Trend zu Gunsten biologischer Klappen (Brown et al., 2009). Im Vergleich zum mechanischen Klappenersatz, sowie klassischen biologischen Klappen zeigt sich nach der Ross-Operation eine bessere Lebensqualität der Patienten (Nötzold et al., 2001; El-Hamamsy et al., 2010; Gokalp et al., 2019). Im Vergleich zum homologen Klappenersatz zeigen sich zudem bei autologem Ersatz bessere Ergebnisse bezüglich Überleben und Reoperation (El-Hamamsy et al., 2022). Durch die hervorragenden Strömungseigenschaften kann auf eine Antikoagulation, mit all ihren Risiken, verzichtet werden (Ruel et al., 2005; Otto et al., 2021). Der Einsatz lebenden Gewebes ermöglicht eine selbstständige Anpassung an den erhöhten Druckgradienten, sowie eine geringere Gefahr von Endokarditiden. Ross-Patienten haben somit mittlerweile eine mit der Normalbevölkerung vergleichbare Lebenserwartung (Stelzer, 2011). Des Weiteren wächst die Klappe bei im Wachstum befindlichen Patienten mit, wodurch eine spätere Reoperation vermieden werden kann und der Einsatz auch bei Neugeborenen oder Kleinkindern sinnvoll sein kann (Elkins et al., 1994; Mookhoek, 2015).

Die Ross-Operation wurde 2021 in Deutschland 149-mal durchgeführt, wobei 25 Patienten unter 18 Jahre alt waren (Beckmann et al., 2022).

Wegen des Mangels an verfügbaren Homografts zur Implantation in Pulmonalposition, sowie der hohen Vorhaltungskosten, wurde versucht die Pulmonalklappe mittels Medtronic Freestyle<sup>®</sup>-Klappe zu ersetzen. Die initialen postoperativen Ergebnisse waren positiv (Novick et al., 2004). Die Langzeitergebnisse zeigten jedoch schlechtere Ergebnisse als der Ersatz mittels aortalem oder pulmonalem Homograft (Weimar et al., 2013; Van den Eynde et al., 2021).

#### 1.5.4 Patientenkollektiv Ross-Operation

Die Ross-Operation kann bei Patienten zwischen 11 und 50 Jahren durchgeführt werden, welche eine Kontraindikation zur oralen Antikoagulation besitzen. Zudem kann ein bestehender Kinderwunsch bei Frauen, oder ambitionierte sportliche Aktivität eine Indikation darstellen (Oury et al., 1998; Thompson et al., 2023). Das Wachstumspotential ermöglicht den Einsatz im pädiatrischen Bereich (Elkins et al., 1994). Mittlerweile stellen auch kardiale Voroperationen, wie etwa ein existierender biologischer Klappenersatz, keine Kontraindikation mehr für eine Ross-Operation dar (Joyce et al., 1995; Hawkins et al., 2023).

Es existiert zwar keine allgemeingültige Vorgabe, bis zu welchem Alter eine Ross-Operation durchgeführt werden kann. Sollte jedoch die zu erwartende Lebenserwartung des Patienten unter der Lebenserwartung einer biologischen Klappe liegen, ist die biologische Klappe zu bevorzugen (Melo et al., 1996).

Bei bestehender Dilatation des Aortenklappenannulus kann eine Ross-Operation abhängig vom Ausmaß der Dilatation kontraindiziert sein (David et al., 2014). Als allgemeingültige Kontraindikationen für eine Ross-Operation gelten, eine anatomisch oder strukturell ungeeignete Pulmonalklappe, verschiedene Bindegewebserkrankungen (z.B. Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom) oder eine schwere koronare Herzkrankheit (KHK). Zudem ist eine aktive Erkrankung des rheumatischen Formenkreises eine Kontraindikation. Die Patienten sollten sich außerdem in keinem reduzierten Allgemeinzustand befinden und eine gute linksventrikuläre Funktion vorweisen.

In der amerikanischen Leitlinie wird die Ross-Operation nur mit einer IIb Empfehlung („level of evidence“ C) genannt (Otto et al., 2021), die europäische Leitlinie nennt die Ross-Operation nur am Rande als alternative Behandlung für ausgewählte Patienten (Vahanian et al., 2022).

## **1.6 Patientenindividuelle Therapiekonzepte**

Bei asymptomatischen Vitien ist eine, dem Risiko angepasste, regelmäßige echokardiographische Kontrolle mit begleitender medikamentöser Einstellung entsprechend der Leitlinien notwendig (Ponikowski et al., 2016) Dies kann auch für Patienten gelten, die nach den geltenden Klassifikationen an einem hochgradigem Vitium leiden (Otto et al., 2021).

Sobald jedoch Zeichen einer linksventrikulären Funktionseinschränkung auftreten, welche mit einer schlechteren postoperativen Prognose einhergehen, oder wenn der Patient symptomatisch wird, ist eine Operation angezeigt. Hierbei sind Faktoren wie das Patientenalter, Lebensqualität und Lebenserwartung abzuwägen. Bei Patienten über 75 Jahren, oder jenen mit hohem Operationsrisiko, sollte eine TAVI präferiert werden. Bei Patienten unter 75 Jahren ist der chirurgische Klappenersatz zu präferieren, sollte eine Klappenrekonstruktion alleine nicht den gewünschten Effekt bringen (Baumgartner et al., 2017).

Für Patienten unter 50 Jahren empfehlen die Leitlinien derzeit eine mechanische Klappe, während bei Patienten über 65 Jahren ein biologischer Ersatz angeraten wird. In dem dazwischen liegenden Intervall empfiehlt die Leitlinie eine individuelle Abwägung des Operations- und Reoperations-Risikos sowie der Risiken einer Antikoagulation. Eine Ross-Operation sollte laut Leitlinien derzeit nur für Patienten in Betracht gezogen werden, welche unter 50 Jahre alt sind, einen biologischen Ersatz wünschen und eine entsprechende Anatomie aufweisen (Baumgartner et al., 2017; Otto, 2021).

Eine groß angelegte Metaanalyse von Yokoyama et al. verglich mechanischen Klappenersatz, biologischen Klappenersatz und die Ross-Operation und merkte an, dass die Ross-Operation jedoch in den Leitlinien mehr Beachtung finden sollte (Yokoyama et al., 2023).

Die Leitlinien fordern, dass der Eingriff sowie die vorausgehende Diagnostik und Beratung immer in einem multidisziplinären Zentrum erfolgen und die endgültige Entscheidung über die Art der Operation stets beim Patienten liegen sollte (Baumgartner et al., 2017; Otto, 2021). Geeignete Patienten über die Möglichkeit der Ross-Operation zu informieren ist somit dringend erforderlich (Yokoyama et al., 2023).

## **1.7 Ziel der Dissertation**

In dieser Dissertation sollen die frühen postoperativen und langfristigen Ergebnisse von 795 Patienten untersucht werden, welche sich aufgrund drei unterschiedlicher Indikationen einer Ross-Operation in full-root Technik unterzogen.

Es sollen Risikofaktoren herausgearbeitet werden, welche die Reoperationsrate am Homograft / RV-PA-Konduit und Autograft erhöhen oder verringern. Die Leistungsfähigkeit der Patienten soll über einen prä- und postoperativen Vergleich der max und mean Gradienten sowie der Einteilung in die NYHA Klassifikation erfolgen. Zudem soll die postoperative Lebenserwartung ermittelt werden. Schließlich sollen die gewonnenen Ergebnisse der untersuchten Ross-Population mit den Ergebnissen von alternativen Klappenersatzverfahren aus der Literatur diskutiert werden.

## 2 Material und Methode

### 2.1 Patientenkollektiv

Die untersuchten Ross-Operation wurden zwischen Februar 1995 und September 2020 in full-root Technik in der Sana Herzchirurgie Stuttgart durchgeführt. Die postoperative Datenerhebung erfolgte durch die Sana Herzchirurgie Stuttgart sowie in einigen Fällen durch niedergelassene Kardiologen. Insgesamt besteht das Patientenkollektiv aus 795 Patienten, wobei 74,4 % (n = 593) männlich und 25,6 % (n = 205) weiblich sind.

Im Folgenden wird zwischen den Operationsindikationen Stenose (S) Insuffizienz (I) und kombiniertes Vitium (K) unterschieden. Hier fällt zunächst auf, dass K mit 49,4% die häufigste OP Indikation ist, gefolgt von S (31,6 %) und I (19,0 %).

Das Durchschnittsalter der Patienten lag zum OP-Zeitpunkt bei  $42,8 \pm 13,8$  Jahren, wobei 5,9 % (n = 47) der Patienten unter 16 Jahre alt waren. Der jüngste operierte Patient war 15 Monate, der älteste 68 Jahre alt. Die Altersverteilung zeigte in der statistischen Untersuchung signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ). So waren Patienten der I-Gruppe mit  $36,9 \pm 14,0$  Jahren deutlich jünger als Patienten der S-Gruppe ( $48,3 \pm 10,5$  Jahre).

Geschlechtsspezifisch fällt auf, dass unter Berücksichtigung der studienspezifischen Geschlechterverteilung männliche Patienten häufiger wegen einer Insuffizienz und Frauen in der Tendenz häufiger auf Grund eine Stenose operiert wurden ( $p < 0,05$ ).

Auch bei der Verteilung der Klappenmorphologie ergaben sich innerhalb der Indikationsgruppen signifikante Unterschiede. Während die unikuspide Klappenmorphologie einen Anteil von 27,1 % aller K-Patienten ausmacht, sind es bei den I-Patienten 10,2 %. Eine bikuspide Klappenmorphologie zeigt sich in der I-Gruppe (51,0 %) und K-Gruppe (57,2 %) seltener als in der S-Gruppe (73,3 %). Eine trikuspidale Klappenmorphologie zeigte sich bei der S-Gruppe mit 38,8 %, während in der I-Gruppe nur ein Anteil von 11,9 % verzeichnet wurde ( $p < 0,05$ ).

Eine NYHA Klasse  $\geq$  III wurde bei 23,0 % (n = 182) festgestellt. Bei der S-Gruppe traf dies für 25,9 % (n=65) aller Patienten zu, während es bei der K-Gruppe mit 20 %

(n=81) signifikant weniger waren ( $p < 0,05$ ). Wie der  $\chi^2$ -Test bewies unterschied sich auch die Häufigkeit der präoperativ festgestellten Synkopen (S: 21,1 %, n = 53, I: 4,0 %, n = 6, K: 11,5 %, n = 45), arterieller Hypertonie (S: 35,5 %, n = 89, I: 27,8 %, n = 42, K: 24,4 %, n = 96), Diabetes (S: 4,4 %, n = 11, I: 0,7 %, n = 1, K: 2,3 %, n = 9), KHK (S: 12,4 %, n = 31, I: 1,3 %, n = 2, K: 5,9 %, n = 23), sowie ein vorausgegangenes rheumatisches Fieber (S: 0%, I: 4,6 %, n = 7, K: 0,3 %, n = 1) signifikant ( $p < 0,05$ ). Auch bezüglich dokumentierter Endokarditiden unterschieden sich die Indikationsgruppen signifikant ( $p < 0,05$ ). Dies gilt sowohl für die abgelaufene Endokarditis (S: 0 %, I: 4,6 %, n = 7, K: 0 %), als auch für die akute Endokarditis (S: 0,4 %, n = 1, I: 20,5 %, n = 31, K: 2,8 %, n = 11).

Kardiale Voroperationen wurde für 13,1 % (n = 104) der Patienten dokumentiert. Da einige dieser Patienten mehrfach voroperiert wurden (30,8 %, n = 32) ergab sich eine Gesamtzahl von 129 dokumentierten kardialen Voroperationen. In der S-Gruppe wurde mit 8,4 % (n = 21) die geringste Voroperationsquote dokumentiert. In der I-Gruppe war sie mit 16,6 % (n = 25) am höchsten. Gruppenübergreifend waren die Unterschiede nicht signifikant ( $p = 0,138$ ). Bei der Betrachtung der einzelnen Eingriffe und ihrer Verteilung unterhalb der Indikationsgruppen zeigten sich nur bei der VSD-OP und der AK-Rekonstruktion signifikante Unterschiede. In beiden Fällen war die I-Gruppe signifikant häufiger vertreten ( $p < 0,05$ ). Die meisten dokumentierten Operationen waren rekonstruktive Operationen (n = 105). Die häufigste Voroperation war die Aortenklappenkommissurotomie (n = 32), gefolgt von der Ballonvalvuloplastie (n = 29), welche jedoch bei einigen Patienten mehrfach durchgeführt wurde. Ein Ascendensersatz wurde sechsmal dokumentiert. Zudem wurde ein AKE 18-mal dokumentiert.

Die präoperativen Echodaten lagen nicht für das gesamte Patientenkollektiv vor. Die dokumentierten Daten zeigten aber signifikante Unterschiede bezüglich der präoperativen EF, des peak-Gradienten sowie des Durchmessers des Aortenklappenannulus ( $p < 0,05$ ). Diese Unterschiede waren, aufgrund der für die Eingruppierung in verschiedene Indikationsgruppen vorgesehenen Parameter, auch so zu erwarten.

Der Eingriff wurde in 782 Fällen (98,4 %) elektiv vorgenommen. Die I-Gruppe wurde signifikant häufiger notfallmäßig operiert, als die beiden anderen Gruppen ( $p < 0,05$ ). Diese und weitere Daten sind in Tabelle 4 zu finden.

**Tabelle 4: Präoperative Daten**

	n	Insgesamt	Stenose	Insuffizienz	Kombiniertes Vitium	p-Wert
OP- Indikation	795	795 (100%)	251 (31,6%)	151 (19,0%)	393 (49,4%)	
Alter bei OP		42,8 ± 13,8	48,3 ± 10,5	36,9 ± 14,0	41,5 ± 14,3	< 0,05 <sup>o</sup>
Anzahl < 16 Jahre		47 (5,9 %)	3 (1,2 %)	15 (9,9 %)	29 (7,4 %)	< 0,05 <sup>#</sup>
Geschlecht	795					
männlich		593 (74,4 %)	162 (64,5 %)	124 (82,1 %)	307 (78,1 %)	< 0,05 <sup>#</sup>
weiblich		202 (25,6 %)	89 (35,5 %)	27 (17,9 %)	86 (21,9 %)	< 0,05 <sup>#</sup>
Klappenmorphologie	778		243	147	388	
Unikuspide		156 (20,1 %)	36 (14,8 %)	15 (10,2 %)	105 (27,1 %)	< 0,05 <sup>#</sup>
Bikuspide		475 (61,1 %)	178 (73,3 %)	75 (51,0 %)	222 (57,2 %)	< 0,05 <sup>#</sup>
Trikuspide		147 (18,8 %)	29 (38,7 %)	57 (48,8 %)	61 (15,7 %)	< 0,05 <sup>#</sup>
Vorerkrankungen						
NYHA ≥ 3	793	182 (23,0 %)	65 (25,9 %)	36 (23,8 %)	81 (20,8 %)	< 0,05 <sup>o</sup>
Synkope	795	104 (13,2 %)	53 (21,1 %)	6 (4 %)	45 (11,5 %)	< 0,05 <sup>#</sup>
Arterielle Hypertonie	795	227 (28,6 %)	89 (35,5 %)	42 (27,8 %)	96 (24,4 %)	< 0,05 <sup>#</sup>
Diabetes	795	21 (2,6 %)	11 (4,4 %)	1 (0,7 %)	9 (2,3 %)	0,066 <sup>#</sup>
KHK	795	56 (7 %)	31 (12,4 %)	2 (1,3 %)	23 (5,9 %)	< 0,05 <sup>#</sup>
Sinusrhythmus	607	606 (99,8 %)	179 (100%)	130 (100%)	297 (99,8%)	0,595 <sup>#</sup>
AV-Block	795	1 (0,1 %)	0 (0 %)	1 (0,7 %)	0 (0 %)	0,118 <sup>#</sup>
Sick Sinus Syndrom	795	1 (0,1 %)	0 (0 %)	1 (0,7 %)	0 (0 %)	0,118 <sup>#</sup>
Ascendensaneurysma	795	46 (5,8 %)	19 (7,6 %)	5 (3,3 %)	22 (5,6 %)	0,203 <sup>#</sup>
Aortenektasie	795	19 (2,4 %)	8 (3,2 %)	0 (0 %)	11 (2,8 %)	0,097 <sup>#</sup>
Vorhofflimmern	795	1 (0,1 %)	1 (0,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0,338 <sup>#</sup>
Rheumatisches Fieber	795	7 (0,9 %)	0 (0 %)	7 (4,6 %)	1 (0,3 %)	< 0,05 <sup>#</sup>

Abgelaufene Endokarditis	795	7 (0,9 %)	0 (0 %)	7 (4,6 %)	0 (0 %)	< 0,05 #
Akute Nativ AK Endokarditis	795	43 (30,8 %)	1 (0,4 %)	31 (20,5 %)	11 (2,8 %)	< 0,05 #

#### Voroperationen

An Aortenklappe voroperierte Patienten	104 (13,1 %)	21 (8,4 %)	25 (16,6 %)	58 (14,8 %)	0,138 #
1x operiert	72 (69,2 %)	14 (33,3 %)	16 (64,0 %)	42 (72,4 %)	
2x operiert	27 (26,0 %)	7 (66,7 %)	7 (28,0 %)	13 (22,4 %)	
3x operiert	5 (4,8 %)	-	2 (8,0%)	3 (5,2 %)	

Aortenklappen-kommissurotomie	32 (4,0 %)	3 (1,2 %)	6 (4,1 %)	23 (5,9 %)	0,061 #
VSD	8 (1,0 %)	0 (0,0 %)	5 (3,4 %)	3 (0,8 %)	< 0,05 #
Isthmusstenose OP	14 (1,8 %)	4 (1,6 %)	1 (0,7 %)	9 (2,3 %)	0,694 #
AK Rekonstruktion	22 (2,8 %)	3 (1,2 %)	11 (7,6 %)	8 (2,0 %)	< 0,05 #
Ballonvalvuloplastie	29 (3,7 %)	4 (1,6 %)	6 (4,1 %)	19 (4,8 %)	0,507 #
Ascendensersatz	6 (0,8 %)	1 (0,4 %)	2 (1,4 %)	3 (0,8 %)	0,583 #
Biologischer AKE	8 (1,0 %)	6 (2,4 %)	1 (0,7 %)	2 (0,5 %)	0,165 #
Mechanischer AKE	10 (1,3 %)	3 (1,2 %)	3 (2,1 %)	4 (1,0 %)	0,658 #

#### Daten Echo präoperativ

EF Präoperativ	511	64,2 ± 11,3	65,3 ± 11,1	61,7 ± 10,4	65,6 ± 11,6	< 0,05 §
AK Peak Gradient (mmHg)	352	66,9 ± 27,1	74,7 ± 20,2	22,5 ± 16,5	66,2 ± 27,5	< 0,05 §
AK Mean Gradient (mmHg)	183	55,5 ± 16,0	55,6 ± 16,7		55,5 ± 15,5	0,92 °
Durchm. AK Anulus (mm)	569	25,6 ± 3,3	24,4 ± 2,7	27,4 ± 3,3	25,7 ± 3,4	< 0,05 §
Durchm. Ascendens (mm)	188	44,4 ± 7,5	43,6 ± 6,7	45,6 ± 6,9	44,7 ± 8,1	0,41 °
Elektiv	795	782 (98,4 %)	250 (99,6 %)	143 (94,7 %)	389 (98,9 %)	< 0,05 #
Notfall	795	13 (1,6 %)	1 (0,4 %)	8 (5,3 %)	4 (1,1 %)	< 0,05 #

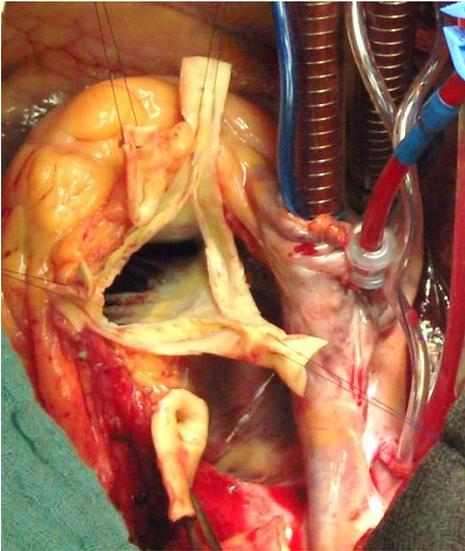
# = Chi<sup>2</sup>, ° = Kruskal-Wallis Test, § = Anova. Alle Werte sind mit n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung angegeben und gerundet.

