

---

Aus der Klinik für Innere Medizin II, Angiologie und  
internistische Intensivmedizin der Universität zu  
Lübeck

in Zusammenarbeit mit  
der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie  
der Universität zu Lübeck

---

Ein Vergleich der Hämodynamik  
verschiedener physiologischer  
Aortenklappenrekonstruktions-  
verfahren mittels Stress-  
Echokardiographie unter  
Berücksichtigung der Druckerholung

Inauguraldissertation zur  
Erlangung der Doktorwürde der Universität zu  
Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -



Vorgelegt von

Maria Haßfurther geb. Rangous

Lübeck 2025

---

1. Berichterstatter\*in: PD Dr. med. Jan-Christian Reil

Ko-Betreuer\*in: : Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichterstatter\*in: Prof. Dr. med. Ludger Bahlmann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.05.2026

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 20.05.2026

Promotionskommission der Sektion Medizin

---

## **INHALTSVERZEICHNIS:**

<b>1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1. EINFÜHRUNG</b>	<b>1</b>
1.1.1. Epidemiologie der Aortenklappenstenose	1
1.1.2. Pathophysiologie und Ätiologie der Aortenklappenstenose	2
1.1.3. Therapieoptionen bei Aortenklappenstenose	6
1.1.3.1. Operationsverfahren nach Ross	6
1.1.3.2. Transfemorale Aortenklappenimplantation (TAVI)	7
1.1.4. Pathophysiologie und Ätiologie der Aortenklappeninsuffizienz	8
1.1.5. Therapieoptionen bei Aortenklappeninsuffizienz	10
1.1.5.1. Operationsverfahren nach David und Yacoub	10
1.1.5.2. Modifizierte Bentall-/De-Bono-Operation	12
<b>1.2. Problemhintergrund</b>	<b>13</b>
<b>1.3. Zielstellung</b>	<b>14</b>
<b>1.4. Fragestellung</b>	<b>15</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>17</b>
<b>2.1. Patientenkollektiv</b>	<b>17</b>
<b>2.2. Erläuterung echokardiographischer Bezeichnungen</b>	<b>18</b>
2.2.1. Pmean und Schlagvolumen	18
2.2.2. Ventrikuläre Auswurfzeit	18
2.2.3. Druck-Frequenz-Produkt	18
2.2.4. Schlagarbeit (SA) und transvalvuläre Schlagarbeit	19
2.2.5. Klappenwiderstand und Fluss	19
2.2.6. Pressure-Slope	19
2.2.7. Effektive arterielle Elastance (Ea)	20
2.2.8. Druckerholung (pressure recovery, PR) und energy loss (EL)	20
<b>2.3. Echokardiographische Messungen und Übungsprotokoll</b>	<b>27</b>
<b>2.4. Ethikvotum</b>	<b>28</b>
<b>2.5. Statistische Verfahren</b>	<b>28</b>
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>30</b>
<b>3.1. Klinische und echokardiographische Basisdaten des linken Herzens (Autograft vs. DY vs. Kontrolle)</b>	<b>30</b>
<b>3.2. Klinische und echokardiographische Basisdaten des rechten Herzens (Homograft vs. Kontrolle)</b>	<b>33</b>
<b>3.3. Hämodynamik Autograft vs. David/Yacoub vs. Kontrolle</b>	<b>36</b>
<b>3.4. Hämodynamik Homograft vs. Kontrolle</b>	<b>41</b>
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>48</b>

---

4.1.	<b>Bedeutung der Stress-Echokardiographie in der postoperativen Klappenbeurteilung</b>	<b>48</b>
4.2.	<b>Beurteilung der hämodynamischen linksventrikulären Ergebnisse</b>	<b>49</b>
4.3.	<b>Nicht-invasiver Nachweis des energy loss-Konzeptes und klinische Bedeutung des RVSP im Hinblick auf die rechtsventrikulären Ergebnisse</b>	<b>51</b>
4.4.	<b>Funktionsweise der Druckerholung</b>	<b>53</b>
4.5.	<b>Bedeutung der postoperativen Reduktion des Homograft Lumens</b>	<b>55</b>
4.6.	<b>Wahl der idealen Operationstechnik</b>	<b>56</b>
5.	<b>EINSCHRÄNKUNGEN DER ARBEIT</b>	<b>57</b>
6.	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b>	<b>58</b>
7.	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>60</b>
8.	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>61</b>
9.	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>80</b>
10.	<b>PUBLIKATION</b>	<b>81</b>
10.1.	<b>Wissenschaftliche Arbeit</b>	<b>81</b>

## I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Eigene Darstellung der Phasen einer kalzifizierenden Aortenklappenstenose nach Goody et al. ....	3
Abbildung 2: Der natürliche Verlauf einer Aortenklappenstenose. Eigene Darstellung nach Bonow et al. ....	5
Abbildung 3: Eigene Darstellung der Ross-Prozedur, basierend auf Van Hoof et al. ....	7
Abbildung 4: Sievers-Klassifikation der bikuspiden Aortenklappe.....	9
Abbildung 5: Eigene Darstellung der Aortenklappen-Reimplantation nach David.....	11
Abbildung 6: Eigene Darstellung der Aortenklappen-Reimplantation nach Yacoub.....	12
Abbildung 7: Eigene Darstellung einer Bentall-Prozedur, basierend auf Malekan et al.....	13
Abbildung 8: Eigene Darstellung der Gleichung nach Bernoulli .....	21
Abbildung 9: Eigene Darstellung der Druckerholung nach Pibarot et al. ....	23
Abbildung 10: Eigene Darstellung der Klappenöffnungsfläche nach Akins et al. ....	25
Abbildung 11: Balkendiagramm mit Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen bezogen auf das linke Herz (Kontrolle, Autograft, David/Yacoub) in % .....	32
Abbildung 12: Balkendiagramm mit Klappenerkrankung (Stenose / Insuffizienz) in den einzelnen Gruppen (Autograft und David/Yacoub) in % .....	32
Abbildung 13: Balkendiagramm mit Komorbiditäten in den einzelnen Gruppen bezogen auf das linke Herz (Kontrolle, Autograft, David/Yacoub) .....	33
Abbildung 14: Balkendiagramm mit Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen bezogen auf das rechte Herz (Kontrolle und Homograft) in % .....	35
Abbildung 15: Balkendiagramm mit Komorbiditäten in den einzelnen Gruppen bezogen auf das rechte Herz (Kontrolle und Homograft) .....	35
Abbildung 16A: Vergleich des Druck-Fluss-Produktes zwischen Kontrolle, Autograft und David/Yacoub während der Belastung und in der Erholungsphase .....	37
Abbildung 16B: Vergleich der arteriellen Elastance zwischen Kontrolle, Autograft und David/Yacoub während der Belastung und in der Erholungsphase .....	38
Abbildung 16C: Vergleich des peripheren Widerstandes zwischen Kontrolle, Autograft und David/Yacoub während der Belastung und in der Erholungsphase .....	38
Abbildung 16D: Vergleich des transvalvulären Flusses zwischen Kontrolle, Autograft und David/Yacoub während der Belastung und in der Erholungsphase .....	39
Abbildung 16E: Vergleich des Mittleren Druckgradienten zwischen Kontrolle, Autograft und David/Yacoub während der Belastung und in der Erholungsphase .....	39