## 2.2 Operatives Vorgehen

### 2.2.1 OP-Technik

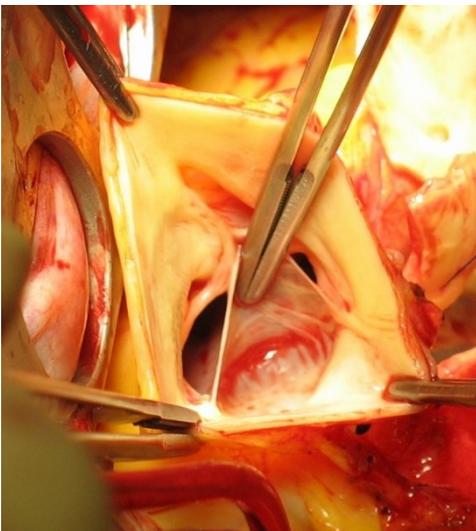
Zunächst wird in Intubationsnarkose sternotomiert und der Patient an die Herzlungenmaschine (HLM) angeschlossen. Nach der Freilegung wird die Aorta abgeklemmt und durchtrennt. Es folgt die Applikation einer kalten kardioplegischen Lösung nach Buckberg selektiv über die Koronarostien und um auch alle Myokardanteile sicher zu erreichen retrograd über den Koronarvenensinus. Diese Prozedur wird alle 20 Minuten wiederholt.

Die Aorta wird distal mobilisiert, wodurch ein späteres Aneinanderführen der Enden einfacher wird. Die Präparation der Aortenwurzel beginnt im Bereich der Kommissuren. Die Aortenwand wird im Bereich des akoronaren Sinus vom linken Vorhofdach getrennt und die Arteria pulmonalis wird freipräpariert. Nun kann die Aortenwurzel beurteilt werden und zweifelsfrei festgestellt werden, um welche Klappenkonstellation es sich handelt. Mit drei Hochnähten kann eine gute Exposition des OP-Situs erreicht werden, was das Heraustrennen der Aortenwurzel ermöglicht. Die Klappensegel werden mit einer Schere herauspräpariert, wobei darauf zu achten ist, dass keine Verkalkungen in den Ventrikel oder die Koronararterien fallen. Der Anulus soll hierbei erhalten bleiben. Residuelle Verkalkungen werden mit einer Luerzange sorgfältig entfernt, bevor der Anulusdurchmesser bestimmt und der Verlauf der Koronararterien mit einer Koronarsonde ermittelt wird (Abbildung 3).



**Abb. 3: Mit Hochnähten exponierte Aortenwurzel nach Taschenresektion**

Die Pulmonalarterie wird freipäpariert und der Pulmonalarterienstamm distal des sinutubulären Übergangs durchtrennt. Nun erfolgt die klinische Beurteilung der Pulmonalklappe. Diese muss trikuspide sein, beim Anspülen keine Insuffizienz aufweisen und möglichst keine Fenestration haben (Abbildung 4).



**Abb. 4: Inspektion der Pulmonalklappe**

Mit einer Kanüle wird dann unterhalb der Klappenebene eingestochen, um die Präparationsebene festzulegen. Die Klappe wird im Anschluss herauspräpariert. Im Bereich des Ramus interventricularis anterior wird tangentialer präpariert, um eine

Durchtrennung des septalen Astes sowie der linken Koronararterie zu vermeiden (Abbildungen 5 & 6).



**Abb. 5: Präparation des Autografts**



**Abb. 6: Präparation des septalen Astes**

Über die retrograde Einleitung von Blut können nun Blutungsstellen innerhalb des Pulmonalisbettes dargestellt werden, was eine adäquate Blutstillung durch Elektrokoagulation bei kleineren und Übernähen mit Prolene bei größeren Blutungsstellen ermöglicht. An dieser Stelle ist die herzseitige Vorbereitung zur Implantation des Homografts abgeschlossen, worauf die Vorbereitung des Autografts folgt. An diesem wird zunächst das Fett abpräpariert und eine akribische Inspektion vorgenommen. Der Autograft sollte kurz gehalten sein, um eine spätere Dilatation möglichst zu vermeiden. Schließlich werden Hilfsmarkierungen auf den Autograft angebracht, um eine richtige Positionierung zu ermöglichen.

Die Ostien der Koronararterien werden freipräpariert und in ausreichendem Maße mobilisiert, um ein problemloses Annähen an den Autograft zu ermöglichen. Bei einem dilatierten Aortenannulus kann zudem eine Raffung im Bereich des akoronaren Sinus vorgenommen werden, da der Aortenannulus tendenziell kleiner als der Autograft sein sollte. Der Autograft wird im Anschluss in den Ventrikel eingestülpt, mit Prolene eingnäht (Abbildung 7) und fakultativ mit einem außen liegenden Dacron Streifen als Reinforcement verstärkt (Abbildung 8), um spätere anuläre Dilatationen zu vermeiden (Charitos et al., 2009).



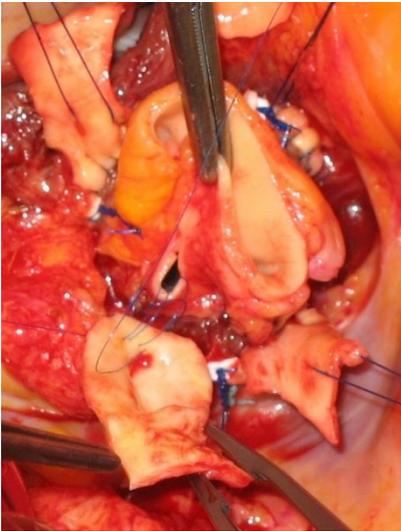
**Abb. 7: Eingestülpter und positionierter Autograft**



**Abb. 8: Reinforcement mit Dacron**

Fakultativ kann noch der überstehende Anteil der Aortenwand zur besseren Verstärkung mit angenäht werden. Bei Kindern ist noch immer eine Verstärkung mit Perikard indiziert, um die Wachstumsfähigkeit des Autografts zu erhalten. Wichtig ist, dass keine Klappenanteile eingnäht werden. Dann wird der Autograft ausgestülpt und mit 4-0 Prolene Hochnähten exponiert. Im distalen Anteil des Autografts werden Löcher eingeschnitten und die Koronararterien angenäht (Abbildung 9). Als nächstes wird das Homograft / RV-PA Konduit angepasst und zunächst proximal, dann distal eingnäht (Abbildung 10). Die Implantation des RV-PA Konduits erfolgt mit der linkskoronaren Tasche auf die linkskoronare Position der Arteria pulmonalis und der rechtskoronaren Tasche auf die anteriore A. pulmonalis. Diese Ausrichtung wird als anatomisch

bezeichnet. Bei einer antianatomischen Ausrichtung wird die Klappe um 90° im Uhrzeigersinn gedreht implantiert.

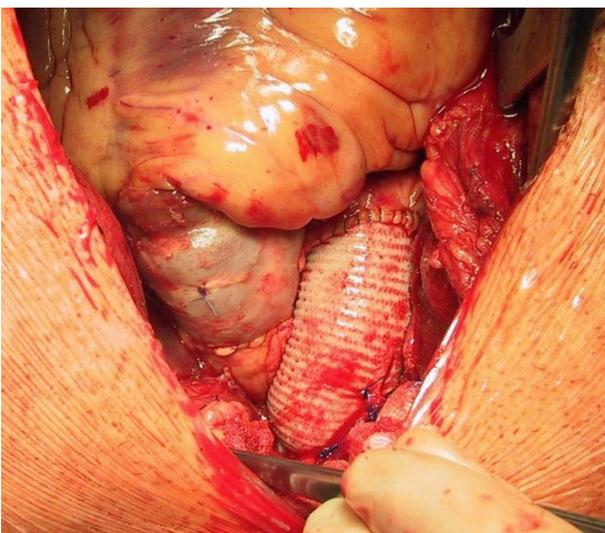


**Abb. 9: Anastomose der Koronararterien**



**Abb. 10: Implantation des Homografts**

Schließlich wird die endgültige Entscheidung getroffen, ob ein Ascendensersatz mit durchgeführt wird, oder nicht. Auch hier wird zunächst proximal, dann distal eingenäht (Abbildung 11).



**Abb. 11: Finaler OP-Situs mit durchgeführtem Ascendensersatz**

### 2.2.2 Intraoperative Daten

Während der Operation wurde bei 48,2 % (n = 383) der Patienten ein oder mehrere Begleiteingriffe durchgeführt. Die geringste Quote an Begleiteingriffen wurde bei der I-Gruppe vermerkt (29,1 %). Die höchste Quote hatte die S - Gruppe (55,4 %). Die Quoten der einzelnen Indikationsgruppen unterschieden sich signifikant ( $p < 0,05$ ). Die mit Abstand am häufigsten dokumentierten Begleiteingriffe sind der Aortenbogenersatz, welcher für 36,7 % (n = 292) aller Patienten vermerkt wurde, gefolgt vom Ascendenseratz, welcher für 36,4 % (n = 289) dokumentiert wurde. In beiden Fällen war die I-Gruppe signifikant seltener vertreten, als die K- und S-Gruppe ( $p < 0,05$ ).

Ein aortokoronarer Bypass und eine Ostiumplastik wurde signifikant häufiger in der S-Gruppe registriert ( $p < 0,05$ ).

Neben der geringeren Anzahl an Begleiteingriffen war zudem die Perfusions- und Klemmzeit in der I-Gruppe signifikant niedriger als in den anderen Gruppen ( $p < 0,05$ ). Die Perfusionszeit lag im Durchschnitt bei  $171 \pm 40$  Minuten, während die Klemmzeit bei  $137 \pm 26$  Minuten lag. In der I-Gruppe waren die Werte mit einer Perfusionszeit von  $159 \pm 31$  Minuten und einer Klemmzeit von  $130 \pm 24$  Minuten signifikant niedriger ( $p < 0,05$ ).

Eine Autograft Fenestration wurde bei 3,6 % der Patienten (n = 29) festgestellt. Bei 282 Patienten lag eine Kommissurenduplikatur vor. Der Ersatz der RV-PA-Konduits erfolgte in 731 Fällen (93,0 %) durch einen Homograft, von denen 720 pulmonalen Ursprungs waren. Der Anteil kryokonservierter Homografts lag bei 92,5% (n = 676). Eine Freestyle<sup>®</sup>-Prothese wurde in 64 Fällen auf Grund eines Engpasses an lieferbaren Homografts als RV-PA Konduit implantiert. Bei der Freestyle<sup>®</sup>-Prothese handelt es sich um eine stentless Aortenwurzel-Bioprothese (Medtronic Inc, Minneapolis, MN).

Eine anatomische Implantation des RV-PA-Konduits erfolgte in 41,4 % der Fälle (n = 326). In der I Gruppe wurde signifikant häufiger die antianatomische Implantation vorgenommen (80,8 %, n = 122,  $p < 0,05$ ). Keiner der 795 Patienten verstarb intraoperativ. Diese und weitere Daten sind in der Tabelle 5 aufgeführt.

**Tabelle 5: Intraoperative Daten**

	n	Insgesamt	Stenose	Insuffizienz	Kombiniertes Vitium	p-Wert
OP- Indikation	795		251 (31,6%)	151 (19,0%)	393 (49,4%)	
Begleiteingriffe	795					
0		412 (51,8 %)	112 (44,6 %)	107 (70,9 %)	193 (49,1 %)	< 0,05 #
1		295 (37,1 %)	113 (25,1 %)	31 (20,5 %)	151 (38,4 %)	< 0,05 #
≥ 2		88 (11,1 %)	26 (10,3 %)	13 (8,6 %)	49 (12,5 %)	< 0,05 #
Ascendensersatz	795	289 (36,4 %)	101 (40,2%)	26 (17,2 %)	162 (41,2 %)	< 0,05 #
Ascendens - rekonstruktion	795	63 (7,9 %)	12 (4,8 %)	13 (8,6 %)	38 (9,7%)	0,077 #
Aortenbogenersatz	795	292 (36,7 %)	88 (35,1%)	36 (23,8 %)	168 (42,7 %)	< 0,05 #
MK Rekonstruktion	795	10 (1,2 %)	4 (1,6 %)	2 (1,3 %)	4 (1,0 %)	0,812 #
Aortokoronarer Bypass	795	66 (8,3 %)	42 (16,7 %)	3 (2,0 %)	21 (5,3 %)	< 0,05 #
Ostium Plastik	795	41 (5,1%)	20 (8,0 %)	3 (2,0 %)	18 (4,6 %)	< 0,05 #
Perfusionszeit	790	171 ± 40	178 ± 47	159 ± 31	172 ± 37	< 0,05 §
Klemmzeit	789	137 ± 26	141 ± 27	130 ± 24	138 ± 24	< 0,05 §
<b>Autograft</b>						
Autograft Fenestration	795	29 (3,6 %)	7 (2,8 %)	4 (2,6 %)	18 (4,6 %)	0,381 #
Kommissuren - duplikatur	795	282 (18,7 %)	47 (53,6 %)	81 (35,5 %)	154 (39,2 %)	< 0,05 #
<b>RV-PA-Kondukt</b>						
Pulmonaler HG	795	720 (90,6 %)	227 (90,4 %)	142 (94,0 %)	351 (89,3 %)	0,239 #
Aortaler HG	795	11 (1,4 %)	3 (1,2 %)	2 (1,3 %)	6 (1,5 %)	0,938 #
Freestyle®	795	64 (8,1 %)	21 (8,4 %)	7 (4,6 %)	36 (9,2 %)	0,216

Kryokonservierung HG	731	676 (92,5 %)	211 (91,7 %)	128 (88,9 %)	337 (94,4 %)	0,094 #
Fenestration HG	731	77 (10,5 %)	20 (8,7 %)	11 (7,6 %)	46 (12,6 %)	0,122 #
Anatomische Implantation RV- PA-Konduit	795	326 (41,4 %)	130 (51,8 %)	29 (19,2 %)	170 (43,3 %)	< 0,05 #
Intraoperativer Tod	795	0 (0,0%)				

# =  $\chi^2$ , ° = Kruskal-Wallis Test, § = Anova. Alle Werte sind mit n (%) oder Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben und gerundet.

### 2.3 Erhebung der Follow-up Daten

Die postoperativen Kontrolluntersuchungen fanden entweder in der Sana Herzchirurgie Stuttgart oder bei niedergelassenen Kardiologen statt. Die Daten der niedergelassenen Kardiologen wurden im Rahmen dieser Studie angefordert und in die bestehende Datenbank eingepflegt. Die Daten wurden prospektiv gesammelt und dem deutschen Ross-Register zugeführt.

Das Ethikvotum für die Durchführung der Studie hat das Aktenzeichen 484/2020BO

### 2.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Excel 14.0 erfasst. Im Anschluss wurden die statistischen Berechnungen und Analysen mit IBM SPSS Statistics 27.0 durchgeführt.

Mit dem Kaplan Meier Verfahren erfolgte die Berechnung bezüglich der definierten Primärziele, welche mit dem Log-rank Test, teilweise auch unterhalb der Schichten, verglichen wurden. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  festgelegt. Jene Patienten, bei welchen das erörterte Ereignis bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nicht eingetreten war, wurden rechtszensiert.

Kategoriale Variablen wurden mittels  $\chi^2$ -Test verglichen, während ordinale Variablen mit dem Kruskal-Wallis-Test auf ihre Signifikanz überprüft wurden. Bei metrischen Variablen wurde zunächst eine graphische Auswertung bezüglich ihrer Normalverteilung vorgenommen. Bei jenen Endpunkten, für welche  $n < 200$  Patienteninformationen vorlagen, wurde zudem ein Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Normalverteilte Endpunkte wurden dann mit einer einfaktorischen Varianzanalyse

(ANOVA) ausgewertet, während die nicht normalverteilten einem Kruskal-Wallis Test unterzogen wurden. Mittels Cox-Regression und Hazard Ratio wurde zudem eine Risikoabschätzung einiger metrischer Variablen vorgenommen.

Einige der metrischen Variablen wurden zudem zur besseren Vergleichbarkeit in Boxplots dargestellt, wobei das Konfidenzintervall mit 95 % festgelegt wurde. Balken und Tortendiagramme wurden genutzt, um eine grafische Darstellung einiger Sachverhalte vorzunehmen.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Frühe postoperative Daten**

Die frühen postoperativen Daten betrachten die ersten 30 Tage postoperativ. Eine Reexploration musste bei 37 Patienten durchgeführt werden. Die Reexplorationsquote lag für die S- und I-Gruppe bei jeweils 6 % (S: n = 15, I: n = 9), während sie in der K-Gruppe mit 3,3 % (n = 13) niedriger lag.

Auf die I-Gruppe fielen die wenigsten frühen postoperativen Komplikationen. Innerhalb der ersten 30 Tage wurden drei Patienten der S-Gruppe passager dialysepflichtig, während in den anderen Indikationsgruppen kein Vorfall auftrat ( $p < 0,05$ ). Eine Endokarditis wurde für 8 Patienten (1,0%) dokumentiert. Zudem wurden 8 Todesfälle verzeichnet, von denen 6 auf ein Herzversagen und 2 auf ein Multiorganversagen zurückzuführen waren. Hierbei entfiel keiner der Vorfälle auf die I-Gruppe zwischen den Gruppen herrschte aber auch kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Überlebensrate nach 30 Tagen lag bei 99,0 %. Diese und weitere Daten sind in Tabelle 6 zu finden.

**Tabelle 6: Frühe postoperative Daten**

		Insgesamt	Stenose	Insuffizienz	Kombiniertes Vitium	p-Wert
OP- Indikation	795	795 (100%)	251 (31,6%)	151 (19,0%)	393 (49,4%)	
Reexploration	795	37 (4,7 %)	15 (6,0 %)	9 (6,0 %)	13 (3,3 %)	0,205 #
SM-implantation	795	7 (0,9 %)	3 (1,2 %)	1 (0,7 %)	3 (0,8 %)	0,807 #
Myokardinfarkt	795	11 (1,4 %)	4 (1,6 %)	2 (1,3 %)	5 (1,3 %)	0,941 #
Apoplex	795	0 (0,0 %)	- -	- -	- -	
Dialysepassager	795	3 (0,4 %)	3 (1,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	< 0,05 #
Endokarditis	795	8 (1,0 %)	2 (0,8 %)	0 (0,0 %)	6 (1,5 %)	0,257 #
MOV	795	2 (0,3 %)	2 (0,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,114 #
Herzversagen	795	6 (0,8 %)	4 (1,6 %)	0 (0,0 %)	2 (0,5 %)	0,148 #
30 Tage Mortalität	795	8 (1,0 %)	4 (1,6 %)	0 (0,0 %)	4 (1,0 %)	0,095 #

# = Chi<sup>2</sup>

Die peak- und mean-Gradienten wurden unmittelbar vor und nach der Operation erhoben. Generell lässt sich aus der Grafik entnehmen, dass die S- und K- Gruppen wie zu erwarten präoperativ deutlich höhere Gradienten aufwiesen, als die I-Gruppe. Gruppenübergreifend lag der peak-Gradient präoperativ bei  $66,8 \pm 27,1$  mmHg und konnte durch die Ross-Operation auf  $8,0 \pm 3,5$  mmHg gesenkt werden. Der mean-Gradient wurde durch den Eingriff von  $55,5 \pm 15,9$  mmHg auf  $4,6 \pm 2,1$  mmHg gesenkt (Abbildung. 12).