## I. Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 16F: Vergleich des Klappenwiderstandes zwischen Kontrolle, Autograft und David/Yacoub während der Belastung und in der Erholungsphase .....	40
Abbildung 17A: Vergleich der gesamten linksventrikulären Schlagarbeit zwischen Kontrolle, Autograft und David/Yacoub während der Belastung und in der Erholungsphase .....	40
Abbildung 18A: Vergleich des transvalvulären Flusses zwischen Homograft und Kontrolle .....	41
Abbildung 18B: Vergleich des mittleren Druckgradienten zwischen Homograft, Homograft einschließlich der Druckerholung (PR) und Kontrolle .....	42
Abbildung 18C: Vergleich des Druck-Fluss-Produktes zwischen Homograft, Homograft einschließlich der Druckerholung (PR) und Kontrolle .....	42
Abbildung 18D: Vergleich des Klappenwiderstandes zwischen Homograft und Kontrolle .....	43
Abbildung 19: Vergleich des rechtsventrikulären Spitzendrucks (RVSP), Pmean und des energy loss (EL) zwischen Homograft und Kontrolle in Ruhe .....	45
Abbildung 20A: Vergleich der transvalvulären rechtsventrikulären Schlagarbeit bezogen auf einen Einzelschlag zwischen Homograft, Homograft einschließlich der Druckerholung (PR) und Kontrolle während der Belastung und in der Erholungsphase .....	46
Abbildung 21A-C: Veränderungen der Hämodynamik bei Patienten mit Homografts in Ruhe (R) und unter einer Belastung mit 75 W unter Verwendung des energy loss-Konzeptes als Balkendiagramm.....	47

## II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Basisdaten der untersuchten Patienten mit Autografts, David/Yacoub und Kontrollgruppe (linkes Herz).....	31
Tabelle 2: Klinische Basisdaten der untersuchten Patienten mit Homograft und Kontrollgruppe (rechtes Herz).....	34
Tabelle 3: Echokardiographische Basisdaten der untersuchten Patienten mit Homograft und Kontrollgruppe (rechtes Herz).....	34
Tabelle 4: Mittlerer Druckgradient (Pmean in mmHg) und transvalvuläre Schlagarbeit (mmHg x ml) des rechten Ventrikels in Ruhe und bei 75 Watt über der Pulmonalklappe in allen untersuchten Gruppen.....	43
Tabelle 5: Klinische Daten von Patienten mit Homografts und der entsprechenden Kontrollgruppe.....	44

### III. Abkürzungsverzeichnis

DY	David/Yacoub-Operation
Ea	Effektive arterielle Elastance / <i>effective arterial elastance</i>
EOA	Effektive Klappenöffnungsfläche / <i>effective orifice area</i>
EL	energy loss / <i>energy loss</i>
ELCO	energy loss-Koeffizient (Klappenöffnungsfläche um Druckerholung korrigiert) / <i>energy loss coefficient (EOA corrected for PR)</i>
EF	Ejektionsfraktion
LV	Linker Ventrikel
LVOT/ RVOT	Linker bzw. rechter Ausflusstrakt / <i>left/right ventricular outflow tract</i>
PA	Querschnittsfläche der Pulmonalarterie / <i>Cross-sectional area of pulmonary artery</i>
PR	Druckerholung / <i>pressure recovery</i>
PRI	Druckerholungs-Index / <i>pressure recovery index</i>
RV	Rechter Ventrikel
RVSP	Rechter ventrikulärer Spitzendruck / <i>right ventricular peak pressure</i>
SV	Schlagvolumen
SW	Schlagarbeit / <i>stroke work</i>
t	Zeit / <i>time</i>
TAPSE	<i>tricuspid annular plane systolic excursion</i>
VTI	Geschwindigkeit-Zeit-Integral / <i>velocity time integral</i>

# 1. Einleitung und Zielsetzung

## 1.1. Einführung

### 1.1.1. Epidemiologie der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste primäre Herzklappenerkrankung und stellt eine wichtige Ursache für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität dar (Kanwar et al. 2018). Für die primäre nicht-invasive Diagnosestellung und Evaluierung einer Aortenklappenstenose ist die Echokardiographie das am häufigsten genutzte Verfahren. Eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung wird nur noch in seltenen Fällen, in denen die Echokardiographie nicht mit den klinischen Daten übereinstimmt, durchgeführt.

Die zunehmende Prävalenz schwerer Aortenklappenerkrankungen korreliert auch mit dem Anstieg der Lebenserwartung in den westlichen Industrienationen (Iung 2003; Vahanian et al. 2013). Eine schwere Aortenklappenstenose ist der häufigste Herzklappenfehler insbesondere bei älteren Menschen und betrifft bis zu 7% der über 65-Jährigen (Gaede et al. 2020). Insgesamt stellt die Aortenklappenstenose die häufigste Form der linksseitigen nativen Klappenerkrankungen mit 43,1% der Fälle dar (Iung 2003). Seit Jahrzehnten werden Patienten mit symptomatischen Aortenklappenstenosen durch einen Aortenklappenersatz (AKE) als weltweit anerkannter „Goldstandard“ behandelt (Vahanian et al. 2013). In Deutschland unterziehen sich jährlich rund 12.000 Patienten einer Aortenklappenoperation unter Verwendung eines extrakorporalen Systems (A. Funkat et al. 2014; AQUA-Qualitätsreport 2010). Diese Operationen am Herzen gehen mit einer allgemein niedrigen

Komplikationsrate, bezogen auf kurz-, mittel- und langfristige Ergebnisse, einher (Lung 2003; Vahanian et al. 2013). Die Entscheidung, ob eine mechanische oder biologische Aortenklappe verwendet wird, orientiert sich vor allem am Alter der Patienten. Die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) aus dem Jahr 2021 empfehlen hierzu die Versorgung von Patienten ab 65 Jahren mittels biologischer Prothese und im Gegenzug dazu die Nutzung mechanischer Prothesen für Patienten unter 60 Jahren. Bei Patienten im Alter von 60 bis 65 Jahren sollte die Wahl individuell, insbesondere unter Berücksichtigung der medizinischen Gegebenheiten, erfolgen. Die Empfehlungen basieren auf einer Abwägung zwischen der Haltbarkeit der Klappen und den Risiken, die mit einer blutverdünnenden Therapie einhergehen. Für jüngere Patienten werden mechanische Klappen aufgrund ihrer längeren Lebensdauer bevorzugt, da sie das Risiko einer erneuten Operation verringern. Ältere Patienten profitieren hingegen von der Möglichkeit, bei Bioprothesen auf eine dauerhafte Einnahme einer oralen Antikoagulation und den hiermit verbundenen Blutungskomplikationen zu verzichten (Vahanian et al. 2022).

### **1.1.2. Pathophysiologie und Ätiologie der Aortenklappenstenose**

Die gesunde Aortenklappe besteht aus 3 dünnen Taschen, die am Aortenannulus und der Klappenwand befestigt sind. Die physiologische Klappenöffnungsfläche beträgt zwischen 3 und 5 cm<sup>2</sup> mit einem ungehinderten Aufgehen der Taschen während der Systole.

Die Ursache der Aortenklappenstenose wird häufig in eine erbliche und eine erworbene Ätiologie unterteilt. Die Prävalenz der erblichen bikuspiden Aortenklappe beträgt 1,4%. Sie ist die häufigste Ursache einer Aortenklappenstenose bei Patienten unter 70 Jahren zum Zeitpunkt des chirurgischen Aortenklappenersatzes (Go et al.

2013; Roberts und Ko 2005). Bei Erwachsenen wird die Aortenklappenstenose häufig durch eine fortschreitende Sklerosierung einer bikuspiden oder trikuspiden Aortenklappe hervorgerufen, die zu einer Starrheit der Taschenklappen und somit zu einer eingeschränkten Mobilität und Öffnungsfläche führt (Thaden et al. 2014). So beträgt die Prävalenz einer kalzifizierten Aortenklappenstenose 1-2% bei Patienten unter 65 Jahren. Schätzungen zufolge weisen etwa 2-6% der über 65-Jährigen eine Aortenklappenstenose auf, bei Menschen über 80 Jahren beträgt die Prävalenz bis zu 10% (Rayner und Adams 2023).

Die Aortenklappenstenose ist nicht nur eine Folge des Alters allein, sondern insgesamt ein dynamischer Prozess, bestehend aus Entzündung, Akkumulation von Lipiden und Sklerosierung.

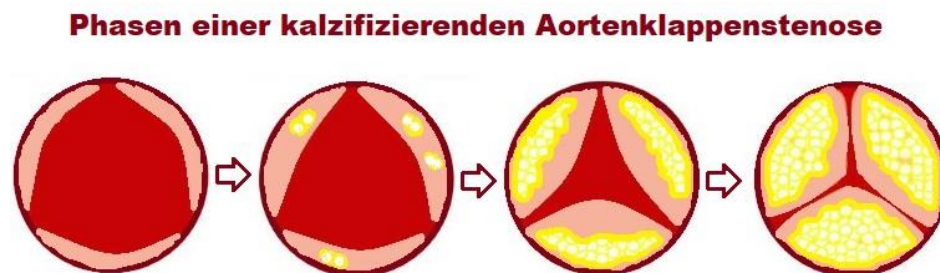


Abbildung 1: Eigene Darstellung der Phasen einer kalzifizierenden Aortenklappenstenose nach Goody et al. (Goody et al. 2020)

Die klinischen Risikofaktoren einer Aortenklappenstenose ähneln denen der Arteriosklerose. Besonders relevant sind hierbei das Patientenalter, eine arterielle Hypertonie, Rauchen und/oder ein vorliegender Diabetes mellitus (Boon et al. 1997; Stewart et al. 1997). Zudem sind Assoziationen zwischen Aortenklappenverkalkungen, den Chromosomen 16q22.1-q22.3 und genetische Polymorphismen des Lipoprotein(a)-Gens bekannt. Das deutet darauf hin, dass für einige Patienten auch eine genetische Prädisposition in der Entwicklung einer Aortenklappenstenose eine wichtige Rolle zu spielen scheint (Bella

et al. 2007; Thanassoulis et al. 2013). In der histologischen Untersuchung einer degenerativen Aortenklappenstenose ist die frühzeitige Schädigung der Klappe durch eine subendotheliale Verdickung, Lipid- und Calciumakkumulation und einem Infiltrat aus Entzündungszellen (bestehend aus Schaumzellen, normalen Makrophagen und T-Lymphozyten) gekennzeichnet (Otto et al. 1994). Diese frühe Läsion einer degenerativen Aortenklappenstenose ist somit ein aktiver Entzündungsprozess mit einigen Ähnlichkeiten (Lipidablagerungen, Infiltration von Makrophagen und T-Zellen und Störung der Basalmembran) und einigen Unterschieden (geringe Anzahl glatter Muskelzellen, Vorhandensein einer Mineralisierung) zur Arteriosklerose (Otto et al. 1994). Zusätzlich konnte 25-Hydroxycholesterol - ein Nebenprodukt der Oxidation von Cholesterin - in arteriosklerotischen Plaques gefunden werden. Dies führt zu einer Stimulation der Osteogenese und einer weiteren Kalzifizierung des Klappengewebes (Watson et al. 1994).

Die Entwicklung einer Aortenklappenstenose zeichnet sich durch einen relativ gutartigen Verlauf bei asymptomatischen Patienten aus. Entwickeln diese Patienten aufgrund der Stenose jedoch Symptome wie beispielsweise Luftnot, pektanginöse Beschwerden oder Synkopen, kommt es zu einer rapiden Verschlechterung (Pellikka et al. 1990; Pellikka et al. 2005; Barlow und Jankelow 1998; Rosenhek et al. 2000; Lancellotti et al. 2010; Stewart et al. 2010; Turina et al. 1987; Horstkotte und Loogen 1988; Kelly et al. 1988). Im Allgemeinen besteht in der Literatur eine weitestgehende Übereinstimmung bezüglich der Indikation eines Klappenersatzes bei hochgradiger Aortenklappenstenose. Neuere Studien über Patienten, die einen Klappenersatz trotz schwerer und symptomatischer Aortenklappenstenose ablehnen, zeigen ein einen sehr schlechten Outcome. Es konnte gezeigt werden, dass die Überlebensrate nach Symptombeginn nur 50% nach 2 Jahren und 20% nach 5 Jahren beträgt (Otto 2000).

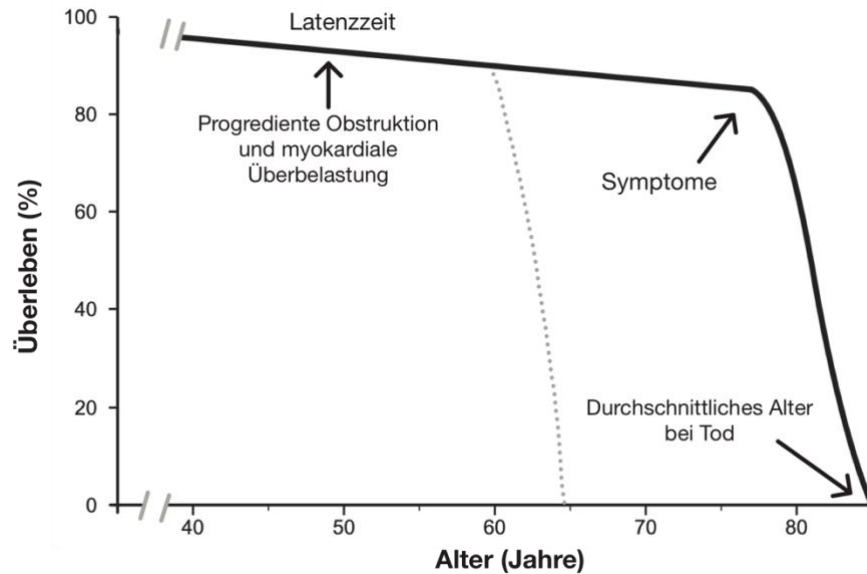


Abbildung 2: Der natürliche Verlauf einer Aortenklappenstenose. Eigene Darstellung nach Bonow und Greenland 2015

Nach einer Latenzzeit mit zunehmender Stenosierung und zunehmender linksventrikulärer Druckbelastung entstehen die ersten Symptome (bspw. Luftnot, pektanginöse Beschwerden, Schwindel, Synkope). Über 50% der Patienten versterben in den nächsten 2-3 Jahren. Die graue Kurve zeigt eine Vorstellung der Patienten bei Symptomen im mittleren Lebensalter nach Ross und Braunwald 1968. Durch das zunehmende Lebensalter verschiebt sich diese Kurve in das siebte bis neunte Lebensjahrzehnt, wenn sich die Patienten erstmalig bei einer symptomatischen Aortenklappenstenose vorstellen.

Das Fortschreiten der Aortenklappenerkrankung und die Notwendigkeit einer Klappenoperation variieren jedoch. Allgemein kann ein Progress der Aortenklappensklerose bis hin zur Klappenobstruktion bei 10-15% der Patienten über einen Zeitraum von 2 bis 5 Jahren beobachtet werden. (Owens et al. 2010; G. Novaro et al. 2007). Vor allem durch die Variabilität des Progresses der Aortenklappenerkrankung und der fehlenden Korrelation zwischen Schweregrad der Erkrankung und den Symptomen des Patienten ist es schwierig, eine allgemeingültige Aussage über zukünftige Ereignisse und den perfekten Zeitpunkt einer Intervention zu treffen. Während einige Patienten schwere Symptome unter einer "noch nicht kritischen" Aortenklappenstenose entwickeln, bleiben andere Patienten mit diagnostizierter schwerer Aortenklappenstenose asymptomatisch (Otto 2000).