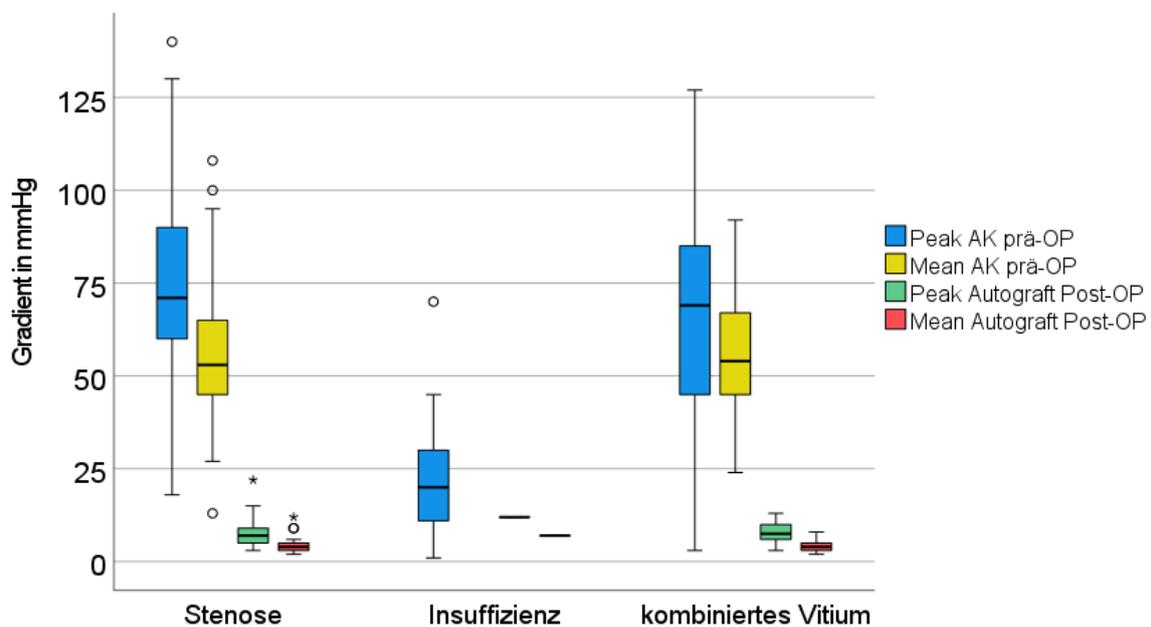
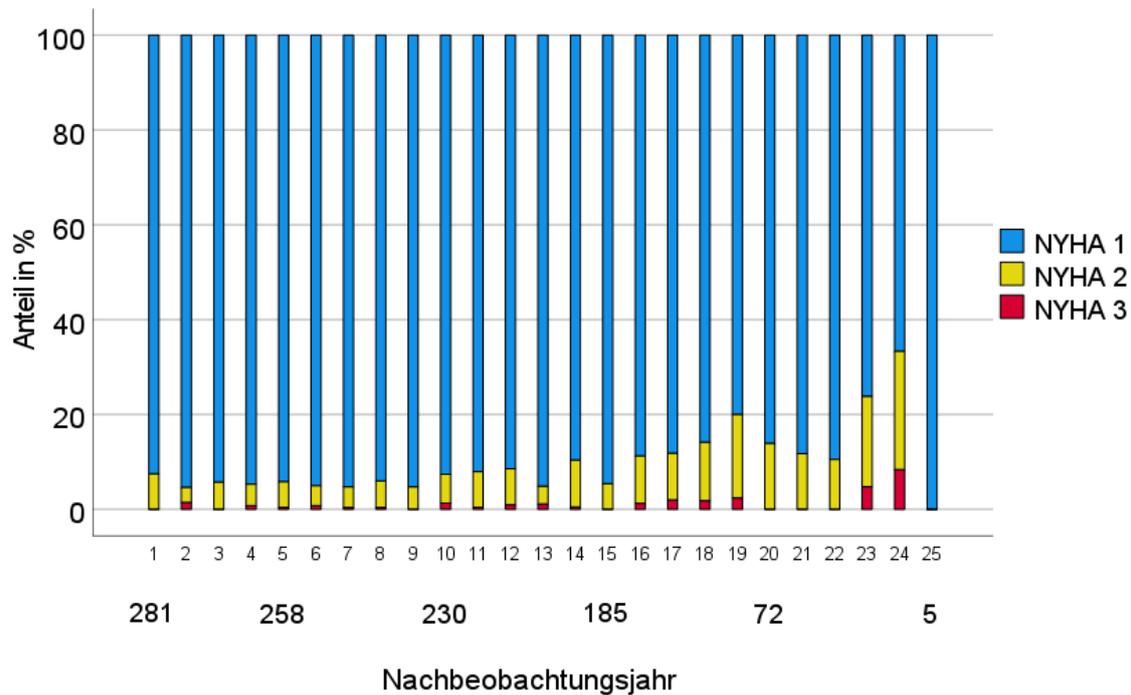


Abb. 12: Präoperative vs. direkt postoperative Gradienten

### 3.2 Langzeitergebnisse

Über die gesamte Nachbeobachtungszeit wurden 4642 Follow-up Untersuchungen durchgeführt. Das Follow-up wurde zwischen 0,1 und 24,99 Jahre postoperativ fortgeführt, wobei der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum bei  $12,03 \pm 6,42$  Jahren lag. Die gesamte Beobachtungszeit lag bei 8.818,5 Patientenjahren. Innerhalb der Beobachtungszeit verstarben 56 Patienten, von denen 32 eine kardiale, 21 eine nicht kardiale und 3 eine unbekanntete Todesursache hatten.



**Abb. 13: Postoperative Entwicklung der NYHA**

Abbildung 13 zeigt auf, wie sich über den Nachbeobachtungszeitraum die Belastbarkeit der Patienten entwickelt hat. Zur Darstellung wurde das NYHA System herangezogen. Auf Grund unregelmäßiger Teilnahmen der Patienten am Nachuntersuchungsprogramm wurden jeweils nur ein Teil der Patienten im entsprechenden Jahr nachuntersucht. Es zeigt sich eine im Vergleich zur Ausgangssituation (siehe Tabelle 4) stark verbesserte Belastbarkeit. Die meisten Patienten wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum in die NYHA 1 eingestuft. Bis zum 20. Follow-up Jahr traf dies stets für mehr als 80 % der Patienten zu.

Über die Zeit fiel die Belastbarkeit etwas ab, bei den durchgeführten 4642 Follow-ups wurde 31 Mal eine NYHA 3 vermerkt. Dies betraf 27 Patienten. Bei zwei dieser Patienten wurde danach eine Ross-bezogene Reoperation durchgeführt. Gründe für eine Einstufung in eine NYHA 3 können neben einer erneuten Aortenklappenproblematik auch andere Komorbiditäten, welche in unserer Untersuchung nicht explizit aufgenommen wurden, oder altersbedingte Leistungseinbußen sein.

### 3.3 Reoperationen

Insgesamt wurden 132 Ross bezogene Reoperationen in dem Patientenkollektiv notwendig. Diese Eingriffe betrafen 112 Patienten (14,1 %). Von ihnen wurde 56 nur am Autograft, 33 nur am Homograft / RV-PA-Konduit und 23 sowohl an Autograft, als auch an Homograft / RV-PA-Konduit reoperiert. Die verschiedenen Indikationsgruppen unterscheiden sich signifikant in ihrer Reoperationsquote (S = 7,2%, I = 26,5 %, K = 13,5 %,  $p < 0,05$ ).

16 Patienten mussten mehr als einmal nachoperiert werden zehn von ihnen am Autograft und 6 am Homograft / RV-PA-Konduit.

Die Indikation für die Reoperation am Autograft war bei 3 Patienten eine Klappenfehlfunktion. In den anderen Fällen war eine Stenose, Insuffizienz oder ein kombiniertes Vitium ausschlaggebend. Es zeigt sich aber, dass die Reoperationsindikation in den meisten Fällen die gleiche wie die ursprüngliche Operationsindikation darstellte ( $p < 0,05$ ). Von allen am Autograft reoperierten Patienten wurde bei 56,4 % zunächst eine Rekonstruktion durchgeführt. Insbesondere bei der I-Gruppe wurde häufig zunächst eine rekonstruktive Reoperation durchgeführt ( $p < 0,05$ ). In der Gesamtheit erhielten 53,8% der reoperierten Patienten schließlich einen neuen Aortenklappenersatz. Dieser wurde in den meisten Fällen mit einem biologischen Klappenersatz durchgeführt.

Bezüglich des Homograft / RV-PA-Konduits ergaben sich zwischen den Indikationsgruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Reoperationsquote ( $p = 0,118$ ). Jedoch war auch hier die Reoperationsindikation meist die Gleiche wie die ursprüngliche Operationsindikation ( $p < 0,05$ ).

Das Homograft / RV-PA-Konduit wurde nur bei zwei Patienten rekonstruiert. Die anderen 56 Patienten erhielten einen Klappenersatz, welcher in 74,1 % mit einem neuen Homograft durchgeführt wurde. Diese und weitere Daten sind in Tabelle 7 aufgelistet.

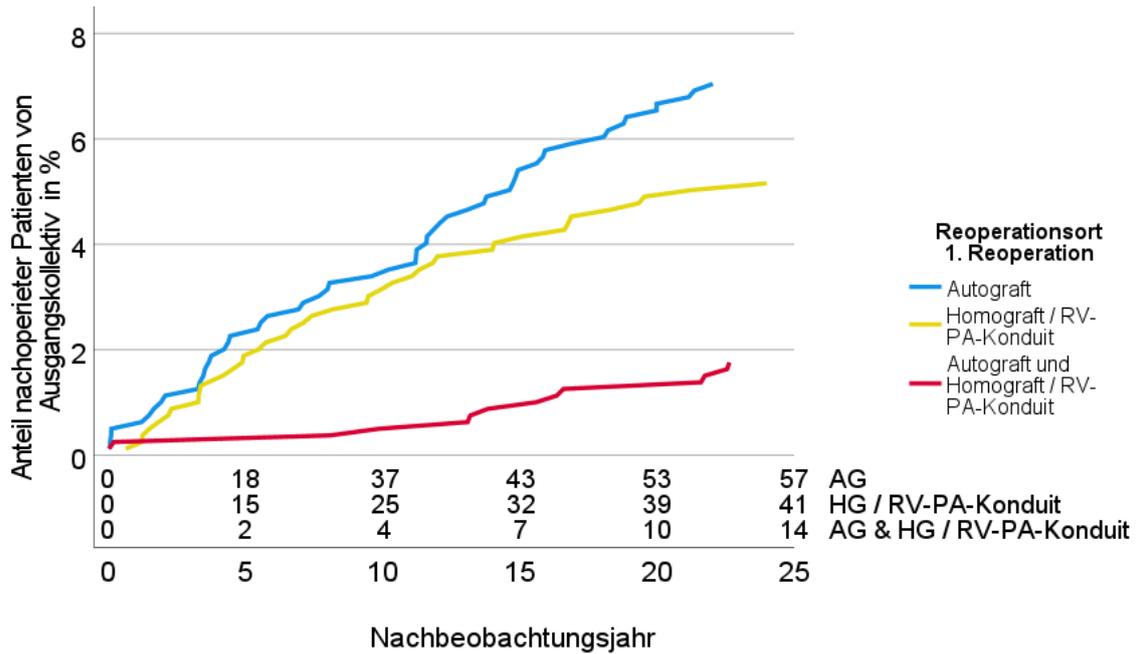
**Tabelle 7: Reoperationen an Autograft und Homograft / RV-PA-Konduit**

	n	Insgesamt	Stenose	Insuffizienz	Kombiniertes Vitium	p-Wert	
OP- Indikation	795	795 (100%)	251 (31,6%)	151 (19,0%)	393 (49,4%)		
Anzahl reoperierter Patienten gesamt		112 (14,1 %)	18 (7,2 %)	41 (26,5 %)	53 (13,5 %)	< 0,05	#
<b>Anzahl reoperierter Patienten</b>							
Autograft	795	56 (7,0 %)	7 (2,8 %)	27 (17,9 %)	22 (5,6 %)	< 0,05	#
RV-PA-Konduit	795	33 (4,2 %)	10 (4,0 %)	8 (5,3 %)	15 (3,8 %)	< 0,05	#
Autograft und RV-PA-Konduit	795	23 (2,9 %)	1 (0,4 %)	6 (4,0 %)	16 (4,1 %)	< 0,05	#
<b>Patienten mit Autograft Reoperationen</b>							
	795	79 (10,0 %)	8 (3,2 %)	33 (21,9 %)	38 (9,7 %)	p < 0,05	#
1 x		69 (87,3 %)	8 (3,2 %)	27 (17,9 %)	34 (8,7 %)		
> 1x		10 (12,7 %)	0 (0,0 %)	6 (4,0 %)	4 (1,0 %)		
<b>Reoperationsindikation</b>							
Stenose	76	11 (14,4 %)	6 (2,4 %)	1 (0,7 %)	6 (1,5 %)	p < 0,05	#
Insuffizienz	76	43 (56,6 %)	2 (0,8 %)	30 (19,9 %)	11 (2,8 %)	p < 0,05	#
Kombiniertes Vitium	76	22 (28,9 %)	0 (0,0 %)	2 (1,3 %)	20 (5,1 %)	p < 0,05	#
<b>Rekonstruktionen</b>							
David	78	35 (44,9 %)	1 (0,4 %)	20 (13,2 %)	14 (3,6 %)	p < 0,05	#
Andere Rekonstruktionen	78	9 (11,5 %)	1 (0,4 %)	1 (0,7 %)	7 (1,8 %)	p = 0,115	#
Ersatz	78	42 (53,8 %)	6 (2,4 %)	17 (11,3 %)	19 (4,8 %)	p = 0,287	
Freestyle®	78	12 (15,4 %)	3 (1,2 %)	3 (2,0 %)	6 (1,5 %)	p = 0,133	#
Bio AKE	78	23 (29,5 %)	3 (1,2 %)	12 (7,9 %)	8 (2,0 %)	p = 0,350	#

Mechanischer AKE	78	2 (2,6 %)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (0,3 %)	p = 0,886	#
Intuity	78	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	p = 0,570	#
Homograft aortal transapikaler AKE	78	3 (3,8 %)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)	2 (0,5 %)	p = 0,732	#
Autograft Endokarditis	795	11 (1,4 %)	1 (0,4 %)	2 (1,3 %)	8 (2,0 %)	p = 0,173	#

Patienten mit Homograft RV-PA-Konduit Reoperation	795	56 (7,0 %)	11 (4,4 %)	14 (9,3 %)	31 (7,9 %)	p = 0,118	#
1x		50 (6,3 %)	11 (4,4 %)	11 (7,3 %)	28 (7,1 %)		
> 1x		6 (0,7 %)	0 (0,0 %)	3 (2,0 %)	3 (0,8 %)		
Reoperationsindikation							
Stenose	54	16 (29,6 %)	9 (3,6 %)	1 (0,7 %)	6 (1,5 %)	p < 0,05	#
Insuffizienz	54	17 (31,5 %)	0 (0,0 %)	12 (7,9 %)	5 (1,3 %)	p < 0,05	#
Kombiniertes Vitium	54	21 (38,9 %)	1 (0,4 %)	1 (0,7 %)	21 (5,3 %)	p < 0,05	#
RV-PA-Konduit Rekonstruktion	58	2 (3,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,5 %)	p = 0,368	#
RV-PA-Konduit Ersatz	58	56 (96,6 %)	11 (4,4 %)	16 (10,6 %)	29 (7,4 %)	p < 0,05	#
Pulmonaler Homograft	58	43 (74,1 %)	7 (2,8 %)	13 (8,6 %)	23 (5,9 %)	p = 0,851	#
Freestyle® Pulmonal	58	2 (3,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,5 %)	p = 0,380	#
Transkatheter (Melody)	58	6 (10,3 %)	1 (0,4 %)	3 (2,0 %)	2 (0,5 %)	p = 0,488	#
RVOT elan	58	5 (8,6 %)	3 (1,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,5 %)	p < 0,05	#
RV-PA-Konduit Endokarditis	795	5 (0,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	5 (1,3 %)	p = 0,110	#

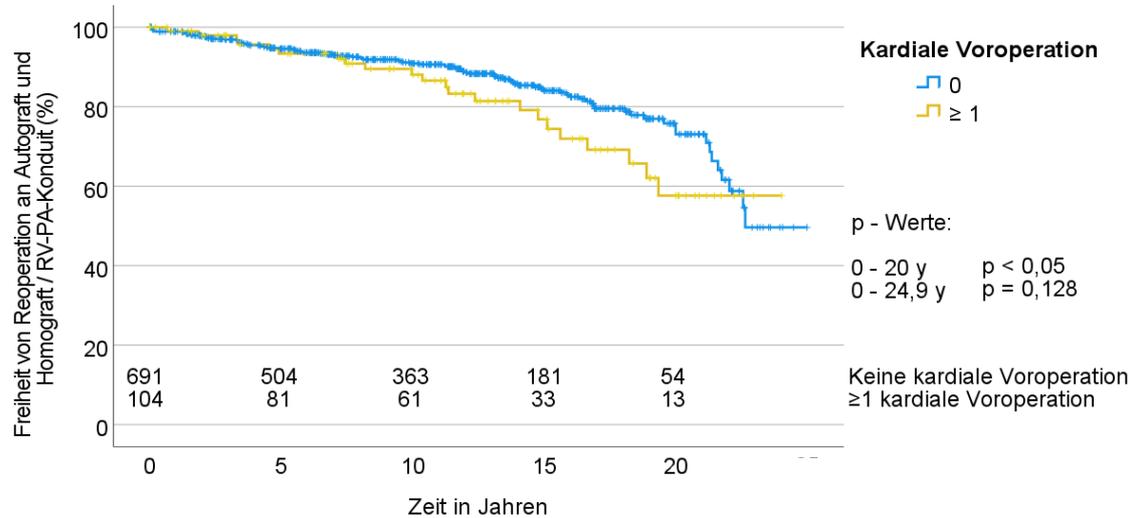
Die Werte in der Tabelle sind gerundet. Teils lagen nicht für alle Patienten vollständige Daten vor.



**Abb. 14: Erste Reoperation an Autograft und Homograft / RV-PA-Konduit**

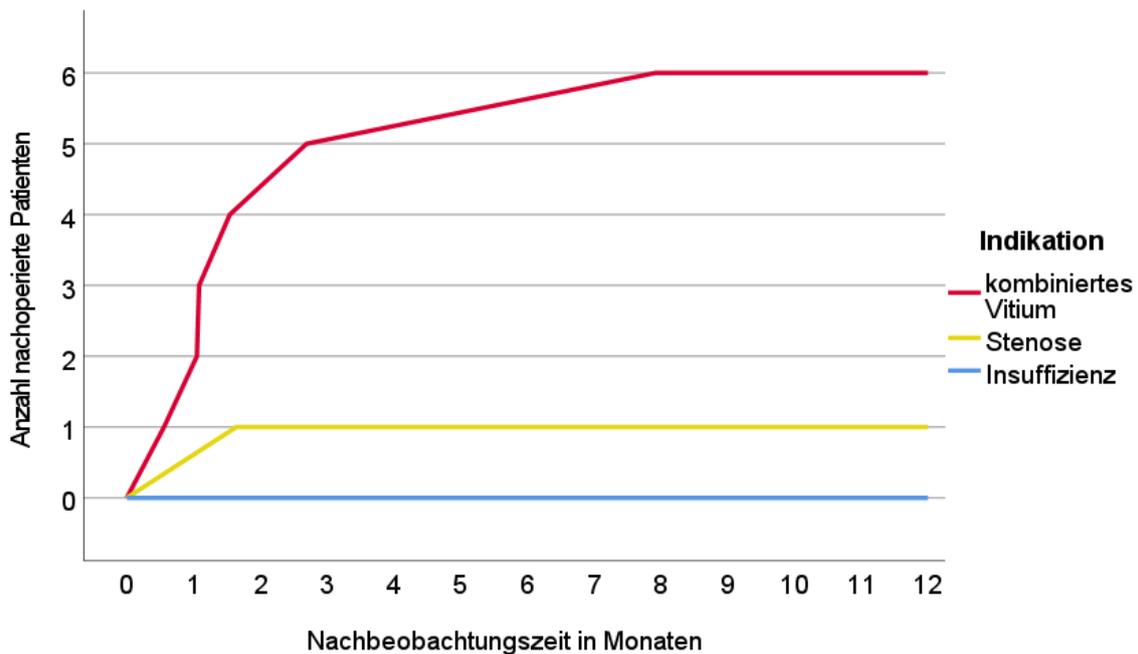
Abbildung 14 zeigt den Anteil der reoperierten Patienten im zeitlichen Verlauf. Hier wurde unterschieden zwischen Patienten, welche isoliert am Autograft bzw. Homograft / RV-PA-Konduit operiert wurden, sowie jenen, bei welchen Autograft und Homograft / RV-PA-Konduit gleichzeitig reoperiert wurden. Wenn bei einem Patienten am Autograft wie am Homograft / RV-PA-Konduit nachoperiert werden musste, dies jedoch zeitversetzt geschah, wurde die 2. Reoperation in dieser Grafik nicht inkludiert. Bei der prozentualen Darstellung wurde keine Zensierung berücksichtigt.

Im ersten postoperativen Jahr ist ein markanter Anstieg an reoperierten Patienten der Autograft-Gruppe erkennbar. Abbildung 14 verdeutlicht zudem, dass es ab dem 12. postoperativen Jahr nochmals zu einer deutlichen Progression der Reoperationsquote bezüglich des Autograft kam.