### **1.1.3. Therapieoptionen bei Aortenklappenstenose**

#### **1.1.3.1. Operationsverfahren nach Ross**

Ein einzigartiges chirurgisches Verfahren, vor allem bei jungen Patienten mit Aortenklappenstenose, stellt die Operation nach Ross dar. Hierbei wird die erkrankte Aortenklappe des Patienten durch seine eigene gesunde Pulmonalklappe im Sinne eines Autografts ersetzt (Abbildung 3). Dies bietet potentiell eine verlängerte Haltbarkeit und eine nahezu physiologische Klappenfunktion (Sievers et al. 2010). In die nun frei gewordene Pulmonalklappenposition wird in den meisten Fällen eine menschliche Spenderklappe (Homograft) eingesetzt. Dieses Verfahren zeigt beeindruckende Langzeitergebnisse (Aboud et al. 2021; Sievers et al. 2016; Mazine et al. 2017). Insbesondere für junge Erwachsene stellt dieses Verfahren durch den Verzicht auf eine lebenslange Blutverdünnung und eine Reduktion der damit verbundenen Blutungskomplikationen einen großen Vorteil dar (Grunkemeier et al. 2000). Auch eine höhere Lebensqualität und uneingeschränkte körperliche Aktivitäten bei normaler Hämodynamik der Aortenklappe gehören zu den Vorteilen dieses Verfahrens (Charitos et al. 2011). Besonders für junge Frauen mit Kinderwunsch zeigen sich hervorragende Langzeitergebnisse nach Ross-Operation. Es stellt die optimale Wahl für Patientinnen mit Kinderwunsch dar (Morimoto et al. 2015). Da es sich hierbei jedoch um ein sehr komplexes Verfahren handelt, hängt der Erfolg der Operation stark von der Erfahrung und dem Können des jeweiligen Operateurs ab. Die Studie von El-Hamamsy et al. aus dem Jahr 2010 analysierte in verschiedenen Zentren die Ergebnisse nach Ross-Operation. Es konnte festgestellt werden, dass in Zentren mit einem höheren Operationsaufkommen und somit erfahreneren Chirurgen für die Ross-Operation signifikant bessere Ergebnisse einschließlich niedrigerer Sterberaten und weniger postoperativer Komplikationen erzielt werden konnten (El-Hamamsy et al. 2010).

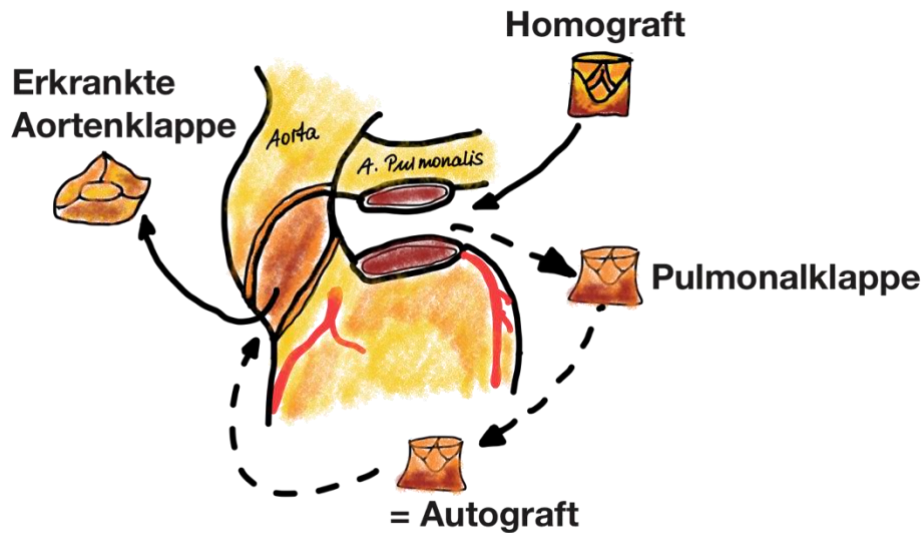


Abbildung 3: Eigene Darstellung der Ross-Prozedur, basierend auf Van Hoof et al. (van Hoof et al. 2022)

### 1.1.3.2. Transfemorale Aortenklappenimplantation (TAVI)

Insbesondere für ältere Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose, bei denen eine operative Versorgung nicht möglich ist, stellt die transfemorale, kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) eine Alternative dar (Cribier et al. 2004). In der Vergangenheit wurde die TAVI hauptsächlich in Vollnarkose mit endotrachealer Intubation und periprozeduraler transoesophagealer Echokardiographie durchgeführt (Otto et al. 2017). In spezialisierten Zentren erfolgt die Prozedur zunehmend unter Lokalanästhesie (Butala et al. 2020). Eine Vollnarkose ist in den meisten Fällen für den minimalinvasiven Eingriff nicht mehr nötig. Die meisten Eingriffe werden retrograd durchgeführt (Clayton et al. 2014). Die A. femoralis wird punktiert und ein Draht in Seldinger-Technik über die A. iliaca in den Aortenbogen und den linken Ventrikel bis über die native Aortenklappe vorgebracht. Durch die PARTNER-Studien (Placement of AoRTic TraNscathetER Valves) wurde gezeigt, dass eine transfemorale Aortenklappenimplantation bei Hochrisiko-Patienten im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz eine gleichwertige Mortalität bei verbesserter Lebensqualität mit sich bringt (Leon et al. 2010; Smith et al. 2011). Des Weiteren wurde der transfemorale

Aortenklappenersatz bei Patienten mit mittlerem perioperativem Risiko untersucht. Hierbei zeigte sich weiterhin eine gleichwertige Mortalitätsrate verglichen mit dem chirurgischen Aortenklappenersatz. Es fand sich jedoch eine erhöhte Rate schwerer periprozeduraler vaskulärer Komplikationen und eine signifikante Erhöhung postoperativer paravalvulärer Insuffizienzen (Leon et al. 2016; Reardon et al. 2017; Siontis et al. 2016; Thourani et al. 2016). In den AHA/ACC-Leitlinien erhält die transfemorale Aortenklappenimplantation sowohl für inoperable Patienten (mit einer prognostizierten Lebenserwartung von über einem Jahr), als auch für Hochrisiko-Patienten eine I(A)-Empfehlung. Für Patienten mit einem mittleren perioperativen Risiko besteht eine IIa(B)-Empfehlung.

### **1.1.4. Pathophysiologie und Ätiologie der Aortenklappeninsuffizienz**

Auch die Aortenklappeninsuffizienz spielt eine wichtige Rolle auf dem Gebiet der Herzklappenchirurgie. Hierbei handelt es sich um die dritthäufigste Herzklappenerkrankung in der allgemeinen Bevölkerung (Galusko et al. 2022). Eine Degeneration der nativen Aortenklappen ist die häufigste Ursache einer chronischen Insuffizienz. Innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung einer schweren Aortenklappeninsuffizienz versterben 75% der Patienten oder benötigen einen Aortenklappenersatz (Dujardin et al. 1999). Somit ist eine schwere Aortenklappeninsuffizienz mit einer signifikanten Erhöhung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität verbunden. Meist wird dieser Prozess durch das Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe beschleunigt (Bekeredjian und Grayburn 2005; Kong et al. 2017).

Die bikuspiden Aortenklappe zeichnet sich durch das Vorhandensein von nur zwei Kommissuren anstatt der üblichen drei Kommissuren aus (Detaint et al. 2014). Bei der bikuspiden

Aortenklappe handelt es sich um den häufigsten angeborenen Herzfehler mit einer Prävalenz von 1-2% in der Allgemeinbevölkerung (Aluru et al. 2022). Im Jahr 2007 veröffentlichten Sievers und Schmidtke eine chirurgische Klassifizierung der bikuspiden Aortenklappe, welche anhand Abbildung 4 gezeigt wird. Als Hauptkriterium für die Einordnung diene hierfür die Anzahl der Verwachsungslinien (Raphen). Als Typ 0 wird eine bikuspidale Aortenklappe bezeichnet, welche aus nur 2 Segeln besteht und keine Verwachsungslinie aufweist. Es handelt sich um eine echte bikuspidale Aortenklappe. Bei Typ 1 und Typ 2 besteht die Aortenklappe aus 3 Segeln, wobei jedoch jeweils zwei der Segel durch Bildung einer Raphe miteinander verbunden sind (Sievers und Schmidtke 2007).