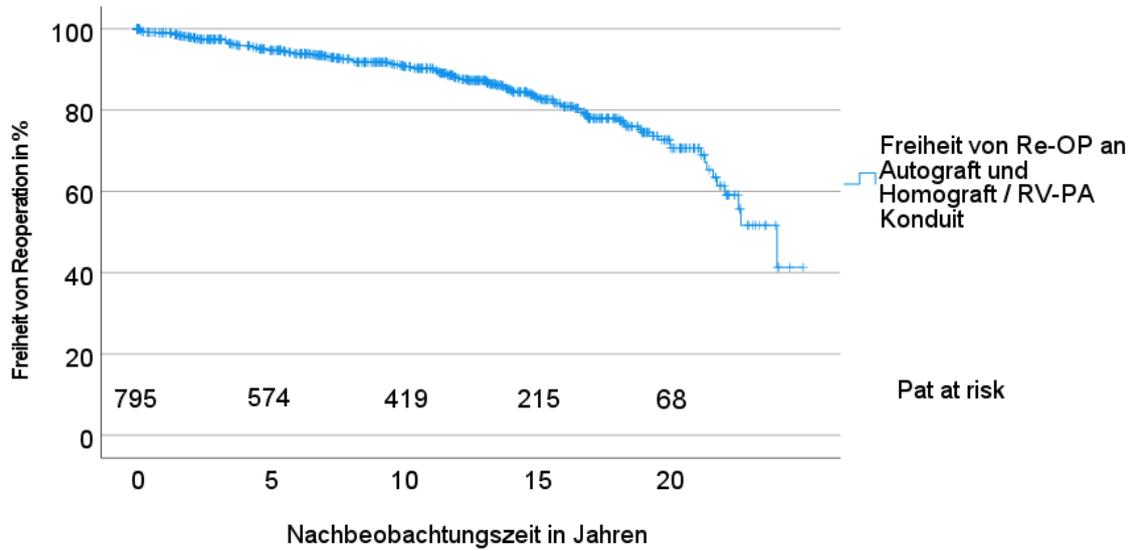
**Abb. 15: Freiheit von Reoperation an Autograft und Homograft / RV-PA Konduit in Abhängigkeit von Voroperationen**

Bis zum 10. postoperativen Jahr sind keine Unterschiede bezüglich der Freiheit von Reoperation in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Voroperation sichtbar. Danach divergieren die Ergebnisse der beiden Gruppen zunehmend. Bei einer Nachbeobachtung bis zum 20. postoperativen Jahr waren voroperierte Patienten signifikant häufiger von Reoperationen betroffen ( $p < 0,05$ ). Danach war das Patientenkollektiv in beiden Gruppen sehr klein. Schließlich kam es zu einer Überkreuzung der beiden Kurven in der Kaplan Meier. Abbildung 15 stellt diesen Sachverhalt dar.



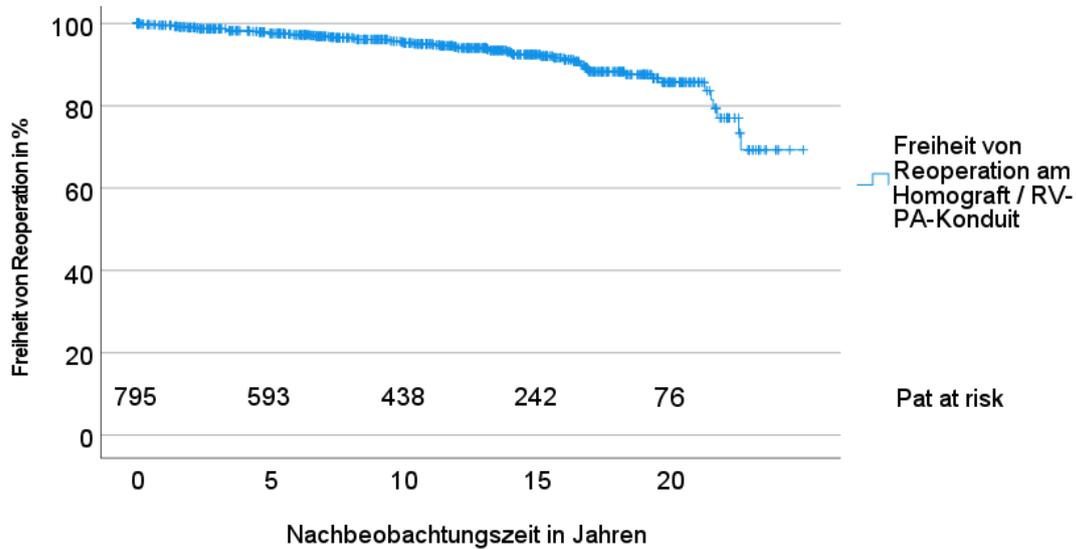
**Abb. 16: Anzahl der Reoperationen am Autograft nach OP-Indikation im 1. postoperativen Jahr**

Im ersten postoperativen Jahr mussten sieben Patienten nachoperiert werden. Dies betraf ausschließlich Patienten, welche vor 2010 operiert wurden. Dabei entfielen sechs Reoperationen alleine auf die K-Gruppe und ein Patient auf die S-Gruppe. In den ersten drei postoperativen Monaten allein wurden sechs der sieben Reoperationen durchgeführt (Abbildung. 16).



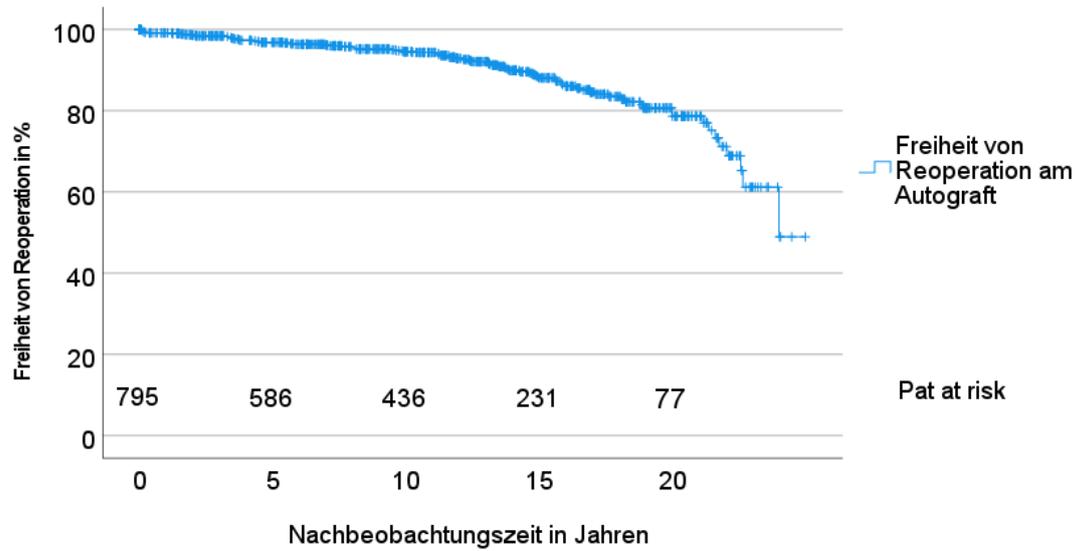
**Abb. 17: Freiheit von Reoperation**

Abbildung 17 zeigt die Freiheit von Reoperation aller operierten Patienten nach 5, 10, 15 und 20 Jahren (94,7%, 90,7%, 83,0%, 70,6%).



**Abb. 18: Freiheit von Reoperation am Homograft / RV-PA-Konduit**

Während des gesamten Beobachtungszeitraums wurden 55 Patienten am Homograft / RV-PA-Konduit reoperiert. Die Kaplan Meier Kurve in Abbildung 18 zeigt, dass nach fünf Jahren die Freiheit von Reoperationen am Homograft / RV-PA-Konduit bei 97,6 %, nach zehn Jahren bei 95,3 %, nach 15 Jahren bei 92,5 % und nach 20 Jahren bei 85,7 % lag.



**Abb. 19: Freiheit von Reoperation am Autograft**

Die Kaplan-Meier-Kurve bezüglich der Reoperationsrate am Autograft (Abbildung. 19) verläuft für die ersten 10 Jahr ebenfalls linear, bevor die Reoperationsrate etwas zunimmt, die Freiheit von Reoperation fällt jedoch deutlich geringer aus als beim Homograft / RV-PA-Konduit. So mussten nach fünf Jahren 96,9 % der noch beobachteten Patienten nicht am Autograft nachoperiert werden. Nach zehn Jahren waren es noch 94,6%, nach 15 Jahren 88,1% und nach 20 Jahren 78,6 %.

### 3.4 Risikofaktoren

Im Weiteren soll aufgeschlüsselt werden, welche Faktoren das Reoperationsrisiko beeinflussen.

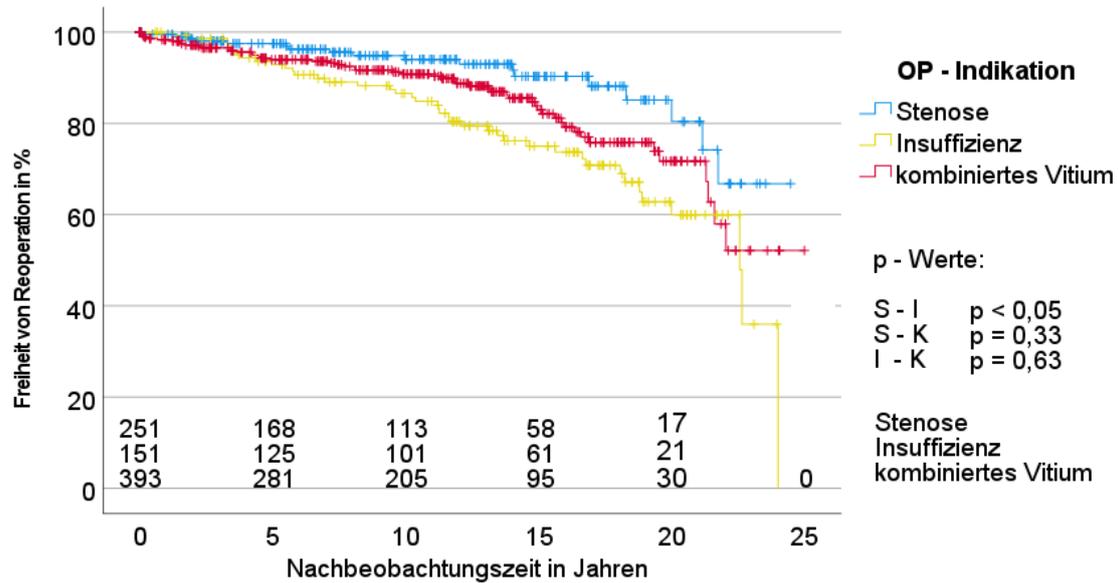


Abb. 20: Freiheit von Reoperation nach OP-Indikation

In Abbildung 20 zeigt sich, dass die Insuffizienzgruppe das größte Risiko einer Reoperation an Autograft und / oder Homograft / RV-PA-Konduit hatte. Während sich die Anzahl der Reoperationen zwischen I- und S-Gruppe signifikant unterschieden ( $p = <0,01$ ), war die Differenz zwischen I- und K-Gruppe nicht signifikant ( $p = 0,63$ ). Dies verhielt sich bei der Differenz zwischen S- und K-Gruppe ebenso ( $p = 0,33$ ). Auffallend ist, dass die I-Gruppe die ersten drei postoperativen Jahre ein fast identisches Reoperationsrisiko hat, wie die Stenosegruppe. Ab diesem Zeitpunkt jedoch divergieren die Kurven deutlich, sodass nach 20 Jahren Nachbeobachtung die geschätzte Reoperationsrate der I-Gruppe bei 40,0 % lag, während die S-Gruppe nur eine geschätzte Reoperationsrate von 19,6 % hat. Zwischen den beiden Gruppen bewegt sich die K-Gruppe mit einer geschätzten Reoperationsrate von 28,3 % nach 20 Jahren.

#### 3.4.1 Risikofaktoren für Reoperationen am Homograft / RV-PA-Konduit

Zunächst wurde nun untersucht, welche Einflussfaktoren ein Risiko für Reoperation des Pulmonalklappenersatzes sein könnten.

Die Größen der implantierten Homografts variierte, wie Abbildung 21 zeigt. Die leichte Schiefe nach links lässt sich durch junge Patienten erklären. Am häufigsten wurde ein Homograft mit einem Durchmesser von 27 mm (Mittelwert 26,5, Std. Abw. = 2,5) implantiert.

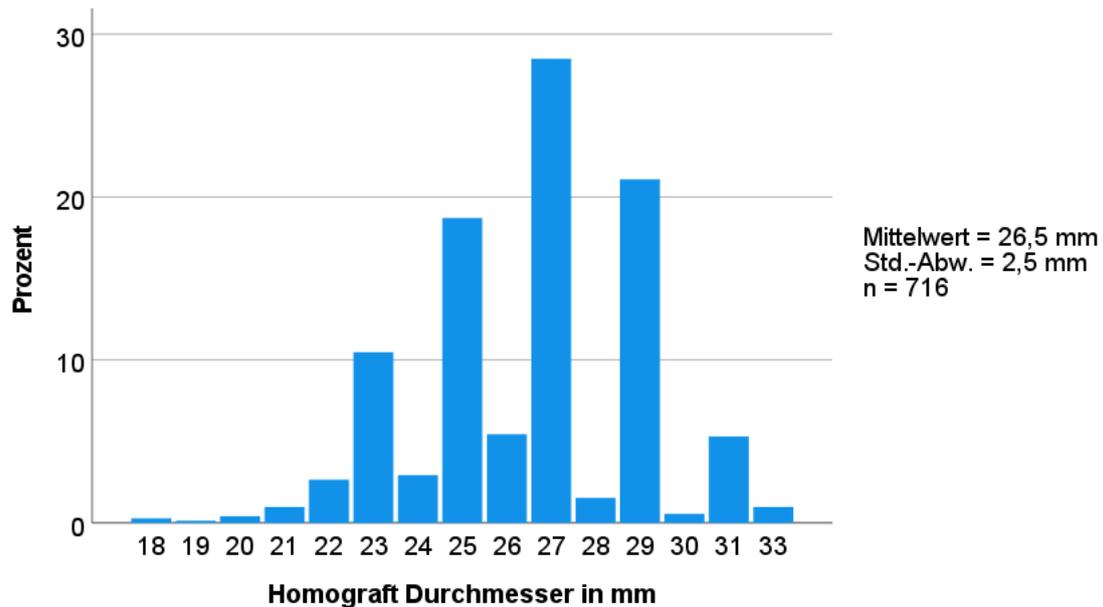
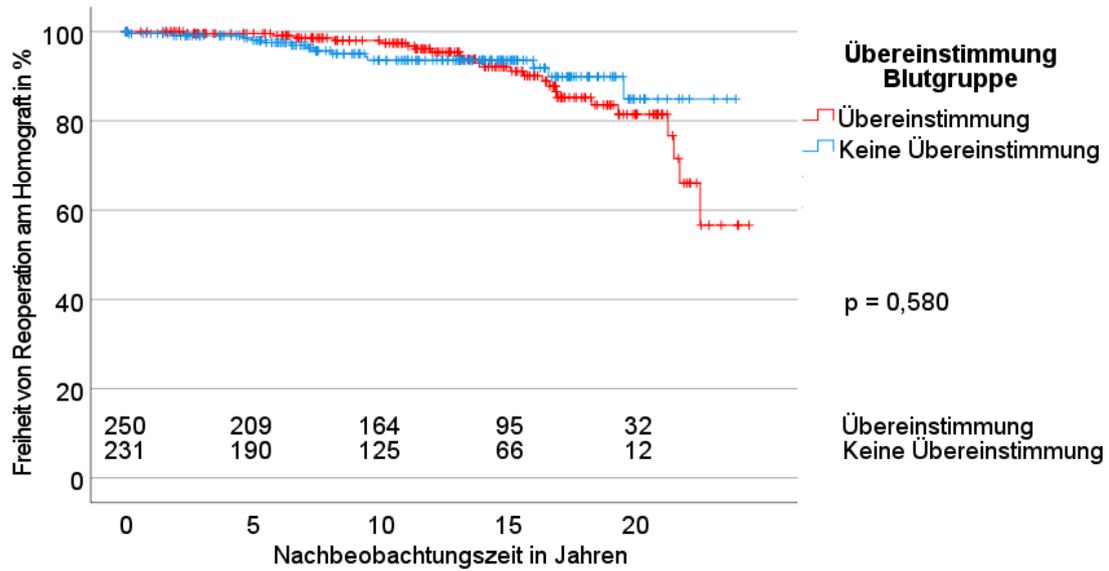


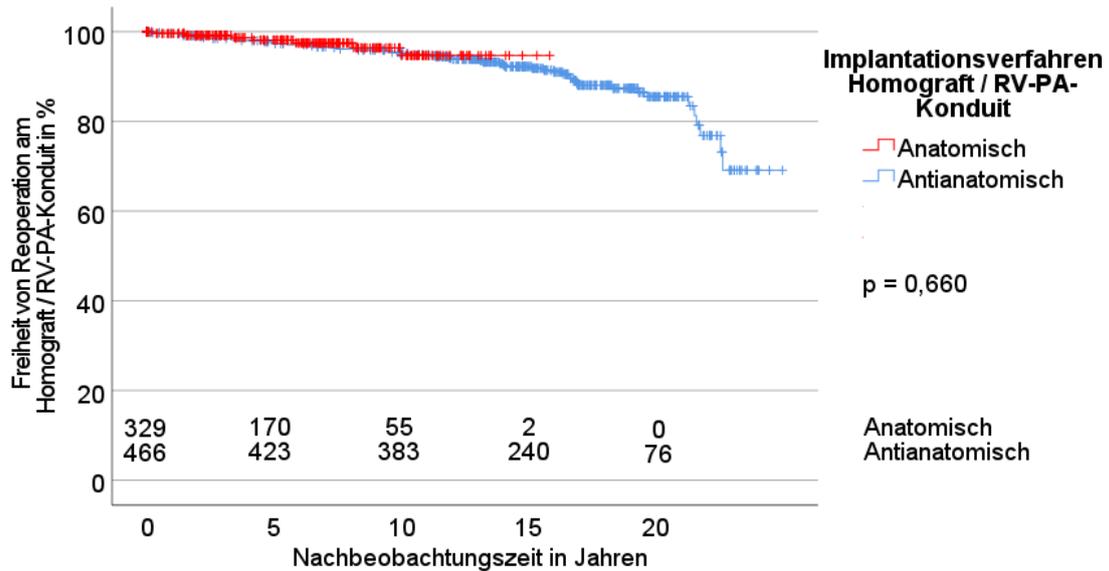
Abb. 21: Größe der implantierten Homografts

Um festzustellen, in wie weit der Homograft-Durchmesser einen Einfluss auf das Risiko einer Reoperation hat, wurde eine Cox Regression durchgeführt. Es ergab sich ein Hazard Ratio von  $HR = 0.774$ ,  $p < 0.05$ . Somit hat ein größerer Homograft-Durchmesser einen signifikanten, risikomindernden Effekt bezüglich einer Reoperation am Homograft / RV-PA-Konduit.



**Abb. 22: Freiheit von Reoperation am Homograft / RV-PA-Konduit nach Blutgruppenkompatibilität**

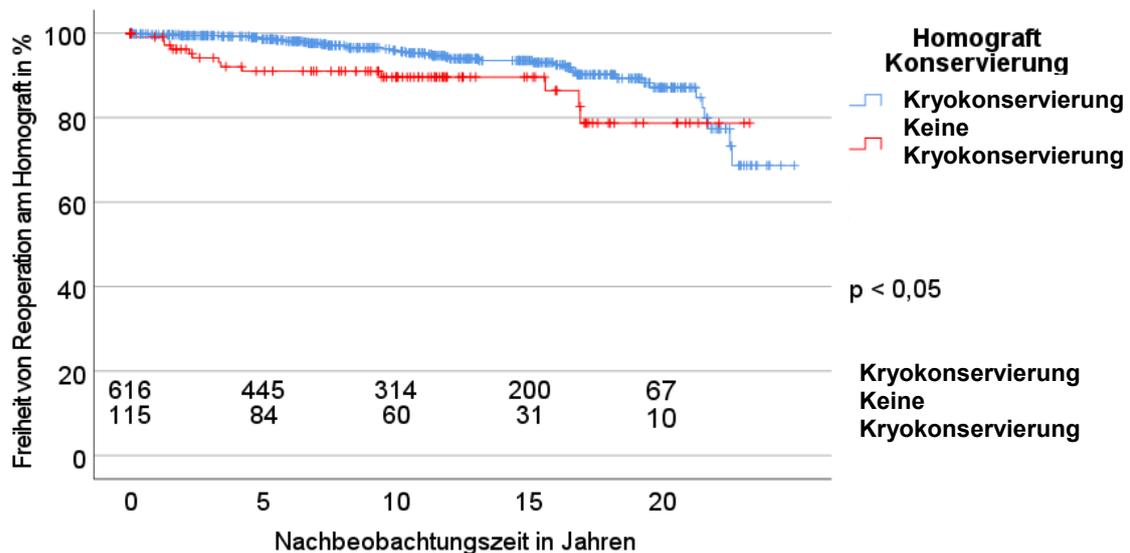
Eine Blutgruppenübereinstimmung hatte, wie Abbildung 22 zeigt, keinen signifikanten Einfluss auf das Reoperationsrisiko ( $p = 0,58$ ). Bei 214 Patienten war die Übereinstimmung auf Grund fehlender Daten nicht nachprüfbar.



**Abb. 23: Freiheit von Reoperation am Homograft / RV-PA-Konduit nach Implantationsverfahren**

Die anatomische Implantation des Homograft / RV-PA-Konduit ist in der Langzeitbeobachtung tendenziell der antianatomischen Implantation geringfügig

überlegen, jedoch nicht in signifikantem Umfang ( $p = 0,660$ ). Für die anatomische Implantation lagen zudem nur Daten von ca. 15 Jahren Follow-up vor (Abbildung 23).



**Abb. 24: Freiheit von Reoperation am Homograft / RV-PA-Konduit nach Konservierungsart**

Bei 616 der 731 Patienten welche einen Homograft als RV-PA-Konduit erhielten, war dieser kryokonserviert. Patienten, bei denen der Homograft nicht kryokonserviert war hatten ein signifikant erhöhtes Reoperationsrisiko ( $p < 0,05$ ). Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 24 zeigt für das erste postoperative Jahr keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Danach kam es jedoch zu einer deutlichen Verringerung der Freiheit von Reoperation bei der Gruppe mit nicht kryokonserviertem Homograft / RV-PA-Konduit.

Nach 15 Jahren lag die Freiheit von Reoperation am Homograft / RV-PA-Konduit bei Patienten, welche einen kryokonservierten Homograft / RV-PA-Konduit erhielten bei 93,5 %. Nach 20 Jahren Nachbeobachtung waren noch 87,1 % der Patienten frei von Reoperation am Homograft / RV-PA-Konduit. Patienten mit nicht kryokonserviertem Homograft / RV-PA-Konduit waren nach 15 Jahren in 89,6 % der Fälle frei von Reoperation, nach 20 Jahren 78,7 %.

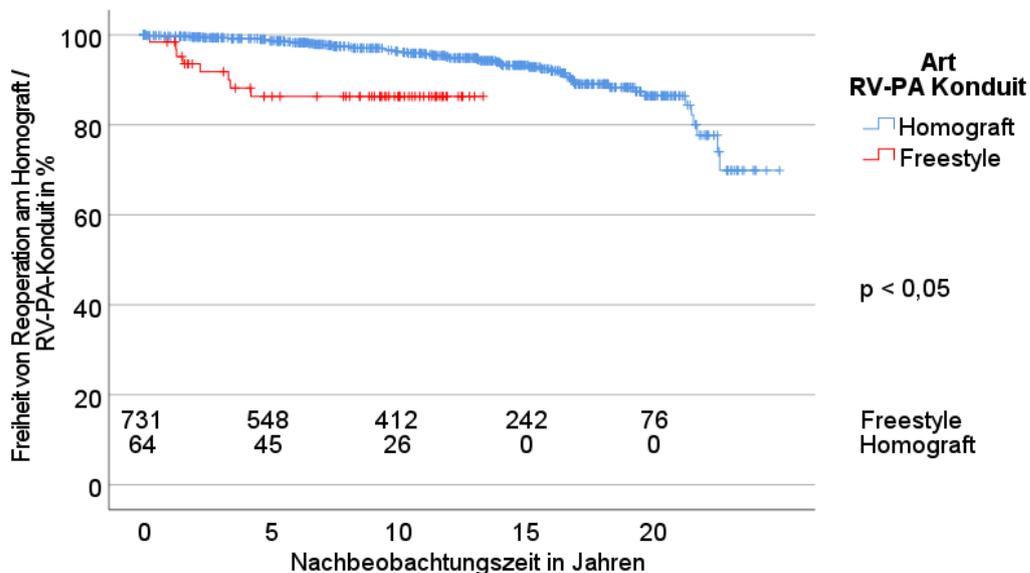


Abb. 25: Freiheit von Reoperation nach Art des RV-PA-Konduits

Bei einigen Patienten ( $n = 64$ ) wurde auf Grund mangelnder Verfügbarkeit von Homografts eine Freestyle<sup>®</sup>-Prothese an Stelle eines Ersatzes mit einem Homograft durchgeführt. Das Freestyle<sup>®</sup> / RV-PA-Konduit hatte, wie Abbildung 25 verdeutlicht, eine hohe frühe Reoperationsrate und wurde deswegen nicht lange durchgeführt. Die statistische Untersuchung ergab signifikant geringere Freiheit von Reoperation im Vergleich zu Patienten, welche ein Homograft / RV-PA-Konduit erhielten ( $p < 0,05$ ). Innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre mussten acht der 64 implantierten Freestyle<sup>®</sup> / RV-PA-Konduits explantiert und durch einen Homograft ersetzt werden. Das Patientenkollektiv, welches einen Freestyle<sup>®</sup> / RV-PA-Konduit erhielt hatte nach drei Jahren eine deutlich geringere Freiheit von Reoperation (91,8 %), als es im Homograft / RV-PA-Konduit - Kollektiv (99,4 %) der Fall war. Nach fünf Jahren wurde der Unterschied noch deutlicher (Homograft / RV-PA-Konduit = 98,7 %, Freestyle<sup>®</sup> / RV-PA-Konduit 86,3%).

### 3.4.2 Risikofaktoren für Reoperationen am Autograft

Im Weiteren sollen nun Faktoren betrachtet werden, welche das Reoperationsrisiko des Autografts beeinflussen.

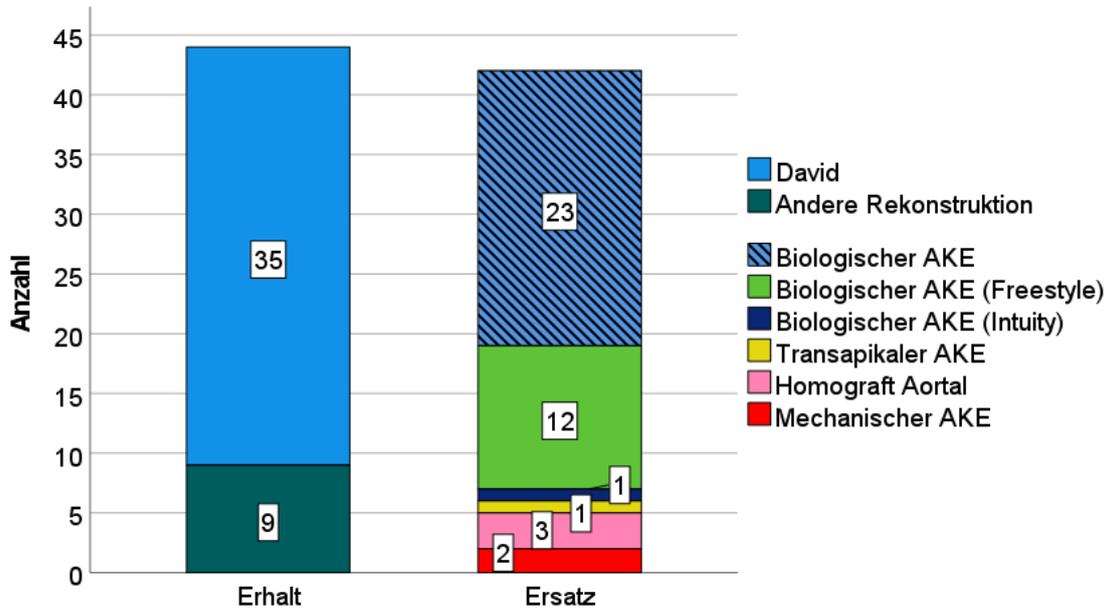


Abb. 26: Anzahl Erhalt und Ersatz Operationen am Autograft

Abbildung 26 verdeutlicht die verschiedenen Arten der Autograft Reoperation. Hierbei ist zu beachten, dass von den zehn mehrfach operierten Patienten zunächst vier eine David-Operation und sechs sofort einen AKE als erste Reoperation erhielten. In fünf Fällen wurde intraoperativ bei dem Versuch einer Autograft-Rekonstruktion nach abschließender Prüfung doch ein AKE durchgeführt.

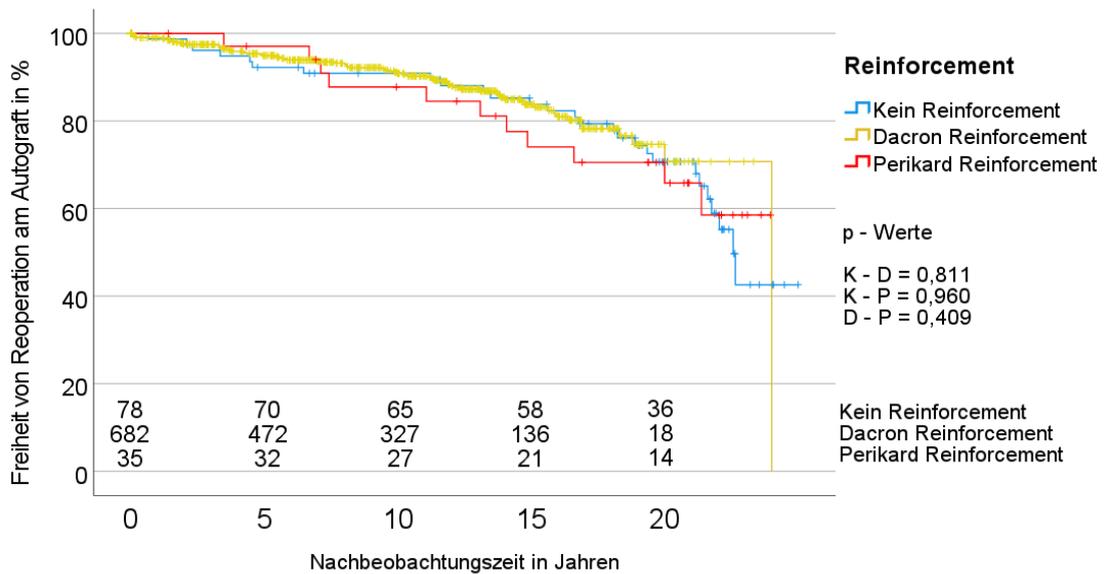
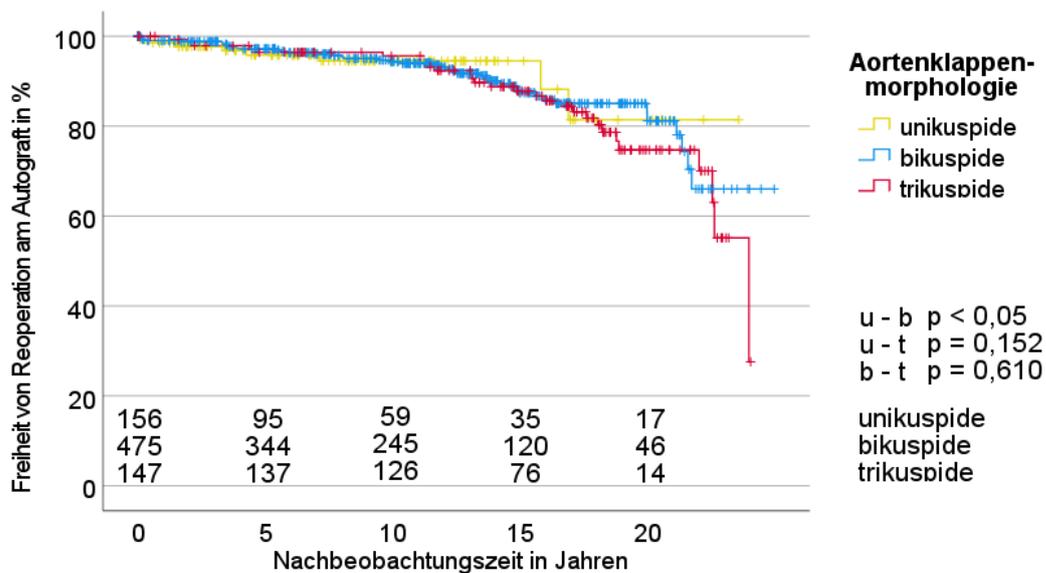


Abb. 27: Einfluss eines Reinforcements auf die Freiheit von Reoperation

Von den 795 operierten Patienten erhielten 682 ein Dacron Reinforcement, und 35 ein Perikard Reinforcement. Im Vergleich zu den Patienten ohne jegliches Reinforcement zeigte sich weder bei Patienten mit Dacron Reinforcement ( $p = 0,811$ ) noch bei Patienten mit Perikard Reinforcement ( $p = 0,960$ ) ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Freiheit von Reoperation am Autograft. Dies galt ebenso für den Vergleich zwischen Dacron und Perikard Reinforcement ( $p = 0,409$ ) (Abbildung. 27).



**Abb. 28: Freiheit von Reoperation am Autograft nach Aortenklappenmorphologie**

Die präoperative Aortenklappenmorphologie wurde in drei Gruppen unterteilt. Unterschieden wurde zwischen unicuspid, bicuspid, tricuspid. 17 Patienten konnten keiner dieser Kategorien zugeordnet werden und wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Von den 778 klassifizierbaren Patienten wurden 78 reoperiert. Nach 10 Jahren zeigen sich gruppenübergreifend nur geringe Unterschiede in der Freiheit von Reoperation (unicuspid: 94,5 %, bicuspid: 94,4 %, tricuspid 95,6 %). Nach 20 Jahren lag die Freiheit von Reoperation bei uni- und tricuspider Klappenmorphologie nah beieinander (bicuspid: 81,2 %, unicuspid: 81,4 %), während sie bei Patienten mit tricuspider Klappenmorphologie bei 74,7 % lag. Über den gesamten Beobachtungszeitraum unterschied sich das Reoperationsrisiko einzig zwischen uni- und bicuspider Klappenmorphologie signifikant ( $p < 0,05$ ).

Um zu klären, in wieweit die präoperative Regurgitation einen Einfluss auf das Reoperationsrisiko am Autograft hat, wurde eine Cox Regression für die Patienten der I- und K-Gruppe durchgeführt. Das Hazard Ratio (HR = 1,46,  $p < 0,05$ ) zeigt, dass eine größere präoperative Regurgitation das Risiko einer Reoperation am Autograft signifikant steigerte.

Die präoperative Ejektionsfraktion hingegen schien, wie das Hazard Ratio zeigt (HR = 0,998,  $p = 0,884$ ) keinen signifikanten Einfluss auf das Reoperationsrisiko am Autograft zu haben.

Der Durchmesser des Aortenklappenannulus hatte hingegen einen signifikanten Einfluss auf die Reoperationrate am Autograft. Ein größerer Durchmesser wirkt hier deutlich risikosteigernd. Signifikante Werte zeigten sich für das Gesamtkollektiv (HR = 1,098,  $p < 0,05$ ) und für die I-Gruppe (HR = 1,144,  $p < 0,05$ ) (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Hazard Ratio: Durchmesser Aortenklappenannulus zu Autograft Reoperation**

	Mittelwert Durchmesser AK-Anulus in mm	HR	p-Wert
Gesamtes Kollektiv	25,6	1,098	< 0,05
S- Gruppe	24,3	1,050	0,634
I-Gruppe	27,4	1,144	< 0,05
K-Gruppe	25,7	1,043	0,423

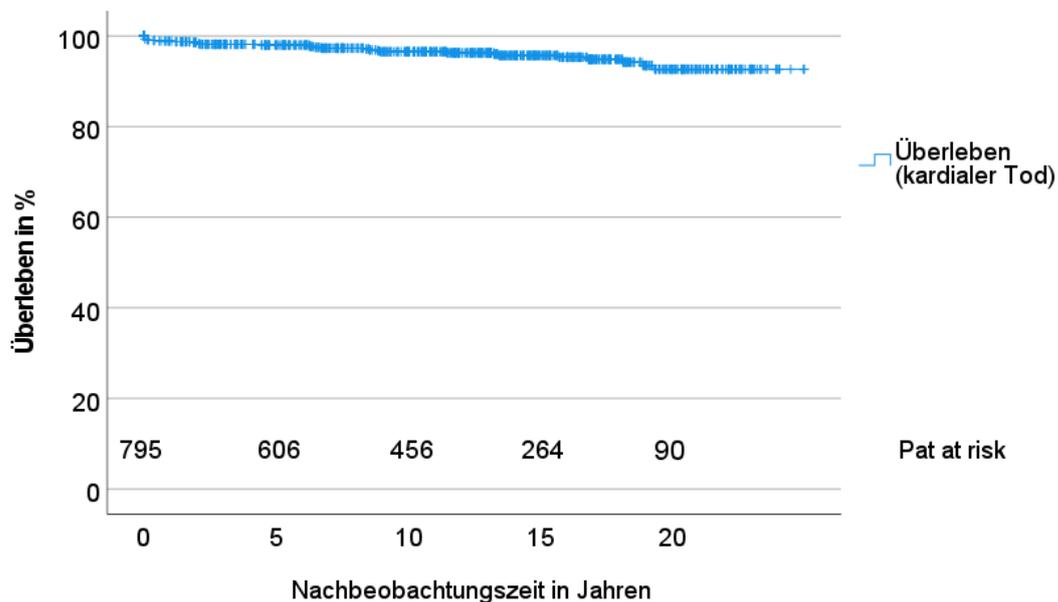
Für Patienten mit Insuffizienzkomponente (I - und K-Gruppe) wurde zusätzlich untersucht, inwieweit ein bereits präoperativ dilatierter Aortenklappenannulus einen Einfluss auf das Reoperationsrisiko am Autograft hat, sofern dieser dokumentiert war. Als Grenzwerte wurden 25 mm und 30 mm festgelegt, wodurch drei Gruppen entstanden. Innerhalb dieser Gruppen wurde eine Cox-Regression durchgeführt. Für die Gruppe mit einem Aortenklappenannulus  $\geq 30$  mm wurde eine signifikante Risikosteigerung durch einen größeren Durchmesser errechnet (HR = 1,721,  $p < 0,05$ ). In den beiden anderen Gruppen zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Einfluss des AK-Anulus Durchmessers auf das Re-OP-Risiko der I- und K-Gruppe**

	Anzahl Patienten	Mittelwert Durchmesser AK-Anulus in mm	HR	p-Wert
< 25mm	206	22,1	0,933	0,793
25 < 30 mm	287	26,5	1,136	0,341
≥ 30mm	76	31,2	1,721	< 0,05

### 3.5 Überlebensrate

Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurden 57 Todesfälle vermerkt, von denen 30 eine kardiale Ursache hatten.



**Abb. 29: Überleben nach Ross-Operation**

Es wurde kein intraoperativer Tod dokumentiert. Die 30 - Tagemortalität lag bei 1,0 % (n=8, davon 6 kardialer Ursache). Im ersten postoperativen Jahr wurden noch zwei weitere Todesfälle mit kardialer und einer mit anderer Todesursache dokumentiert.

Nach 5 Jahren lag die Überlebensrate damit bei 98,0 %, nach 10 Jahren bei 96,5% nach 15 Jahren bei 95,7 % und nach 20 Jahren noch bei 92,7 % (Abbildung 29).

## 4 Diskussion

### 4.1 Allgemeines:

Für junge / mittelalte Patienten mit isolierter Aortenklappenerkrankung, welche auf eine lebenslange Antikoagulation verzichten wollen, ist die Ross-Operation die Therapie der Wahl, sofern alle anatomischen Voraussetzungen gegeben sind (Chambers et al., 1997; Otto et al., 2021). Dies gilt im Besonderen für Kinder und junge Erwachsene, da das Wachstumspotential des Autografts spätere ansonsten zwangsläufig anstehende Reoperationen obsolet macht (Klieverik et al., 2007). Sollte nach Abwägung aller Vor- und Nachteile durch den Patienten und behandelnden Arzt die Entscheidung zugunsten eines Klappenersatzes fallen, sollte vor allem bei jungen / mittelalten Patienten die schnelle Degeneration biologischer Klappen beachtet werden (Hammermeister et al., 2000; Chan et al., 2011) und die Ross - OP in Betracht gezogen werden.

Durch die nahezu gleiche Hämodynamik wie sie die natürliche Aortenklappe aufweist, sowie durch die Abwesenheit von Fremdmaterial innerhalb der Aorta kann auf eine Antikoagulation verzichtet werden. Hierdurch ist die Ross-Operation auch für Frauen mit Kinderwunsch geeignet (Thompson et al., 2023) und es besteht kein erhöhtes Blutungsrisiko.

Die Lebensqualität wird somit weder im privaten Bereich, durch notwendige Einschränkung sportlicher Ambitionen, noch durch Einschränkungen bei der Berufswahl gemindert. Endokarditiden sind bei Ross Patienten selten. Selbiges gilt für thrombembolische Ereignisse (Hage et al., 2021). Zudem kommt es im Gegensatz zu einer mechanischen Klappe zu keiner Einschränkung der Lebensqualität durch Klappengeräusche (Franke et al., 2010).

In unserer Studie wurden 795 Patienten welche die Ross-Operation in der full-root Technik erhielten über einen Beobachtungszeitraum von maximal 24,99 Jahren nachbeobachtet. Die full-root Technik gilt vielerorts als State of the Art (Klieverik et al., 2007). Die Daten des deutschen Ross-Registers wiesen jedoch unabhängig von der Implantationstechnik exzellent geringe Reoperationsraten am Autograft nach. Vielmehr sei das konsequente Einhalten operativer Parameter und die stringente Beachtung von

Risikofaktoren der entscheidende Faktor, um die Reoperationsrate gering zu halten (Sievers and Ensminger, 2021).