	Typ 0	Typ 1	Typ 2
			
Anzahl der Segel	2	2	2
Anzahl der Raphen	0	1	2

Abbildung 4: Sievers-Klassifikation der bikuspiden Aortenklappe (Sievers und Schmidtke 2007)

Man unterscheidet zwischen einer primären Aortenklappeninsuffizienz durch Prolaps, Restriktion der

Klappensegel oder verursacht durch eine Bindegewebserkrankung wie beispielsweise das Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom, rheumatische Herzerkrankungen, infektiöse Endokarditiden oder Autoimmunerkrankungen (Aluru et al. 2022). Als Ursache einer sekundären Aortenklappeninsuffizienz spielt eine Dilatation der Aortenwurzel eine wichtige Rolle. Diese ist oftmals mit einer isoliert diastolischen Hypertonie verbunden. Das Risiko hierfür steigt mit dem Lebensalter (Canciello et al. 2021). Auch eine Dissektion kann einen prothetischen Ersatz der Aortenwurzel zur Folge haben.

### **1.1.5. Therapieoptionen bei Aortenklappeninsuffizienz**

Sowohl bei einer aneurysmatischen Aufweitung als auch bei Dissektion sind die Taschenklappen an sich nicht betroffen und müssen in den meisten Fällen nicht ersetzt werden. In diesen Fällen kommt der klappenerhaltende Aortenwurzelersatz nach David oder Yacoub in Frage (Abbildung 5, Abbildung 6). Ist die Taschenklappe jedoch betroffen, können klappentragende Gefäßprothesen ("conduits") als Option für den kombinierten Ersatz der Aortenwurzel und Aortenklappe verwendet werden. Dabei handelt es sich um Gefäßprothesen, die bereits mechanische oder biologische Aortenklappen integriert haben (Bentall-/De-Bono-Operation, Abbildung 7).

#### **1.1.5.1. Operationsverfahren nach David und Yacoub**

Bei funktioneller hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz kann eine Aortenklappenrekonstruktion nach David bzw. Yacoub (DY) durchgeführt werden. Hierbei handelt es sich um zwei Verfahren, welche die patienteneigene Klappe erhält, die Aortenwurzel und Aorta ascendens mittels Prothese rafft und ebenso überzeugende Langzeitergebnisse hinsichtlich der Reoperationsrate und der Haltbarkeit bietet (David Tian et al. 2013; Graeter et al. 2000; David et al. 2017). Bei Aneurysmen der Aorta ascendens oder der

Aortenwurzeln weisen Patienten eine sekundäre Undichtigkeit der Aortenklappe auf (David et al. 1995; Yacoub et al. 1998). Im Falle einer Erweiterung der Aortenwurzel kann die Reimplantationstechnik nach David durchgeführt werden. Hierbei wird die freipräparierte Aortenklappe in eine Gefäßprothese (Dacron-Graft) reimplantiert (siehe Abbildung 3). Die Remodellierungstechnik nach Yacoub wird bei Patienten angewendet, die nur eine geringfügige oder gar keine Erweiterung der Aortenwurzel aufweisen. Die Funktionsstörung der Klappe kommt hierbei durch eine Erweiterung der Aorta ascendens bzw. des sinotubulären Überganges zustande. Es erfolgt ein Ersatz der Aorta ascendens und des Sinus, wobei die patienteneigene Aortenklappe direkt mit der Gefäßprothese vernäht wird (valve sparing procedure Abbildung 4) (David et al. 1995; Yacoub et al. 1998).

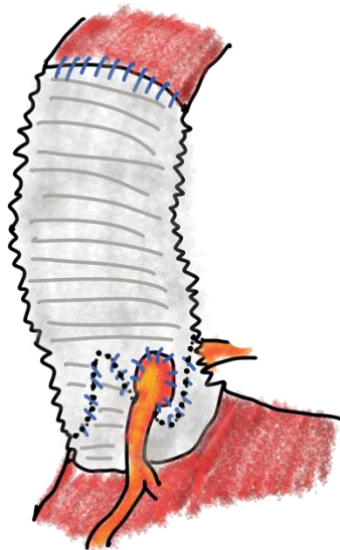


Abbildung 5: Eigene Darstellung der Aortenklappen-Reimplantation nach David , basierend auf : Herz-Thoraxchirurgie UK Köln 2023, <https://herzchirurgie.uk-koeln.de/erkrankungen-therapien/aortenchirurgie/>, Zugriff am 13.07.2025

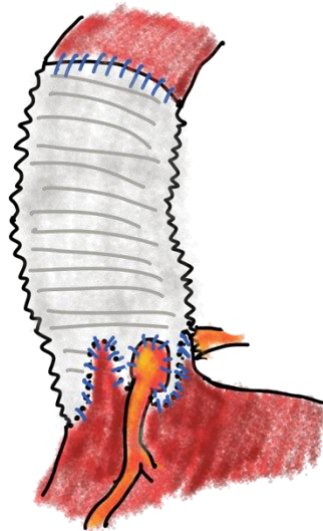


Abbildung 6: Eigene Darstellung der Aortenklappen-Reimplantation nach Yacoub generiert mit Google Gemini (Version 3 Flash) am 29. März 2026, basierend auf : Herz-Thoraxchirurgie UK Köln 2023, <https://herzchirurgie.uk-koeln.de/erkrankungen-therapien/aortenchirurgie/>, Zugriff am 13.07.202

### 1.1.5.2. Modifizierte Bentall-/De-Bono-Operation

Einige Erkrankungen, die mit einer Aortenklappeninsuffizienz einhergehen, erfordern sowohl einen Aortenwurzeleratz als auch den Ersatz der Aortenklappe und der Aorta ascendens. Es wurde festgestellt, dass der zeitversetzte Austausch zu erhöhten Reinterventionsraten und zu nur unbefriedigenden Langzeitergebnissen führt (Bachet et al. 1996). Primär sollten demnach bei einer anulo-aortalen Ektasie (mit oder ohne akuter Dissektion) sowie bei Patienten mit chronischem Aortenwurzelerkrankung und begleitender Aortenklappendysfunktion (z.B.: bei Marfan-Syndrom) klappentragende Gefäßprothesen zum Einsatz kommen (DeBakey et al. 1982; Donaldson und Ross 1982; Gott et al. 1986). Die Bentall-Operation wurde erstmalig 1968 von Hugh Bentall und Antony de Bono beschrieben (Bentall und Bono 1968) und umfasst den kombinierten Ersatz der Aortenwurzel und der Aortenklappe unter Verwendung einer klappentragenden Gefäßprothese (Kouchoukos et al. 1991; Eitz et al. 2007; Halstead et al. 2005). Der komplette Aortenwurzeleratz kann unter Verwendung biologischer

oder mechanischer klappentragender Gefäßprothesen erfolgen (Wallen et al. 2019; Stamou et al. 2015; Nardi et al. 2020).

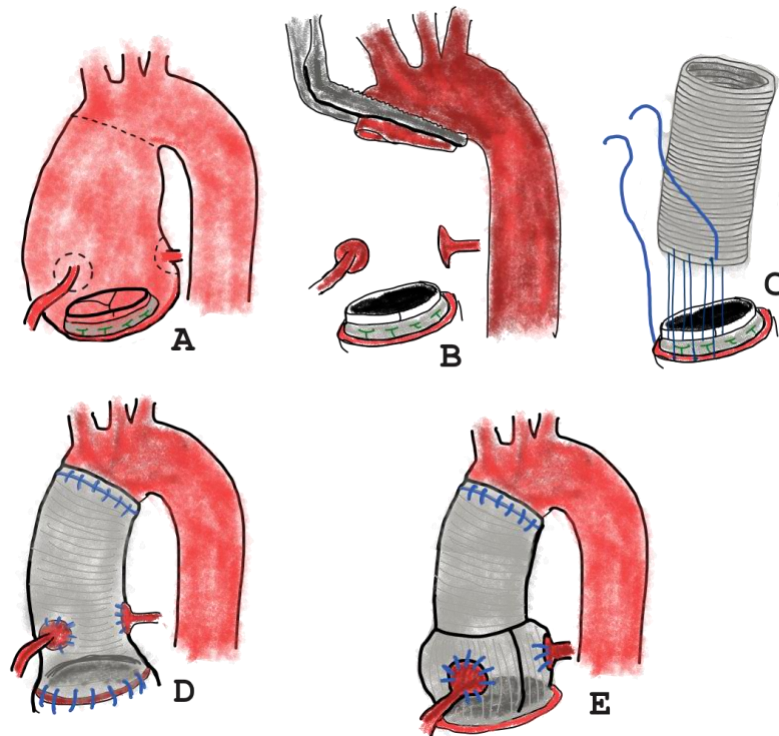


Abbildung 7: Eigene Darstellung einer Bentall-OP, basierend auf Malekan et al. 2011

## 1.2. Problemhintergrund

Junge Erwachsene und Erwachsene mittleren Lebensalters mit einer Aortenklappenerkrankung und einer Indikation zum Klappenersatz stellen eine schwierige Bevölkerungsgruppe mit besonderen Herausforderungen an die Klappenchirurgie dar (Aboud et al. 2021). Aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung haben diese Patienten ein höheres kumulatives Lebenszeitrisiko für prothesenbedingte Komplikationen und Re-Interventionen und benötigen daher eine physiologische und dauerhafte Klappenoperation (Baumgartner et al. 2017). Der Aortenklappenersatz mit mechanischen oder biologischen Prothesen ist das Standardverfahren zur Behandlung der Aortenklappenerkrankung, hat aber teilweise unbefriedigende Ergebnisse gezeigt (Baumgartner et al. 2017; Rashtian et al. 1990).

Neben biologischen Prothesen gibt es zwei Verfahren, die eine nahezu physiologische Reparatur der Aortenklappe ermöglichen, jedoch aufgrund ihrer anspruchsvollen Technik eine längere Ausbildung und höhere chirurgische Expertise erfordern (Aboud et al. 2021). Das Ross-Verfahren ist eine einzigartige chirurgische Technik, bei der die erkrankte Aortenklappe des Patienten durch seine eigene gesunde Pulmonalklappe ersetzt wird und in den meisten Fällen ein Homograft in die Pulmonalklappenposition eingesetzt wird. Dieses Verfahren ist mit guten Langzeitergebnissen verbunden (Aboud et al. 2021), Sievers et al. 2016; Mazine et al. 2017). Einen anderen Ansatz bietet die Remodeling- und Reimplantationstechnik der Aortenklappe nach David oder Yacoub. Hierbei handelt es sich um ein klappenerhaltendes Verfahren mit ebenso überzeugenden Ergebnissen (Tian et al. 2013; David et al. 2017), das allerdings nur bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz und Aortenaneurysma eingesetzt werden kann, nicht aber bei einer Aortenklappenstenose.

### **1.3. Zielstellung**

Ziel der Studie war es, die Hämodynamik der rekonstruierten Herzklappen in Ruhe und während einer Belastung, die den Alltagsstress simulieren soll, zu untersuchen. Es wurden Patienten nach einer Ross- oder David- bzw. Yacoub-Operation mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Bisher gibt es in der Literatur keinen direkten hämodynamischen Vergleich der beiden Techniken bei Patienten, sodass wir untersuchen wollten, ob die eine Technik der anderen aus hämodynamischer Sicht überlegen ist. Da die Ross-Operation ein Zweiklappeneingriff (Aortenklappe und Pulmonalklappe) ist, wurde in dieser Studie die Hämodynamik von Autograft und auch Homograft (rechtes und linkes Herz) mit den entsprechenden Kontrollgruppen verglichen.

In der bisherigen Literatur fällt eine Diskrepanz zwischen den

deutlich erhöhten Druckgradienten über dem Homograft in Pulmonalklappenposition und dessen ähnlich guter Langzeitprognose wie die des Autografts auf. Dieser zeigt jedoch im Vergleich zu gesunden Kontrollen keinen erhöhten Druckgradienten (Vogt 2012; Bechtel et al. 2003; Sievers et al. 2003).

Daher wollten wir die Ursache für die bekannte hämodynamische und prognostische Diskrepanz zwischen Homograft und Autograft herausfinden. Wir stellten die Hypothese auf, dass das Energy-Loss-Konzept (EL) mit Druckerholung (PR) eine wichtige Rolle bei der Bestimmung der tatsächlichen Hämodynamik des pulmonalen Homografts spielt, da die echokardiographisch gemessenen Druckgradienten die tatsächlichen Werte überschätzen, indem sie die postvalvuläre Druckerholung im Gegensatz zur invasiven Kathetermessung nicht berücksichtigen (siehe Methodenteil Druckerholung). Insbesondere wurde nach nicht-invasiven hämodynamischen und klinischen Belegen gesucht, um die Anwendung dieses EL-Konzeptes zu rechtfertigen.

### **1.4. Fragestellung**

Unterscheidet sich die Klappen-Hämodynamik nach Ross- bzw. David- oder Yacoub-Rekonstruktion von den gesunden Kontrollen in Ruhe und auch während moderatem Stress mit anschließender Erholungsphase?

Ist die Hämodynamik einer Ross-Operation der nach David- oder Yacoub-Operation ebenbürtig oder ist eine der beiden Techniken der anderen hämodynamisch überlegen?

Da die Ross-Operation neben dem Autograft auch den Homograft mit beinhaltet, soll auch die Hämodynamik des Homograft von Kontrollen verglichen werden. In diesem Zusammenhang soll auch die Frage geklärt werden, ob das Prinzip der Druckerholung im kleinen Kreislauf eine Rolle spielt und eventuell die

Hämodynamik des Homograft beeinflusst.

Letztendlich widmen wir uns der Frage, ob aus den hämodynamischen Daten Rückschlüsse gezogen werden, welche Patienten mit welchem Operationsverfahren am besten versorgt werden können.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patientenkollektiv

Im Rahmen der retrospektiven Datenanalyse wurde das Patientenkollektiv in den Jahren zwischen 2016 und 2020 in den ersten 6 Monaten nach einer Klappenoperation untersucht. Die Teilnahme gesunder Patienten die keine Symptome zeigten erfolgte freiwillig und erst nach ausführlicher Aufklärung. Aufgrund der umfangreichen echokardiographischen Messungen zu jedem Zeitpunkt des Studienprotokolls konnten die hämodynamischen Parameter der Autotransplantate und des Homografts bei Patienten nach Ross-Operation nicht direkt nacheinander untersucht werden. Daher mussten zwei verschiedene „Ross-Gruppen“ und 2 entsprechende Kontrollgruppen gebildet werden.

Im ersten Abschnitt der Studie wurde die Hämodynamik der Aortenklappe bei 45 Patienten nach Ross-Verfahren (Autograft) und 17 Patienten mit Aortenklappenrekonstruktion nach David/Yacoub nach Einholung ihrer Zustimmung untersucht. Als Kontrollgruppe (C) dienten insgesamt 26, auf das Alter abgestimmte gesunde Freiwillige. Sie wiesen keine koronare Herzerkrankung auf und zeigten eine normale linksventrikuläre Pumpfunktion. Zudem konnte echokardiographisch eine physiologische Klappenfunktion nachgewiesen werden.

Im zweiten Abschnitt wurde die Hämodynamik des pulmonalen Homografts bei 65 Patienten nach Ross-Operation, mit der von 31 gesunder Kontrollprobanden mit nativer Pulmonalklappe verglichen. Darüber hinaus konnte der rechtsventrikuläre Spitzendruck bei jeweils 20 Patienten in der Untergruppe mit pulmonalen Homografts und nativen Klappen bestimmt werden. Diese Bestimmung wurde benötigt, um die Anwendung und klinische Relevanz der Druckerholung für dieses Patientenkollektiv zu überprüfen.