Über alle Gruppen gesehen lag in unserer Studie das Durchschnittsalter bei  $42,8 \pm 13,8$  Jahren. Zum OP-Zeitpunkt waren 36,2% der Patienten älter als 50 Jahre. Somit lag ihr Alter oberhalb der von der von der American Heart Association empfohlenen Altersgrenze für eine Ross Op. (Otto et al., 2021). Zahlreiche Studien weisen jedoch auf ein deutlich höheres Reoperations- und Komplikationsrisiko bei der Verwendung von biologischen oder mechanischen Klappen hin, als für Ross-Patienten. (Hammermeister et al., 2000; Head et al., 2017; Mazine et al., 2018a; Schnittman et al., 2018; El-Hamamsy et al., 2022; Yokoyama et al., 2023). Dies gilt nicht nur für junge Patienten, sondern ebenfalls für Patienten mittleren Alters.

Die sehr guten postoperativen Ergebnisse bezüglich Überleben, Freiheit von Reoperation und Anzahl postoperativer Komplikationen welche unsere Daten zeigen verdeutlichen, dass die Ross-Operation für junge und insbesondere auch mittelalte Patienten eine unbedingt zu bedenkende Alternative bildet. Zu dieser Einschätzungen kam auch zahlreiche andere Studien (Richardt et al., 2015; Sharabiani et al., 2016; Aboud et al., 2021; Hage et al., 2021). Bei der Erstellung der Leitlinie sollten die exzellenten Ergebnisse der Ross-Operation dringend mit berücksichtigt werden (Stoica et al., 2023).

Eine bikuspide Klappenmorphologie, welche in unserer Studie bei 61,1% aller Patienten vorlag, begünstigt, wie andere Studien zeigen, in 50% der Fälle eine frühe Dilatation der Aorta, woraus eine Degeneration und Verkalkung früher auftritt, als bei einer trikuspiden Klappenmorphologie. (Nistri et al., 1999). Hinzu kommt, dass Patienten mit bikuspider Klappenmorphologie im dritten und vierten Lebensjahrzehnt häufig eine Aortenklappeninsuffizienz entwickeln (Ward, 2000). Aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes muss somit speziell bei Patienten mit bikuspider Klappenmorphologie abgewogen werden, ob eine Rekonstruktion angezeigt ist, oder doch ein früherer Klappenersatz. Sowohl unsere Daten als auch die Daten anderer Studien identifizieren Voroperationen und schwerer ausgeprägte Krankheitsbilder zum OP-Zeitpunkt als Risikofaktor für spätere Reoperationen am Autograft (Klieverik et al., 2006). Die Ross-Operation kann aber sicher bei Patienten mit vorausgegangener Rekonstruktion oder

sogar AKE durchgeführt werden (Joyce et al., 1995). In unserem Kollektiv waren 22 Patienten mit vorangegangener AK Rekonstruktion und 48 Patienten mit einem vorangegangenen anderen Klappenersatz. Kardiale Voroperation wurden in unserem Kollektiv für 146 Patienten registriert und stellten keine Kontraindikation zur Ross-Operation dar. Die Ross-Operation stellt somit gewissermaßen eine zweite, nachhaltige Chance für voroperierte Patienten dar.

#### 4.1.1 Peak und mean Gradienten

Der peak und mean Gradient ist neben dem Regurgitationsgrad, der Klappenöffnungsfläche und der Überlebensrate ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit eines AKE.

Die peak und mean Gradienten konnten in unserer Studie auf nahezu physiologische Werte gesenkt werden (Peak Gradient von  $66,8 \pm 27,1$  mmHg auf  $8,0 \pm 3,5$  mmHg) (Mean Gradient von  $55,5 \pm 15,9$  mmHg auf  $4,6 \pm 2,1$  mmHg). Damit stützt unsere Studie die Ergebnisse anderer Gruppen, welche ebenfalls direkt postoperativ erreichbare mean Gradienten von deutlich unter 10 mmHg nachwiesen (Weimar et al., 2014; Pitsis, 2006; El-Hamamsy, 2010; Charitos, 2012). Diese Werte werden von biologischen Klappen nicht erreicht (Borger et al., 2016; Berretta et al., 2022). In einer Studie mit 650 untersuchten Patienten, welche einen bioprothetischen AKE der neusten Generation mit RESILIA tissue erhielten, wurde beispielsweise ein postoperativer mean Gradient von  $10,7 \pm 5,0$  mmHg erreicht. Mehrheitlich wurden hier aber eine kleinere Klappe als in unserer Studie implantiert und die Patienten waren deutlich älter ( $67,0 \pm 11,6$  y) (Puskas et al., 2017). Moderne Rapid Deployment Klappen (Intuity Elite (Edwards), Perceval S (LivaNova)) waren konventionellen Gerüstprothesen bezüglich hämodynamischer Kriterien überlegen. Beide haben jedoch konstruktiv bedingt kleinere Klappenöffnungsflächen, als eine natürliche Aortenklappe (Borger et al., 2016; Meco et al., 2018; Berretta et al., 2022).

Eine Studie, welche die Belastbarkeit von Rosspatienten und Patienten mit mechanischem AKE untersuchte kam zum Schluss, dass die Ross Patienten in Ruhe einen identischen peak ( $6 \pm 2$  mmHg) und mean Gradienten ( $4 \pm 1$  mmHg) hatten, wie die Normalbevölkerung. Gleiches galt für die Gradienten unter Belastung (peak:  $14 \pm 6$  mmHg, mean:  $8 \pm 4$  mmHg). Das Patientenkollektiv mit mechanischem AKE hatte

sowohl in Ruhe (peak:  $25 \pm 4$  mean:  $14 \pm 3$  mmHg) als auch unter Belastung (peak:  $48 \pm 7$  mean:  $30 \pm 5$  mmHg) deutlich höhere Gradienten (Porter et al., 1999). Mechanische Klappen können auf Grund ihrer Konstruktion nie Gradienten im physiologischen Bereich erreichen, jedoch lagen die Werte auch im Vergleich zu biologischen Klappen deutlich höher. Die peak und mean Gradienten, welche durch die Ross OP erreicht werden können reichen am nächsten an physiologische Werte heran.

Früh auftretenden Klappendegenerationen biologischer Klappen sind vor allem bei jungen Patienten verantwortlich für Reoperationen (Meco et al., 2018). Diese sind mittlerweile zwar mit einem vergleichbaren Risiko wie der initiale Eingriff durchführbar (Kueri et al., 2019), die deutlich geringere Reoperationsquote von Ross-Patienten schafft jedoch eine höhere Wahrscheinlichkeit ohne Reoperation auszukommen.

#### 4.1.2 NYHA

Die NYHA-Klassifizierung der Patienten unserer Studie zeigt deutlich, dass Ross Patienten postoperativ sehr gut belastbar waren. Die gute Belastbarkeit ist vor allem für junge und mittelalte Patienten, welche erwerbstätig sind ein wichtiger Lebensqualitätsfaktor.

Eine NYHA Klasse  $>2$  wurde nur im wenigen Fällen dokumentiert. In den ersten 20 postoperativen Jahren wurden stets mehr als 80% der Patienten in eine NYHA 1 eingeordnet. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Studien, welche jedoch stets kleinere Patientenkollektive untersuchten (Rodrigues et al., 2021; Xu, 2014; Alsoufi, 2010; Khwaja, 2005).

## 4.2 Re-Operation

Von den 795 Patienten, welche an unserer Studie teilnahmen, mussten 112 nachoperiert werden, was 14,1% entspricht. 7,0 % wurden nur am Autograft nachoperiert, 4,2 % nur am Homograft / RV-PA-Konduit und 2,9 % am Autograft und Homograft / RV-PA-Konduit.

Im ersten postoperativen Jahr traten bis 2010 siebenmal technische Komplikationen auf, welche eine Reoperation notwendig machten. Durch stetige kleinere Verbesserungen der Operationstechnik, kam es seither zu keiner Reoperation im ersten postoperativen

Jahr. Dies unterstreicht, wie wichtig es ist, die komplexe Ross-Operation nur in spezialisierten Zentren durchzuführen, um die Reoperationsrate gering zu halten (Mazine et al., 2018b).

Eine Studie von El-Hamamsy et al aus dem Jahr 2022 wies ähnlich geringe Reoperationsraten für Ross-Patienten nach wie wir und zeigte gleichzeitig eine deutlich erhöhte Rate an Reoperationen bei Patienten mit biologischen Klappenersatz. Wenngleich die Studie ein, im Vergleich zu Ross-Patienten, geringeres Reoperationsrisiko für Patienten mit mechanischer Klappe nachwies, stellte sie auch heraus, dass Patienten mit mechanischem Klappenersatz ein sehr viel höheres Komplikationsrisiko bezüglich Stroke und major Bleeding hatten. (El-Hamamsy et al., 2022). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Studien, welche Patientenkollektive mit einem zu unserem Patientenkollektiv ähnlichem Altersgefüge betrachteten.(El-Hamamsy et al., 2010; Mokhles et al., 2011; Mazine et al., 2016; Liebrich et al., 2021; Mazine et al., 2022).

In unserem Kollektiv fand eine Reoperation des Autograft bei 79 Patienten statt und betraf somit 10,0% aller Patienten. Das Homograft / RV-PA-Konduit wurde bei 56 Patienten (7,0%) nachoperiert. Betrachtet man den gesamten Verlauf, unterliegt zunächst die K-Gruppe der höchsten Reoperationsrate. Bereits nach 5 Jahren überwiegen jedoch die Reoperationen in der I-Gruppe. Die stets höher ansteigenden Reoperationszahlen der I-Gruppe wurden auch in zahlreichen anderen Studien nachgewiesen (Elkins, 2008; Ryan, 2011; Mokhles, 2012; David et al., 2014; Romeo, 2021). Eine präoperative Insuffizienz in Kombination mit einer bikuspiden Aortenklappenmorphologie und einem Anulus >26mm unseren Daten nach, somit als klarer Risikofaktor für eine Reoperation identifiziert werden.

#### 4.2.1 Re-OP am Homograft / RV-PA-Konduit

In unserer Studie wurde bei 56 Patienten (7,0 %) eine Reoperation des RV-PA-Konduits erforderlich. Die Freiheit von Reoperation lag bei einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren bei 95,1 %. Die Reoperation des RV-PA-Konduits bedeutete in der Regel einen Austausch durch einen neuen Homograft. Neue Transkatheter-Techniken zum Ersatz des Homografts können eine Alternative zur Reoperation darstellen(Sievers and Ensminger, 2021). Hierdurch steigt jedoch das Endokarditisrisiko und eine eventuelle

Reoperation wird deutlich verkompliziert. Zudem ist diese Intervention nur bei einer entsprechenden Lage des linken Hauptstammes möglich.

In einer anderen Studie wurde eine Freiheit von Explantation des RV-PA-Konduits in 95% der Fälle nach 10 Jahren nachgewiesen. In der gleichen Studie wurde analog zu unseren Ergebnissen nachgewiesen, dass ein größerer Homograft einen risikomindernden Effekt hat. Der altersbedingt geringere Durchmesser des Homografts bei Kindern stellt somit einen risikosteigernden Effekt dar (Boethig et al., 2007).

Die in den Jahren 2007 und 2008 auf Grund von Ermangelung verfügbarer Homografts implantierten Freestyle<sup>®</sup> / RV-PA-Konduits (n = 64) hatten eine signifikant erhöhte Komplikationsrate zur Folge ( $p < 0,05$ ), welche in acht Fällen den Austausch gegen einen Homograft zu einem späteren Zeitpunkt notwendig machte. Die hohe Anzahl an Reoperationen dieser Patientengruppe verschlechterte die für das Gesamtkollektiv betrachtete Freiheit von Reoperation am RV-PA-Konduit erheblich.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit decken sich dennoch mit denen des deutschen Ross-Register und bestätigen, dass derzeit der Homograft das Goldstandard RV-PA Konduit ist (Sievers and Ensminger, 2021). Umso wichtiger ist also das Vorhalten ausreichender Homografts guter Qualität.

Dank der geringfügig teureren Kryokonservierung, welche in unseren Daten sogar mit signifikant geringerer Reoperationsrate einherging ( $p < 0,05$ ), ist ein längeres Vorhalten von Homografts möglich. Zudem kann bei größerer Auswahl ein patientenindividueller, optimaler Homograft gewählt werden. Eine Homograft Bank kann mittlerweile zu recht geringen Kosten betrieben werden (Choudhary et al., 2020). Homografts junger Spender scheinen für die Langzeitprognose vorteilhaft zu sein (Malvindi et al., 2011). Insofern könnten gesetzliche und gesellschaftliche Änderungen bezüglich Organspende einen erheblichen Beitrag zur Valenz passender Homografts leisten.

Vielversprechende Ergebnisse wurden zudem im Bereich des Tissue engineering erreicht. Hier werden z.B. Homografts auf zellulärer Ebene so verändert, dass weder eine Abstoßung des Gewebes noch eine frühzeitige Kalzifizierung auftreten soll. Dies kann zum Beispiel über eine Dezellularisierung von Homografts geschehen (Huyan et

al., 2021). In einer 5-Jahres Studie erwiesen sich dezellularisierte gegenüber kryokonservierten Homografts als überlegen (Bobylev et al., 2022).

#### 4.2.2 Re-OP am Autograft

Galt eine Reoperation am Autograft vor einigen Jahren noch als risikoreich und mit erhöhter postoperativer Morbidität einhergehend (Malvindi et al., 2011), versprechen neuere Daten wie die unseren auch eine deutliche Verringerung des Operationsrisikos.

Insgesamt wurden 44 rekonstruktive und 42 ersetzende Reoperationen an 79 Patienten (10%) durchgeführt. Die Freiheit von Reoperation am Autograft war vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien und lag deutlich höher als bei Patienten mit biologischem Klappenersatz.(Berretta et al., 2022; Mazine et al., 2022; Yokoyama et al., 2023). Zudem konnten etwa die Hälfte der Autografts durch eine reine Rekonstruktion wieder in eine suffiziente Funktion gebracht werden (Liebrich et al., 2014).

Eine präoperative Aortenklappeninsuffizienz und eine bikuspidale Klappe werden ebenso als Risikofaktor für eine Reoperation des Autografts diskutiert, wie ein Aortenklappenannulus  $> 26$  mm (Elkins, 2008; Ryan, 2011; Brown, 2011; Mokhles, 2012; David et al., 2014). Eine Insuffizienz war in unserem Kollektiv in 56,6% und ein kombiniertes Vitium in 28,9% der Fälle die Indikation für eine Reoperation am Autograft. Auch wir wiesen nach, dass insbesondere Patienten, welche eine Insuffizienz als initiale Operationsindikation hatten signifikant häufiger nachoperiert werden mussten ( $p < 0,05$ ). Eine konsequent durchgeführte Blutdruck- Kontrolle scheint eine wichtige Komponente zu sein, um das Reoperationsrisiko in Zukunft weiter zu senken (Brown et al., 2011; El-Hamamsy et al., 2022).

Eine bikuspidale Klappe hatte in unserem Patientenkollektiv kein erhöhtes Reoperationsrisiko zur Folge. Unsere Ergebnisse werden durch aktuelle Daten anderer Studien gestützt (Romeo et al., 2021; El-Hamamsy et al., 2022), während in älteren Studien eine bikuspidale Klappe noch häufig als Risikofaktor identifiziert wurde (David et al., 2000).

Für die I-Gruppe zeigte sich eine signifikante Risikosteigerung bezüglich einer Reoperation am Autograft bei einem größerem Durchmesser des Aortenklappenannulus (HR = 1,144,  $p < 0,05$ ). Für Patienten der I- und K- Gruppe mit einem Durchmesser des

Aortenklappenanus von  $\geq 30$  mm lag eine erhebliche Risikosteigerung durch größere Durchmesser vor (HR= 1,721,  $p < 0,05$ ). Dies stützt die Einschätzung von David, welcher Patienten mit einem Aortenklappenanus  $\geq 28$  mm bzw.  $\geq 15$  mm/m<sup>2</sup> von der Ross-Operation ausschließt (David et al., 2014).

Eine postoperativ auftretende Dilatation des Aortenklappenanus und die daraus resultierende Insuffizienz wird von vielen Arbeitsgruppen als eine der Hauptursachen für eine Reoperation am Autograft genannt (David et al., 2000; Takkenberg et al., 2006; Elkins et al., 2008; Luciani et al., 2010; Andreas et al., 2014; David et al., 2014).

In der Absicht die Reoperationsrate weiter zu senken optimieren spezialisierte Zentren ihre Operationstechnik fortwährend. Eine Verkleinerung bereits dilatierter Anuli durch anuläre Plikaturnähte kann beispielsweise als Standardprozedere angesehen werden.

Elkins et al führte z.B. zusätzlich bei allen ausgewachsenen Patienten ein Reinforcement mit synthetischem Material oder glutaraldehyd-fixiertem Pericard durch. Er beabsichtigt, durch die anatomische Strukturverstärkung eine Dilatation zu vermeiden, weist aber darauf hin, dass mit seiner Technik nur eine Verlangsamung erreicht werden könne (Elkins et al., 2008). In unserer Studie wurden sowohl Patienten mit, als auch ohne Reinforcement untersucht. Unser Reinforcement wurde in der Regel mit Dacron durchgeführt. Die vorliegende Arbeit wies keinen das Reoperationsrisiko mindernden Effekt durch ein Reinforcement mit Dacron nach ( $p = 0,806$ ). Auch der Vergleich zwischen den 582 Patienten, welche ein Dacron Reinforcement erhielten zu den 135 Patienten welche ein anderes Material als Reinforcement erhielten zeigte keinen Unterschied bezüglich des Reoperationsrisikos ( $p = 0,98$ ). Ein Autograftwrapping hatte in einer Studie aus Österreich nur bei der Insuffizienz-Gruppe einen Reoperationsrisiko senkenden Einfluss (Oeser et al., 2022). Zu dem gleichen Ergebnis kam eine Arbeitsgruppe aus den USA, welche 129 Patienten mit bikuspidaler Klappe mit einem Follow-up bis zu 16,8 Jahre beobachtete (Starnes et al., 2021). Skillington, der Erstbeschreiber der Technik wies bezüglich eines generellen wrappings darauf hin, dass der Grundsatz der Ross-Operation sei, möglichst wenig Fremdmaterial zu verwenden (Skillington et al., 2013).

Andreas et al versuchen über einen anderen Weg die Dilatation zu verhindern. In einer Studie mit 246 Patienten wurde kein Reinforcement durchgeführt, sondern eine modifizierte Yacoub-Technik. Zudem wurde, wie auch in unserem Kollektiv, versucht die Autograft-Wurzel so kurz wie möglich zu halten (Andreas et al., 2014). Vergleicht man die beiden Studien von Andreas und Elkins liegt die Reoperationsrate bei beiden fast gleich und entspricht der Reoperationsrate unserer Studie. Jedoch war eine Insuffizienz bei Elkins mit 42,5% seltener die Indikation für eine Reoperation in unserer Studie (53,2%).

Derzeit herrscht kein Konsens über das optimale Operationsverfahren. Ein Vergleich der drei Haupttechniken (full-root, subkoronar, inklusion) im deutschen Ross-Register wies keine Unterschiede bezüglich Reoperationsrate und Überleben nach. (Sievers and Ensminger, 2021). Jedoch optimiert jedes Zentrum für sich selbst und aus eigenen Erfahrungen die Technik. Hierdurch wird die eigene Erfolgsquote zwar verbessert, eine breite Fehleranalyse fällt aber schwer. Eine klarere Klassifizierung und Standardisierung der Operationstechniken wäre hier vorteilhaft, um Technik und Ergebnis verschiedener Zentren deutlicher besser in Beziehung setzen zu können.

Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der vorliegende Arbeit eine Vielzahl anderer Studien mit Patienten mittleren Alters, welche die hohe Freiheit an Reoperation bei Ross-Patienten gegenüber Patienten mit biologischem Klappenersatz feststellten (Yokoyama et al., 2023). Verschiedene Quellen attestierten biologischen Klappen der vergangenen Generation eine mittlere Funktionsdauer von nur 15 Jahren (Head et al., 2017). Für neuere Entwicklungen wie die beispielsweise die Inspiris Resilia Bioklappe von Edwards Lifescience werden deutlich bessere Langzeitergebnisse erwartet. (Sef et al., 2024). Bei Resilia-Gewebe handelt es sich um bovines Gewebe, welches ein tissue-engineering unterlaufen ist. Dies soll zu einer deutlichen Verringerung von Kalzifikationen führen. Derzeit liegen keine klinischen Daten für die langfristigen Auswirkungen des Resilia-Gewebes auf Patienten vor.

### **4.3 Überleben**

Die vorliegende Arbeit wies nach, dass Patienten nach einer Ross-Operation eine hohe postoperative Lebenserwartung hatten. Insgesamt wurden 57 Todesfälle im Patientenkollektiv dokumentiert. Davon hatten 30 Patienten eine kardiale Todesursache.

Innerhalb der ersten 30 Tage kam es zu acht (1,3 %) Todesfällen, von denen sechs eine kardiale Ursache hatten. Innerhalb des ersten postoperativen Jahres kam es noch zu drei weiteren Todesfällen, von denen zwei eine kardiale Ursache hatten.