## 2.2. Erläuterung echokardiographischer Bezeichnungen

### 2.2.1. Pmean und Schlagvolumen

Der mittlere transvalvuläre Druckgradient (Pmean) wurde unter Verwendung des Dopplersignals über der Aortenklappe bzw. über der Pulmonalklappe erfasst.

Zur Ermittlung des Schlagvolumens während der gesamten Öffnungszeit der Klappe wurden der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) bzw. des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT), sowie das Geschwindigkeits-Zeit-Integral (VTI) aus dem gepulsten Doppler des links- bzw. rechtsventrikulären Ausflusstraktes herangezogen und wie folgt berechnet:

$$SV = (D^2/4) * \pi * (LVOT - VTI) \text{ bzw.}$$

$$SV = (D^2/4) * \pi * (RVOT - VTI)$$

### 2.2.2. Ventrikuläre Auswurfzeit

Die ventrikuläre Auswurfzeit (t) wurde durch die Bestimmung der Zeit zwischen der R-Zacke im EKG und dem Ende des LVOT-VTI / RVOT-VTI-Signals ermittelt. Hierbei wurde das Geschwindigkeits-Zeit-Integral während der Austreibungsphase im links- bzw. rechtsventrikulären Ausflusstrakt (LVOT-VTI bzw. RVOT-VTI) mittels gepulstem Doppler bestimmt.

### 2.2.3. Druck-Frequenz-Produkt

Das Druck-Frequenz-Produkt korreliert mit dem myokardialen Sauerstoffbedarf und kann somit als Maß für die Gesamtarbeit des Herzens herangezogen werden (Gobel et al. 1978). Bereits frühere Arbeiten haben gezeigt, dass Veränderungen der Herzfrequenz

und des Doppelproduktes gleichzeitig auch Veränderungen des myokardialen Blutflusses und Sauerstoffbedarfs bei jungen gesunden Männern während der Belastung verursachen (Nelson et al. 1974). In dieser Studie wurde das Druck-Frequenz-Produkt wie folgt berechnet:

Druck-Frequenz-Produkt = Herzfrequenz (Schläge pro Minute) \* systolischer Blutdruck (mmHg)

### 2.2.4. Schlagarbeit (SA) und transvalvuläre Schlagarbeit

Um das notwendige Herzzeitvolumen bei einer Klappenstenose aufrechtzuerhalten, muss der Ventrikel hohe Drücke erzeugen, was mit einer Erhöhung der Schlagarbeit einhergeht (Heinrich et al. 1996). Die links- bzw. rechtsventrikuläre Schlagarbeit, die pro Herzschlag aufgebracht werden muss, wird durch folgende Berechnung ermittelt:

Transvalvuläre (links- bzw. rechtsventrikuläre) Schlagarbeit = mittlerer Druckgradient über der Klappe (Pmean) \* Schlagvolumen

### 2.2.5. Klappenwiderstand und Fluss

**Klappenwiderstand (VR):**  $VR = P_{mean}/Q$

**Fluss (Q):**  $Q \text{ (ml/s)} = SV/t$

### 2.2.6. Pressure-Slope

Die Slope bezeichnet den Druckanstieg pro Minute. Hierfür berechnet man die Differenz aus dem Durchschnitt des mittleren Druckgradienten bei 75 Watt und in Ruhe. Das Ergebnis dividiert man durch die Zeit (6 Minuten).

Slope (mmHg/min) =  $(P_{mean \text{ 75W in mmHg}} - (P_{mean \text{ Ruhe in mmHg}}) / 6 \text{ min}$

### 2.2.7. Effektive arterielle Elastance (Ea)

Die effektive arterielle Elastance ist ein vereinfachter Parameter, der die Gesamtnachlast des linken Ventrikels einschließlich des peripheren Widerstandes und der vaskulären Compliance, widerspiegelt (Kelly et al. 1992).

Die effektive arterielle Elastance (Ea) ergibt sich aus dem Verhältnis von linksventrikulärem endsystolischem Druck und Schlagvolumen (Sunagawa et al. 1985).

$Ea = \text{endsystolischer Druck} / \text{Schlagvolumen} = 0,9 \text{ RR}_{\text{sys}} / \text{Schlagvolumen}$  (Gobel et al. 1978)

Zudem konnte gezeigt werden, dass die effektive arterielle Elastance durch die Herzfrequenz beeinflusst wird und somit einen direkten Einfluss auf die Nachlast des Herzens hat (Reil et al. 2013).

### 2.2.8. Druckerholung (pressure recovery, PR) und energy loss (EL)

Bevor im Weiteren das Prinzip der Druckerholung erläutert wird, ist es wichtig zu verstehen, wie Druckunterschiede zwischen dem Herzen (z.B. dem linken Ventrikel) und den damit verbundenen Gefäßen (z.B. der Aorta) entstehen. Insgesamt lassen sich verschiedene Formen mechanischer Energie (potentielle Energie und kinetische Energie in mmHg) im Kreislaufsystem unterscheiden. Diese können sich frei ineinander umwandeln, ohne dass Energie verloren geht (Akins et al. 2008). Die klinische Abschätzung des Druckgradienten über einer Klappe während der Doppler-Echokardiographie basiert auf dem einfachen physikalischen Grundprinzip der Energieerhaltung. (Levine et al. 1989). Man berechnet die mittlere Druckdifferenz zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta während der Systole. Dieser ermittelte maximale Druckgradient entspricht der weit verbreiteten

Gleichung, die bei der Doppler-Untersuchung genutzt wird:  $\Delta P = 4v^2$  (vereinfachte Bernoulli Gleichung, siehe Abbildung 10) (Levine et al. 1989). Wenn man sowohl die kinetische Energie ( $V$  = Geschwindigkeitsenergie in mmHg), als auch die potentielle Energie ( $P$  in mmHg) an zwei unterschiedlichen Punkten eines geschlossenen Systems misst, muss die Gesamtenergie gleich sein, solange keine Energieumwandlung stattfindet (Abbildung 8).

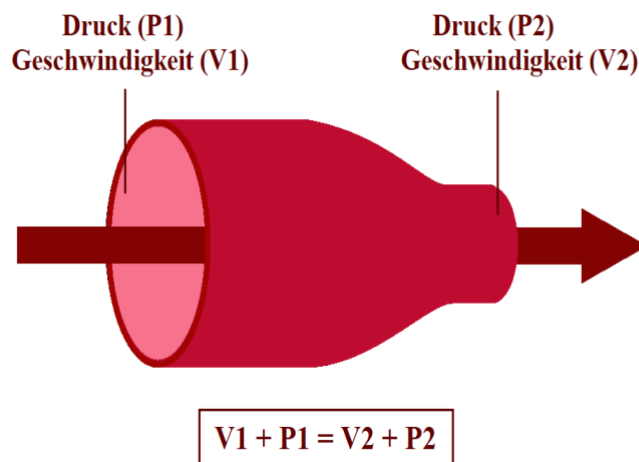


Abbildung 8: Eigene Darstellung der Gleichung nach Bernoulli (Dennig et al. 1986)

Im Blutkreislauf wird nun die kinetische Energie durch die Dichte der Flüssigkeit ( $P$ ) und die Geschwindigkeit, mit der sich diese Flüssigkeit im System bewegt, ( $V$ ) bestimmt.  $V$  kann in der Echokardiographie durch die maximale Geschwindigkeit bestimmt werden, die durch den Doppler während der Auswurfphase gemessen wird (Bach 2010).

$$\Delta P = P1 - P2 = 4 (V2^2 - V1^2) \text{ (Bach 2010)}$$

$P1, V1$  = Druck und Geschwindigkeit proximal der Engstelle

$P2, V2$  = Druck und Geschwindigkeit distal der Engstelle

Die vereinfachte Bernoulli Formel geht davon aus, dass die proximale Geschwindigkeit ( $V1$ , vor der Engstelle) vernachlässigt

werden kann, wenn diese Geschwindigkeit  $< 1\text{m/s}$  beträgt. (Baumgartner et al. 2017).