Die vorliegende Arbeit wies hervorragende Überlebensraten für Ross-Patienten nach. Die Langzeit Überlebensrate nach 5, 10, 15 und 20 Jahren (98,0 %, 96,5 %, 95,7 %, 92,7 %) war vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien. (Yokoyama et al., 2023). Sie lag erheblich höher als jene, die von anderen Studien für vergleichbare Patientenkollektive nach biologischem oder mechanischem Klappenersatz ermittelt wurde (Sharabiani et al., 2016; Wang et al., 2016; Head et al., 2017; El-Hamamsy et al., 2022; Mazine et al., 2022; Tasoudis et al., 2022; Yokoyama et al., 2023).

Analog zum deutschen Rossregister und El-Hamamsy et al. wiesen wir eine mit der Normalbevölkerung vergleichbare Lebenserwartung für Ross-Patienten nach (Sievers and Ensminger, 2021; El-Hamamsy et al., 2022).

#### **4.4 Einschränkungen**

Die Einteilung der Patienten in Subgruppen erfolgte in dieser Studie nicht randomisiert, sondern anhand der vorliegenden Operationsindikation. Somit kann weder eine Strukturgleichheit garantiert, noch Cofoundingeffekte ausgeschlossen werden. Da vor allem Patienten mittleren Alters, aber auch sehr junge Patienten in dieser Studie untersucht wurden, wäre es sinnvoll, Studien mit Beobachtungszeiträumen jenseits der 30 Jahre durchzuführen.

#### **4.5 Schlussfolgerung**

Die vorliegende Arbeit wies exzellente Langzeitdaten für junge und mittelalte Patienten nach, welche eine Ross-Operation erhalten hatten. Eine mit der Normalbevölkerung vergleichbare Lebenserwartung konnte bisher nur für Ross-Patienten, nicht aber für Patienten mit mechanischem oder biologischen Klappenersatz nachgewiesen werden. Hinzu kommen immense Vorteile bezüglich der postoperativen Lebensqualität, welche insbesondere für Frauen mit Kinderwunsch, aber auch sportlich ambitionierte Patienten wichtig ist. Durch die Möglichkeit des Verzichts auf eine lebenslange Antikoagulation sind Komplikationen, die speziell bei mechanischen Klappen häufiger auftreten (Major bleeding, Stroke) selten. Während andere Arbeiten eine bikuspidale Klappe als

Risikofaktor für eine Reoperation am Autograft nachwiesen, konnten unsere Daten dies nicht bestätigen.

Das Reoperationsrisiko von Ross-Patienten ist zudem deutlich geringer als für Patienten mit biologischem Klappenersatz. Im Falle einer notwendigen Reoperation am Autograft kann dieser in etwa 50 % der Fälle durch eine rekonstruktive Operation, wie die David-OP, erhalten werden. Reoperationen am Homograft / RV-PA-Konduit waren sogar noch seltener. Der Homograft scheint der ideale Ersatz für die Pulmonalklappe zu sein, Versuche des Ersatzes mit biologischen Klappen führten zu vermehrten Reoperationen.

Eine Verfeinerung der Operationstechnik, die Verwendung kryokonservierter Homografts und eine konsequente postoperative Blutdruckkontrolle führten zu einer deutlichen Verringerung früher Komplikationen und Reoperationen. Um die Komplikationsrate gering zu halten und weiter zu reduzieren, ist die Einrichtung spezialisierter Zentren, sowie ein reger fachlicher Austausch eben dieser sinnvoll.

Die internationalen Leitlinien beachten Ross wenig. Insbesondere für Patienten mittleren Alters liegen exzellente Ross Daten vor, welche in vielerlei Hinsicht eine klare Überlegenheit gegenüber mechanischen und biologischen Klappen verdeutlichen (Otto et al., 2021; Vahanian et al., 2022). Weitere Studien über die Ross-Operation bei Patienten jungen und mittleren Alters wären sinnvoll, um eine internationale Anerkennung der OP-Technik zu ermöglichen (El-Hamamsy et al., 2022; Yacoub, 2022).

## 5 Zusammenfassung

Die Ross-Operation beschreibt einen Aortenklappeneratz durch die autologe Pulmonalklappe. Anstelle dieser wird ein Homograft als RV-PA-Konduit implantiert. Ziel dieser Studie war es, die Langzeitergebnisse von 795 Patienten, welche zwischen 1995 und 2020 in der Sana-Herzchirurgie Stuttgart die Ross-Operation in full-root Technik erhalten hatten retrospektiv zu analysieren. Neben Überleben und frühen postoperativen Komplikationen sollten Risikofaktoren für Reoperationen an Autograft und Homograft / RV-PA-Konduit ermittelt werden.

Die Nachuntersuchungen der Patienten (74,4 % männlich, Alter  $42,8 \pm 13,8$  Jahre) erfolgte echokardiographisch und klinisch. Das Follow-up umfasste 8818,5 Patientenjahre bei einer Nachbeobachtungszeit von  $12,03 \pm 6,42$ . Die Patienten wiesen nach der OP eine gute Belastbarkeit auf. Über 20 postoperative Jahre waren stets 80% in einer NYHA-Klasse  $\leq 2$ .

Eine Reexploration musste bei 37 Patienten durchgeführt werden. Die 30-Tagesmortalität lag bei 1%. Während des Follow-ups kam es zu 30 Todesfällen mit kardialer Todesursache und 27 Todesfällen nicht kardialer Ursache. Nach 20 Jahren lag die Überlebensrate bei 92,7 %.

Insgesamt wurden 132 Reoperationen an 112 Patienten dokumentiert. Die Freiheit von Reoperation am RV-PA-Konduit betrug 95,3 % nach 10 Jahren, 92,5 % nach 15 Jahren und 85,7 % nach 20 Jahren. Eine Reoperation am RV-PA-Konduit bedeutete in der Regel den Austausch gegen einen neuen Homograft. Die Freiheit von Reoperation am Autograft betrug 94,6 % nach 10 Jahren, 88,1 % nach 15 Jahren und 78,6 % nach 20 Jahren. In ca. 50 % der Reoperationen konnte der Autograft mit einer rekonstruktiven Operation wie einer David-OP erhalten werden. Neben einer vorbestehenden Insuffizienz wurde ein dilatierter Aortenklappenannulus als risikosteigernder Faktor für eine Reoperation am Autograft nachgewiesen. Ein Reinforcement mit Dacron, welches bei 85,7% (n = 682) der Patienten durchgeführt wurde hatte keinen Einfluss auf das Reoperationsrisiko. Die Aortenklappenmorphologie hatte ebenfalls keinen Einfluss auf das Reoperationsrisiko. Eine Kryokonservierung der Homografts führte zu einer Senkung der Reoperationsrate am RV-PA-Konduit, während die Verwendung von Freestyle® Prothesen als RV-PA-Konduit eine deutliche Risikosteigerung bedeutete.

## 6 Literaturverzeichnis

- Aboud, A., Charitos, E. I., Fujita, B., Stierle, U., Reil, J. C., Voth, V., Liebrich, M., Andreas, M., Holubec, T., Bening, C., Albert, M., Fila, P., Ondrasek, J., Murin, P., Lange, R., Reichenspurner, H., Franke, U., Gorski, A., Moritz, A., Laufer, G., Hemmer, W., Sievers, H. H. & Ensminger, S. 2021. Long-Term Outcomes of Patients Undergoing the Ross Procedure. *J Am Coll Cardiol*, 77, 1412-1422.
- Akahori, H., Tsujino, T., Masuyama, T. & Ishihara, M. 2018. Mechanisms of aortic stenosis. *J Cardiol*, 71, 215-220.
- Akinseye, O. A., Pathak, A. & Ibebuogu, U. N. 2018. Aortic Valve Regurgitation: A Comprehensive Review. *Curr Probl Cardiol*, 43, 315-334.
- Al Halees, Z. 2021. Commentary: The pulmonary autograft, too valuable to repeal. *JTCVS Tech*, 10, 415-416.
- Ali, J. M., Miles, L. F., Abu-Omar, Y., Galhardo, C. & Falter, F. 2018. Global Cardioplegia Practices: Results from the Global Cardiopulmonary Bypass Survey. *J Extra Corpor Technol*, 50, 83-93.
- Anderson, R. H. 2007. The surgical anatomy of the aortic root. *Multimed Man Cardiothorac Surg*, 2007, mmcts.2006.002527.
- Andreas, M., Seebacher, G., Reida, E., Wiedemann, D., Pees, C., Rosenhek, R., Heinze, G., Moritz, A., Kocher, A. & Laufer, G. 2014. A single-center experience with the ross procedure over 20 years. *Ann Thorac Surg*, 97, 182-8.
- Barnett, J. V. & Desgrosellier, J. S. 2003. Early events in valvulogenesis: A signaling perspective. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 69, 58-72.
- Barratt-Boyes, B. G. 1965. A method for preparing and inserting a homograft aortic valve. *Br J Surg*, 52, 847-56.
- Bates, E. R. 2011. Treatment options in severe aortic stenosis. *Circulation*, 124, 355-9.
- Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., Iung, B., Lancellotti, P., Lansac, E., Rodriguez Muñoz, D., Rosenhek, R., Sjögren, J., Tornos Mas, P., Vahanian, A., Walther, T., Wendler, O., Windecker, S. & Zamorano, J. L. 2017. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 38, 2739-2791.
- Beckmann, A., Meyer, R., Lewandowski, J., Markewitz, A., Blassfeld, D. & Boning, A. 2022. German Heart Surgery Report 2021: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 70, 362-376.
- Berretta, P., Meuris, B., Kappert, U., Andreas, M., Fiore, A., Solinas, M., Misfeld, M., Carrel, T. P., Villa, E., Savini, C., Santarpino, G., Teoh, K., Albertini, A., Fischlein, T., Martinelli, G., Mignosa, C., Glauber, M., Shrestha, M., Laufer, G., Phan, K., Yan, T. & Di Eusanio, M. 2022. Sutureless Versus Rapid Deployment Aortic Valve Replacement: Results From a Multicenter Registry. *Ann Thorac Surg*, 114, 758-765.
- Bobylev, D., Horke, A., Boethig, D., Hazekamp, M., Meyns, B., Rega, F., Dave, H., Schmiady, M., Ciubotaru, A., Cheptanaru, E., Vida, V., Padalino, M., Tsang, V., Jashari, R., Laufer, G., Andreas, M., Andreeva, A., Tudorache, I., Cebotari, S., Haverich, A. & Sarikouch, S. 2022. 5-Year results from the prospective European multi-centre study on decellularized homografts for pulmonary valve

- replacement ESPOIR Trial and ESPOIR Registry data. *Eur J Cardiothorac Surg*, 62.
- Boethig, D., Goerler, H., Westhoff-Bleck, M., Ono, M., Daiber, A., Haverich, A. & Breymann, T. 2007. Evaluation of 188 consecutive homografts implanted in pulmonary position after 20 years. *Eur J Cardiothorac Surg*, 32, 133-42.
- Borger, M. A., Dohmen, P. M., Knosalla, C., Hammerschmidt, R., Merk, D. R., Richter, M., Doenst, T., Conradi, L., Treede, H., Moustafine, V., Holzhey, D. M., Duhay, F. & Strauch, J. 2016. Haemodynamic benefits of rapid deployment aortic valve replacement via a minimally invasive approach: 1-year results of a prospective multicentre randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg*, 50, 713-720.
- Braverman, A. C., Güven, H., Beardslee, M. A., Makan, M., Kates, A. M. & Moon, M. R. 2005. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol*, 30, 470-522.
- Brown, J. M., O'Brien, S. M., Wu, C., Sikora, J. A., Griffith, B. P. & Gammie, J. S. 2009. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137, 82-90.
- Brown, J. W., Fehrenbacher, J. W., Ruzmetov, M., Shahriari, A., Miller, J. & Turrentine, M. W. 2011. Ross root dilation in adult patients: is preoperative aortic insufficiency associated with increased late autograft reoperation? *Ann Thorac Surg*, 92, 74-81; discussion 81.
- Carabello, B. A. & Paulus, W. J. 2009. Aortic stenosis. *Lancet*, 373, 956-66.
- Chambers, J. C., Somerville, J., Stone, S. & Ross, D. N. 1997. Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease: long-term results of the pioneer series. *Circulation*, 96, 2206-14.
- Chan, V., Malas, T., Lapierre, H., Boodhwani, M., Lam, B. K., Rubens, F. D., Hendry, P. J., Masters, R. G., Goldstein, W., Mesana, T. G. & Ruel, M. 2011. Reoperation of left heart valve bioprostheses according to age at implantation. *Circulation*, 124, S75-80.
- Charitos, E. I., Hanke, T., Stierle, U., Robinson, D. R., Bogers, A. J., Hemmer, W., Bechtel, M., Misfeld, M., Gorski, A., Boehm, J. O., Rein, J. G., Botha, C. A., Lange, R., Hoerer, J., Moritz, A., Wahlers, T., Franke, U. F., Breuer, M., Ferrari-Kuehne, K., Hetzer, R., Huebler, M., Ziemer, G., Takkenberg, J. J., Sievers, H. H. & German-Dutch Ross, R. 2009. Autograft reinforcement to preserve autograft function after the ross procedure: a report from the german-dutch ross registry. *Circulation*, 120, S146-54.
- Choudhary, S. K., Bansal, N., Kumar, I., Palletti, R., Hote, M., Talwar, S., Velaoudham, D. & Lalwani, S. 2020. Audit of homograft valve bank. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*, 36, 14-20.
- David, T. E., David, C., Woo, A. & Manlhiot, C. 2014. The Ross procedure: outcomes at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 147, 85-93.
- David, T. E., Omran, A., Ivanov, J., Armstrong, S., de Sa, M. P., Sonnenberg, B. & Webb, G. 2000. Dilation of the pulmonary autograft after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 119, 210-20.
- Dweck, M. R., Boon, N. A. & Newby, D. E. 2012. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*, 60, 1854-63.
- El-Essawi, A., Breitenbach, I. & Harringer, W. 2015. Aortenwurzelsatz. *Z Herz-Thorax- Gefäßchir*, 5, 290-298.

- El-Hamamsy, I., Eryigit, Z., Stevens, L.-M., Sarang, Z., George, R., Clark, L., Melina, G., Takkenberg, J. J. M. & Yacoub, M. H. 2010. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 376, 524-531.
- El-Hamamsy, I., Toyoda, N., Itagaki, S., Stelzer, P., Varghese, R., Williams, E. E., Erogovala, N. & Adams, D. H. 2022. Propensity-Matched Comparison of the Ross Procedure and Prosthetic Aortic Valve Replacement in Adults. *J Am Coll Cardiol*, 79, 805-815.
- Elkins, R. C., Knott-Craig, C. J., Ward, K. E., McCue, C. & Lane, M. M. 1994. Pulmonary autograft in children: realized growth potential. *Ann Thorac Surg*, 57, 1387-93; discussion 1393-4.
- Elkins, R. C., Thompson, D. M., Lane, M. M., Elkins, C. C. & Peyton, M. D. 2008. Ross operation: 16-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 136, 623-30, 630 e1-5.
- Etnel, J. R., Elmont, L. C., Ertekin, E., Mokhles, M. M., Heuvelman, H. J., Roos-Hesselink, J. W., de Jong, P. L., Helbing, W. A., Bogers, A. J. & Takkenberg, J. J. 2016. Outcome after aortic valve replacement in children: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 151, 143-52 e1-3.
- Eveborn, G. W., Schirmer, H., Heggelund, G., Lunde, P. & Rasmussen, K. 2013. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart*, 99, 396-400.
- Fernandez, B., Duran, A. C., Fernandez-Gallego, T., Fernandez, M. C., Such, M., Arque, J. M. & Sans-Coma, V. 2009. Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities. *J Am Coll Cardiol*, 54, 2312-8.
- Franke, U. F., Isecke, A., Nagib, R., Breuer, M., Wippermann, J., Tigges-Limmer, K. & Wahlers, T. 2010. Quality of life after aortic root surgery: reimplantation technique versus composite replacement. *Ann Thorac Surg*, 90, 1869-75.
- Gibbon, J. H., Jr. 1954. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*, 37, 171-85; passim.
- Gilbert-Dussardier, B. 2006. [Williams-Beuren syndrome]. *Rev Prat*, 56, 2102-6.
- Gokalp, A. L., de Heer, F., Etnel, J. R. G., Kluin, J. & Takkenberg, J. J. M. 2019. Clinical and quality of life outcomes after aortic valve replacement and aortic root surgery in adult patients <65 years old. *Ann Cardiothorac Surg*, 8, 372-382.
- Golczyk, K., Kompis, M., Englberger, L., Carrel, T. P. & Stalder, M. 2010. Heart valve sound of various mechanical composite grafts, and the impact on patients' quality of life. *J Heart Valve Dis*, 19, 228-32.
- Gopal, S., Hauser, J. M. & Mahboobi, S. K. 2023. Mechanical Aortic Valve Replacement. *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- Grossman, W., Jones, D. & McLaurin, L. P. 1975. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest*, 56, 56-64.
- Hage, A., Hage, F., Valdis, M., Guo, L. & Chu, M. W. A. 2021. The Ross procedure is the optimal solution for young adults with unreparable aortic valve disease. *Ann Cardiothorac Surg*, 10, 454-462.
- Hammermeister, K., Sethi, G. K., Henderson, W. G., Grover, F. L., Oprian, C. & Rahimtoola, S. H. 2000. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 36, 1152-8.

- Harken, D. E., Soroff, H. S., Taylor, W. J., Lefemine, A. A., Gupta, S. K. & Lunzer, S. 1960. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 40, 744-62.
- Harken, D. E., Taylor, W. J., Lefemine, A. A., Lunzer, S., Low, H. B., Cohen, M. L. & Jacobey, J. A. 1962. Aortic valve replacement with a caged ball valve. *Am J Cardiol*, 9, 292-9.
- Hawkins, R. B., Deeb, G. M., Sukul, D., Patel, H. J., Gualano, S. K., Chetcuti, S. J., Grossman, P. M., Ailawadi, G. & Fukuhara, S. 2023. Redo Surgical Aortic Valve Replacement After Prior Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*, 16, 942-953.
- Head, S. J., Celik, M. & Kappetein, A. P. 2017. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur Heart J*, 38, 2183-2191.
- Hufnagel, C. A. & Harvey, W. P. 1953. The surgical correction of aortic regurgitation preliminary report. *Bull Georgetown Univ Med Cent*, 6, 60-1.
- Huyan, Y., Chang, Y. & Song, J. 2021. Application of Homograft Valved Conduit in Cardiac Surgery. *Front Cardiovasc Med*, 8, 740871.
- Jonas, S. N., Kligerman, S. J., Burke, A. P., Frazier, A. A. & White, C. S. 2016. Pulmonary Valve Anatomy and Abnormalities: A Pictorial Essay of Radiography, Computed Tomography (CT), and Magnetic Resonance Imaging (MRI). *J Thorac Imaging*, 31, W4-12.
- Joseph, J., Naqvi, S. Y., Giri, J. & Goldberg, S. 2017. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med*, 130, 253-263.
- Joyce, F., Tingleff, J. & Pettersson, G. 1995. Expanding indications for the Ross operation. *J Heart Valve Dis*, 4, 352-63.
- Klieverik, L. M., Noorlander, M., Takkenberg, J. J., Kappetein, A. P., Bekkers, J. A., van Herwerden, L. A. & Bogers, A. J. 2006. Outcome after aortic valve replacement in young adults: is patient profile more important than prosthesis type? *J Heart Valve Dis*, 15, 479-87; discussion 487.
- Klieverik, L. M., Takkenberg, J. J., Bekkers, J. A., Roos-Hesselink, J. W., Witsenburg, M. & Bogers, A. J. 2007. The Ross operation: a Trojan horse? *Eur Heart J*, 28, 1993-2000.
- Knott-Craig, C. J., Elkins, R. C., Stelzer, P. L., Randolph, J. D., McCue, C., Wright, P. A. & Lane, M. M. 1994. Homograft replacement of the aortic valve and root as a functional unit. *Ann Thorac Surg*, 57, 1501-5; discussion 1505-6.
- Komutrattananont, P., Mahakkanukrauh, P. & Das, S. 2019. Morphology of the human aorta and age-related changes: anatomical facts. *Anat Cell Biol*, 52, 109-114.
- Kueri, S., Kari, F. A., Fuentes, R. A., Sievers, H. H., Beyersdorf, F. & Bothe, W. 2019. The Use of Biological Heart Valves. *Dtsch Arztebl Int*, 116, 423-430.
- Lancellotti, P., Tribouilloy, C., Hagendorff, A., Popescu, B. A., Edvardsen, T., Pierard, L. A., Badano, L., Zamorano, J. L. & Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular, I. 2013. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 14, 611-44.
- Lansac, E., Lim, H. S., Shomura, Y., Lim, K. H., Rice, N. T., Goetz, W., Acar, C. & Duran, C. M. 2002. A four-dimensional study of the aortic root dynamics. *Eur J Cardiothorac Surg*, 22, 497-503.

- Liebrich, M., Charitos, E. I., Dingemann, C., Roser, D., Seeburger, J., Hemmer, W. & Voth, V. 2021. The reinforced full-root technique for the Ross operation: surgical considerations and operative insights. *Ann Cardiothorac Surg*, 10, 485-490.
- Liebrich, M., Weimar, T., Tzanavaros, I., Roser, D., Doll, K. N. & Hemmer, W. B. 2014. The David procedure for salvage of a failing autograft after the Ross operation. *Ann Thorac Surg*, 98, 2046-52.
- Lim, W. Y., Lloyd, G. & Bhattacharyya, S. 2017. Mechanical and surgical bioprosthetic valve thrombosis. *Heart*, 103, 1934-1941.
- Lindman, B. R., Clavel, M. A., Mathieu, P., Iung, B., Lancellotti, P., Otto, C. M. & Pibarot, P. 2016. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*, 2, 16006.
- Longmore, D. B., Lockey, E., Ross, D. N. & Pickering, B. N. 1966. The preparation of aortic-valve homografts. *Lancet*, 2, 463-4.
- Loukas, M., Bilinsky, E., Bilinsky, S., Blaak, C., Tubbs, R. S. & Anderson, R. H. 2014. The anatomy of the aortic root. *Clin Anat*, 27, 748-56.
- Lower, R. R., Stofer, R. C. & Shumway, N. E. 1960. Autotransplantation of the pulmonic valve into the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 39, 680-7.
- Luciani, G. B., Viscardi, F., Pilati, M., Prioli, A. M., Faggian, G. & Mazzucco, A. 2010. The Ross-Yacoub procedure for aneurysmal autograft roots: a strategy to preserve autologous pulmonary valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 139, 536-42.
- Lund, O., Nielsen, S. L., Arildsen, H., Ilkjaer, L. B. & Pilegaard, H. K. 2000. Standard aortic St. Jude valve at 18 years: performance profile and determinants of outcome. *Ann Thorac Surg*, 69, 1459-65.
- Malvindi, P. G., van Putte, B. P., Leone, A., Heijmen, R. H., Schepens, M. A. & Morshuis, W. J. 2011. Aortic reoperation after freestanding homograft and pulmonary autograft root replacement. *Ann Thorac Surg*, 91, 1135-40.
- Maurer, G. 2006. Aortic regurgitation. *Heart*, 92, 994-1000.
- Mazine, A., David, T. E., Rao, V., Hickey, E. J., Christie, S., Manlhiot, C. & Ouzounian, M. 2016. Long-Term Outcomes of the Ross Procedure Versus Mechanical Aortic Valve Replacement: Propensity-Matched Cohort Study. *Circulation*, 134, 576-85.
- Mazine, A., David, T. E., Stoklosa, K., Chung, J., Lafreniere-Roula, M. & Ouzounian, M. 2022. Improved Outcomes Following the Ross Procedure Compared With Bioprosthetic Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*, 79, 993-1005.
- Mazine, A., El-Hamamsy, I., Verma, S., Peterson, M. D., Bonow, R. O., Yacoub, M. H., David, T. E. & Bhatt, D. L. 2018a. Ross Procedure in Adults for Cardiologists and Cardiac Surgeons: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 72, 2761-2777.
- Mazine, A., Ghoneim, A. & El-Hamamsy, I. 2018b. The Ross Procedure: How I Teach It. *Ann Thorac Surg*, 105, 1294-1298.
- Meco, M., Montisci, A., Miceli, A., Panisi, P., Donatelli, F., Cirri, S., Ferrarini, M., Lio, A. & Glauber, M. 2018. Sutureless Perceval Aortic Valve Versus Conventional Stented Bioprostheses: Meta-Analysis of Postoperative and Midterm Results in Isolated Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc*, 7.
- Melo, J. Q., Abecasis, M., Neves, J. P., Canada, M., Ribeiras, R., Parreira, L., Andrade, N., Calquinha, J., Ferreira, J. M., Rebocho, M. J. & Seabra-Gomes, R. 1996. What are the limits for the Ross operation? *Cardiovasc Surg*, 4, 526-9.

- Melrose, D. G., Dreyer, B., Bentall, H. H. & Baker, J. B. 1955. Elective cardiac arrest. *Lancet*, 269, 21-2.
- Mohammadi, H. & Bhullar, A. 2021. The Apex bileaflet mechanical heart valve. *J Med Eng Technol*, 45, 41-51.
- Mokhles, M. M., Kortke, H., Stierle, U., Wagner, O., Charitos, E. I., Bogers, A. J., Gummert, J., Sievers, H. H. & Takkenberg, J. J. 2011. Survival comparison of the Ross procedure and mechanical valve replacement with optimal self-management anticoagulation therapy: propensity-matched cohort study. *Circulation*, 123, 31-8.
- Nappi, F., Avtaar Singh, S. S. & Timofeeva, I. 2020. Learning From Controversy: Contemporary Surgical Management of Aortic Valve Endocarditis. *Clin Med Insights Cardiol*, 14, 1179546820960729.
- Nistri, S., Sorbo, M. D., Marin, M., Palisi, M., Scognamiglio, R. & Thiene, G. 1999. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart*, 82, 19-22.
- Nkomo, V. T., Gardin, J. M., Skelton, T. N., Gottdiener, J. S., Scott, C. G. & Enriquez-Sarano, M. 2006. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*, 368, 1005-1011.
- Nötzold, A., Hüppe, M., Schmidtke, C., Blömer, P., Uhlig, T. & Sievers, H. H. 2001. Quality of life in aortic valve replacement: pulmonary autografts versus mechanical prostheses. *J Am Coll Cardiol*, 37, 1963-6.
- Novick, W. M., Anic, D., Lora Solf, A., Arboleda Torres, M., Nino De Guzman Leon, I., Reid, R. W. & Di Sessa, T. G. 2004. Medtronic Freestyle valve for right ventricular reconstruction in pediatric Ross operations. *Ann Thorac Surg*, 77, 1711-6.
- Oeser, C., Uyanik-Uenal, K., Kocher, A., Laufer, G. & Andreas, M. 2022. The Ross procedure in adult patients: a single-centre analysis of long-term results up to 28 years. *Eur J Cardiothorac Surg*, 62.
- Otto, C. M., Nishimura, R. A., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Gentile, F., Jneid, H., Krieger, E. V., Mack, M., McLeod, C., O'Gara, P. T., Rigolin, V. H., Sundt, T. M., 3rd, Thompson, A. & Toly, C. 2021. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 143, e35-e71.
- Oury, J. H., Hiro, S. P., Maxwell, J. M., Lamberti, J. J. & Duran, C. M. 1998. The Ross Procedure: current registry results. *Ann Thorac Surg*, 66, S162-5.
- Pillsbury, R. C. & Shumway, N. E. 1966. Replacement of the aortic valve with the autologous pulmonic valve. *Surg Forum*, 17, 176-7.
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H. & van der Meer, P. 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 37, 2129-2200.

- Porter, G. F., Skillington, P. D., Bjorksten, A. R., Morgan, J. G., Yapanis, A. G. & Grigg, L. E. 1999. Exercise hemodynamic performance of the pulmonary autograft following the Ross procedure. *J Heart Valve Dis*, 8, 516-21.
- Prajapati, R. & Agrawal, V. 2018. Familial hypercholesterolemia supravalvular aortic stenosis and extensive atherosclerosis. *Indian Heart J*, 70, 575-577.
- Prasongsukarn, K., Jamieson, W. R. & Lichtenstein, S. V. 2005. Performance of bioprostheses and mechanical prostheses in age group 61-70 years. *J Heart Valve Dis*, 14, 501-8, 510-1; discussion 509.
- Puskas, J. D., Bavaria, J. E., Svensson, L. G., Blackstone, E. H., Griffith, B., Gammie, J. S., Heimansohn, D. A., Sadowski, J., Bartus, K., Johnston, D. R., Rozanski, J., Rosengart, T., Girardi, L. N., Klodell, C. T., Mumtaz, M. A., Takayama, H., Halkos, M., Starnes, V., Boateng, P., Timek, T. A., Ryan, W., Omer, S., Smith, C. R. & Investigators, C. T. 2017. The COMMENCE trial: 2-year outcomes with an aortic bioprosthesis with RESILIA tissue. *Eur J Cardiothorac Surg*, 52, 432-439.
- Rajput, F. A. & Zeltser, R. 2023. Aortic Valve Replacement. *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- Richardt, D., Hemmer, W., Moritz, A., Hetzer, R., Gorski, A., Franke, U. F., Horer, J., Lange, R., Sachweh, J. S., Riso, A., Dodge-Khatami, A., Hubler, M., Charitos, E. I., Stierle, U. & Sievers, H. H. 2015. Age-related reoperation rate after the Ross procedure: a report from the German Ross Registry. *J Heart Valve Dis*, 24, 220-7.
- Rodrigues, C., Silva, M., Cerejo, R., Rodrigues, R., Trigo, C. & Fragata, J. 2021. Ross Surgery: Our Experience. *Port J Card Thorac Vasc Surg*, 28, 19-22.
- Roman, M. J., Devereux, R. B., Kramer-Fox, R. & O'Loughlin, J. 1989. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*, 64, 507-12.
- Romeo, J. L. R., Papageorgiou, G., da Costa, F. F. D., Sievers, H. H., Bogers, A., El-Hamamsy, I., Skillington, P. D., Wynne, R., Mastrobuoni, S., El Khoury, G., Takkenberg, J. J. M. & Mokhles, M. M. 2021. Long-term Clinical and Echocardiographic Outcomes in Young and Middle-aged Adults Undergoing the Ross Procedure. *JAMA Cardiol*, 6, 539-548.
- Ross, D. N. 1962. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet*, 2, 487.
- Ross, D. N. 1967. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet*, 2, 956-8.
- Ross, J., Jr. & Braunwald, E. 1968. Aortic stenosis. *Circulation*, 38, 61-7.
- Ruel, M., Kulik, A., Lam, B. K., Rubens, F. D., Hendry, P. J., Masters, R. G., Bédard, P. & Mesana, T. G. 2005. Long-term outcomes of valve replacement with modern prostheses in young adults. *Eur J Cardiothorac Surg*, 27, 425-33; discussion 433.
- Schnittman, S. R., Adams, D. H., Itagaki, S., Toyoda, N., Egorova, N. N. & Chikwe, J. 2018. Bioprosthetic aortic valve replacement: Revisiting prosthesis choice in patients younger than 50 years old. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 155, 539-547 e9.
- Sef, D., Thet, M. S., Klokocovnik, T. & Luthra, S. 2024. Early and mid-term outcomes after aortic valve replacement using a novel tissue bioprosthesis: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg*, 65.
- Seitelberger, R., Steindl, J. & Dinges, C. 2019. Aortenklappeninsuffizienz: Neues Zeitalter der Rekonstruktion. *Z Herz- Throax- Gefäßchir* 33, 6-14.

- Sharabiani, M. T., Dorobantu, D. M., Mahani, A. S., Turner, M., Peter Tometzki, A. J., Angelini, G. D., Parry, A. J., Caputo, M. & Stoica, S. C. 2016. Aortic Valve Replacement and the Ross Operation in Children and Young Adults. *J Am Coll Cardiol*, 67, 2858-70.
- Siddiqui, R. F., Abraham, J. R. & Butany, J. 2009. Bioprosthetic heart valves: modes of failure. *Histopathology*, 55, 135-44.
- Sievers, H. H. 2012. Ross procedure. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*, 4, 119-23.
- Sievers, H. H. & Ensminger, S. 2021. Update on the German Ross Registry. *Ann Cardiothorac Surg*, 10, 515-517.
- Sievers, H. H. & Schmidtke, C. 2007. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 133, 1226-33.
- Singh, J. P., Evans, J. C., Levy, D., Larson, M. G., Freed, L. A., Fuller, D. L., Lehman, B. & Benjamin, E. J. 1999. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 83, 897-902.
- Skillington, P. D., Mokhles, M. M., Wilson, W., Grigg, L., Larobina, M., O'Keefe, M. & Takkenberg, J. 2013. Inclusion cylinder method for aortic valve replacement utilising the Ross operation in adults with predominant aortic stenosis - 99% freedom from re-operation on the aortic valve at 15 years. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2013, 383-94.
- Sliwa, K., Carrington, M., Mayosi, B. M., Zigiriadis, E., Mvungi, R. & Stewart, S. 2010. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the heart of Soweto study. *Eur Heart J*, 31, 719-27.
- Smithy, H. G., Pratt-Thomas, H. R. & Deyerle, H. P. 1948. Aortic valvulotomy; experimental methods and early results. *Surg Gynecol Obstet*, 86, 513-23.
- Starnes, V. A., Bowdish, M. E., Cohen, R. G., Baker, C. J. & Elsayed, R. S. 2021. The Ross procedure utilizing the pulmonary autograft inclusion technique in adults. *JTCVS Tech*, 10, 372-376.
- Stelzer, P. 2011. The Ross procedure: state of the art 2011. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 23, 115-23.
- Stoica, S., Beard, C., Takkenberg, J. J. M., Mokhles, M. M., Turner, M., Pepper, J., Hopewell-Kelly, N., Benedetto, U., Nashef, S. A. M., El-Hamamsy, I., Skillington, P., Glauber, M., De Paulis, R., Tseng, E., Meuris, B., Sitges, M., Delgado, V., Krane, M., Kostolny, M. & Pufulete, M. 2023. Formal consensus study on surgery to replace the aortic valve in adults aged 18-60 years. *Heart*, 109, 857-865.
- Takkenberg, J. J., van Herwerden, L. A., Galema, T. W., Bekkers, J. A., Kleyburg-Linkers, V. E., Eijkemans, M. J. & Bogers, A. J. 2006. Serial echocardiographic assessment of neo-aortic regurgitation and root dimensions after the modified Ross procedure. *J Heart Valve Dis*, 15, 100-6; discussion 106-7.
- Tasoudis, P. T., Varvoglis, D. N., Vitkos, E., Mylonas, K. S., Sa, M. P., Ikonomidis, J. S., Caranasos, T. G. & Athanasiou, T. 2022. Mechanical versus bioprosthetic valve for aortic valve replacement: systematic review and meta-analysis of reconstructed individual participant data. *Eur J Cardiothorac Surg*, 62.
- Thompson, S. E., Prabhakar, C. R. K., Creasey, T., Stoll, V. M., Gurney, L., Green, J., Fox, C., Morris, R. K., Thompson, P. J., Thorne, S. A., Clift, P. & Hudsmith, L.

- E. 2023. Pregnancy outcomes in women following the Ross procedure. *Int J Cardiol*, 371, 135-139.
- Timmerman, L. A., Grego-Bessa, J., Raya, A., Bertran, E., Perez-Pomares, J. M., Diez, J., Aranda, S., Palomo, S., McCormick, F., Izpisua-Belmonte, J. C. & de la Pompa, J. L. 2004. Notch promotes epithelial-mesenchymal transition during cardiac development and oncogenic transformation. *Genes Dev*, 18, 99-115.
- Uysal, F., Bostan, O. M., Signak, I. S., Semizel, E. & Cil, E. 2013. Evaluation of subvalvular aortic stenosis in children: a 16-year single-center experience. *Pediatr Cardiol*, 34, 1409-14.
- Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., Milojevic, M., Baldus, S., Bauersachs, J., Capodanno, D., Conradi, L., De Bonis, M., De Paulis, R., Delgado, V., Freemantle, N., Gilard, M., Haugaa, K. H., Jeppsson, A., Juni, P., Pierard, L., Prendergast, B. D., Sadaba, J. R., Tribouilloy, C., Wojakowski, W. & Group, E. E. S. D. 2022. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 43, 561-632.
- Vahanian, A. & Iung, B. 2012. The new ESC/EACTS guidelines on the management of valvular heart disease. *Arch Cardiovasc Dis*, 105, 465-7.
- Van den Eynde, J., Sa, M., Callahan, C. P., Dimagli, A., Vervoort, D., Kampaktsis, P. N., Zhigalov, K., Ruhparwar, A. & Weymann, A. 2021. Right ventricular outflow tract reconstruction with Medtronic Freestyle valve in the Ross procedure: A systematic review with meta-analysis. *Artif Organs*, 45, 338-345.
- Varadarajan, P., Patel, R., Turk, R., Kamath, A. R., Sampath, U., Khandhar, S. & Pai, R. G. 2013. Etiology impacts survival in patients with severe aortic regurgitation: results from a cohort of 756 patients. *J Heart Valve Dis*, 22, 42-9.
- Wang, Y., Chen, S., Shi, J., Li, G. & Dong, N. 2016. Mid- to long-term outcome comparison of the Medtronic Hancock II and bi-leaflet mechanical aortic valve replacement in patients younger than 60 years of age: a propensity-matched analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 22, 280-6.
- Ward, C. 2000. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*, 83, 81-5.
- Weimar, T., Charitos, E. I., Liebrich, M., Roser, D., Tzanavaros, I., Doll, N. & Hemmer, W. B. 2014. Quo vadis pulmonary autograft--the ross procedure in its second decade: a single-center experience in 645 patients. *Ann Thorac Surg*, 97, 167-74.
- Weimar, T., Roser, D., Liebrich, M., Horke, A., Doll, N. & Hemmer, W. B. 2013. Strategies for biological heart valve replacement: stentless xenografts fail to evolve into an alternative pulmonary valve substitute in a Ross procedure. *Biotechnol J*, 8, 345-51.
- Yacoub, M. H. 2022. The Ross Operation and the Long Windy Road to the Clinic. *J Am Coll Cardiol*, 79, 816-818.
- Yokoyama, Y., Kuno, T., Toyoda, N., Fujisaki, T., Takagi, H., Itagaki, S., Ibrahim, M., Ouzounian, M., El-Hamamsy, I. & Fukuhara, S. 2023. Ross Procedure Versus Mechanical Versus Bioprosthetic Aortic Valve Replacement: A Network Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*, 12, e8066.
- Zoghbi, W. A., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., Kraft, C. D., Levine, R. A., Nihoyannopoulos, P., Otto, C. M., Quinones, M. A., Rakowski, H., Stewart, W. J., Waggoner, A. & Weissman, N. J. 2003. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 16, 777-802.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Sana Herzchirurgie Stuttgart, Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, in der Abteilung Herzchirurgie unter der Betreuung von Herrn Dr. Markus Liebrich durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Dr. Christian Schlensak, Ärztlicher Direktor der Universitätsklinik für Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie Tübingen, Prof. Dr. Joerg Seeburger, Ärztlicher Direktor der Sana Herzchirurgie Stuttgart und Dr. Markus Liebrich, Facharzt für Herzchirurgie und Oberarzt der Sana Herzchirurgie Stuttgart.

Die Daten-Recherche wurde von mir, Christoph Wilhelm Dingemann, persönlich durchgeführt.

Die statistische Auswertung wurde, nach erfolgter Beratung durch das Institut für Biometrie durch Frau You-Shan Feng, eigenständig von mir durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Herrn Dr. Markus Liebrich verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 10.04.2024

Christoph Wilhelm Dingemann

## **8 Danksagung**

Die Erstellung dieser Dissertation wäre ohne Unterstützung nicht möglich gewesen. Daher möchte ich den wichtigsten Begleitern danken.

Zunächst sei hier Herr Professor Dr. Christian Schlensak genannt, welcher als mein Doktorvater ermöglichte, an der Universität Tübingen meine Dissertation zu verfassen. Mein ganz besonderer Dank gilt auch Herrn Professor Dr. Joerg Seeburger, welcher mir in der Sana Herzchirurgie Stuttgart ermöglichte, meine umfassende Datenerhebung durchzuführen.

Ganz besonders danke ich meinem Mentor Dr. Markus Liebrich, welcher mich mit seiner fachlichen Expertise bei der Datenerhebung, aber auch bei methodischen Fragen stets unterstützte. Die außergewöhnliche Gabe auch in beruflich anstrengenden Zeiten die Motivation zu schaffen, diese Dissertation fertigzustellen machte Dr. Liebrich zu einem meiner wichtigsten Unterstützer. Dafür danke ich von Herzen.

Dem Sekretariat von Herrn Professor Dr. Seeburger, insbesondere Frau Bianca Marek möchte ich für die Unterstützung bei der Datengewinnung danken.

Ich danke zudem allen in der Nachbetreuung der Patienten eingebundenen Ärzten für die kollegiale Zusammenarbeit.

Für die Beratung im biometrischen Instituts der Universität Tübingen danke ich Frau You-Shan Feng.

Schließlich danke ich meiner Familie, welche in den letzten Jahren stets über den Fortschritt meiner Dissertation bestens informiert wurde. Insbesondere mein Großvater Jupp Quicksterdt hat mich immer motiviert. Er wäre sicher sehr stolz gewesen, wenn er die fertige Dissertationsschrift selbst noch hätte lesen können. Ganz besonders möchte ich mich noch bei meiner Frau bedanken, welche immer an meiner Seite war. Ohne Sie hätte ich diese Schrift vermutlich niemals fertiggestellt.