Hieraus resultiert die vereinfachte Bernoulli-Formel:

$$\Delta P = 4v^2 \text{ (Tomita et al. 1986)}$$

Wenn die Strömungsgeschwindigkeit an einer Verengung zunimmt, kommt es an dieser Stelle zu einer proportionalen Druckabnahme (Amsel 1997). Laut Akins et al. gibt es 3 Arten, wie mechanische Energie verloren gehen kann: durch Flüssigkeitsverlust, Verlust durch Wärmeenergie im Sinne von Turbulenzen, die meist nicht in einem gesunden Kreislauf vorhanden sind und bei einem Verlust durch Stromumkehr. All diese Verluste spiegeln das Ergebnis der Interaktion von Flüssigkeit mit der festen Gefäßwand wider, wobei es zu Reibung und somit zur Umwandlung mechanischer Energie in Wärmeenergie kommt. Diese Wärmeenergie kann nicht erneut in mechanische Energie umgewandelt werden und geht demnach verloren (Akins et al. 2008). Auch nach einer Engstelle wird ein Teil der kinetischen Energie durch beispielsweise Turbulenzen in Wärmeenergie umgewandelt, wodurch es zu einem Druckabfall kommt. Der Fluss verlangsamt sich hier jedoch und ein Teil der kinetischen Energie wird wieder in potentielle Energie umgewandelt. Dies führt zu einem erneuten Anstieg des gemessenen statischen Druckes, was als Druckerholung (pressure recovery, PR) bezeichnet wird. (Baumgartner et al. 2017). Die Druckerholung bei Klappenstenosen ist ein etabliertes physiologisches Prinzip und wurde sowohl experimentell (Heinrich et al. 1996) als auch klinisch (Laskey und Kussmaul 1994) durch invasive Druckmessungen während der Katheteruntersuchung nachgewiesen. Zwischen dem in der Doppler-Echokardiographie gemessenen Gradienten und dem invasiv ermittelten Gradienten existiert oftmals ein relevanter Unterschied (Garcia et al. 2000). Dieser Unterschied kommt durch die Rückumwandlung kinetischer Energie in potentielle Energie distal der Stenose zustande, die in der Aortenwurzel verursacht wird (Baumgartner et al. 1999;

Niederberger et al. 1996). In der Echokardiographie wird an der Stelle mit der höchsten Geschwindigkeit gemessen, welche sich direkt in oder direkt nach der Stenose befindet. Wie man Abbildung 9 entnehmen kann, wird hier jedoch ein niedrigerer Druck als der, der aufgrund der Druckerholung weiter distal in der Aorta herrscht, abgeleitet. Dies führt dazu, dass der Druckabfall über der Klappe durch die Echokardiographie überschätzt wird. Durch die Messung wird ein höherer Druckgradient zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta angezeigt, als er in Wirklichkeit besteht.

Auch der Durchmesser der Aorta ascendens spielt bei der Druckerholung eine wichtige Rolle. Wie man anhand von Abbildung 12 erkennen kann, ist die Druckerholung bei Patienten mit einem kleinen Aortendurchmesser höher als bei Patienten mit einem großen Durchmesser, da hier mehr Turbulenzen entstehen und Wärmeenergie verloren geht. Somit wird der Druckgradient bei Patienten mit einem kleinen aortalen Durchmesser in der normalen Doppleruntersuchung stärker überschätzt (Pibarot et al. 2013).

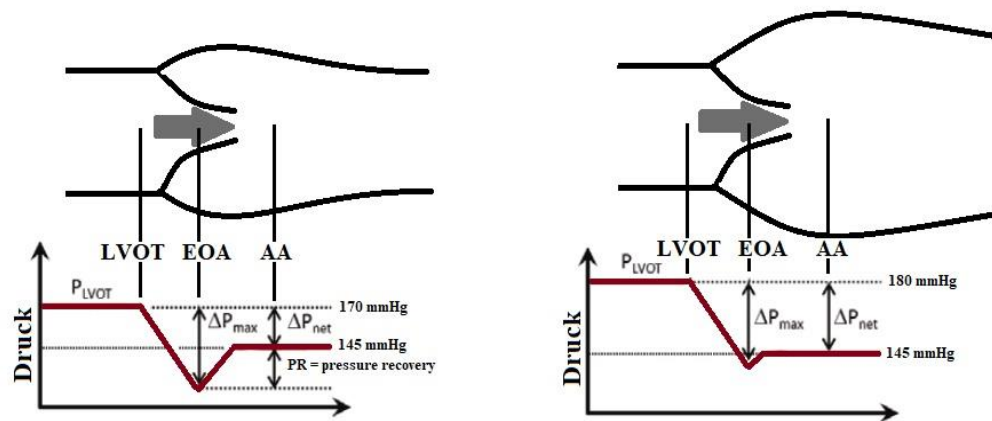


Abbildung 9: Eigene Darstellung der Druckerholung nach (Pibarot et al. 2013)

Abbildung 9 zeigt eine schematische Darstellung von Fluss und Blutdruck entlang des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT), der Aortenklappe und der Aorta ascendens während der Systole bei zwei Beispielpatienten mit demselben Schlagvolumen von 80ml. Es besteht auch dieselbe effektive Klappenöffnungsfläche (EOA; 0,9 cm<sup>2</sup>), jedoch unterschiedliche Durchmesser der Aorta ascendens (Patient 1: 2cm, Patient 2: 4cm). Der maximale

Druckgradient, der in der Vena contracta gemessen wird ( $\Delta P_{max}$ ) ist derselbe bei beiden Patienten. Bei Patient 1 mit einem kleineren aortalen Durchmesser gibt es jedoch eine höhere Druckerholung. Patient 2 hat nur eine minimale Druckerholung. Demzufolge ist der Nettogradient ( $\Delta P_{net}$ ), welcher mittels Katheter gemessen wird bei Patient 2 signifikant höher als bei Patient 1.

Der Druckgradient zwischen dem linksventrikulären Ausflusstrakt und der Aortenwurzel einschließlich der Druckerholung wird als energy loss (EL) bezeichnet. Hierfür wurden mittlerweile invasiv überprüfte echokardiographische Formeln entwickelt, um die Druckerholung und den energy loss auch nicht invasiv berechnen zu können. In einer Studie von Baumgartner et al. (Baumgartner et al. 1999) konnte gezeigt werden, dass die echokardiographisch im Doppler gemessenen Druckgradienten zwar signifikant höher waren als die Gradienten in einer invasiven Katheteruntersuchung. Es fand sich jedoch eine gute Übereinstimmung der Gradienten, wenn die Druckerholung in der echokardiographischen Formel berücksichtigt wurde.

Das Konzept des energy loss wurde zwar erstmals bei der Aortenklappenstenose gezeigt (Heinrich et al. 1996; Laskey und Kussmaul 1994; Niederberger et al. 1996), kann aber auch auf das rechte Herz angewendet werden (Singh et al. 2020). In einer Studie von Reil et al. konnte die klinische Relevanz des energy loss auch für Patienten mit einem Homograft und die Pulmonalarterie gezeigt werden (Reil et al. 2022). Hierbei zeigte sich, dass der tatsächliche pulmonale Gefäßwiderstand bei Homografts im Vergleich zu der entsprechenden Kontrollgruppe unterschätzt wurde, wenn der energy loss nicht berücksichtigt wurde. Diese Abweichung konnte durch Anwendung des energy loss Konzeptes beseitigt werden.

**Mittelwert des energy loss:  $EL = 4 * V_{mean}^2 * (1 - EOA/PA)^2$**   
(Garcia et al. 2000)

EOA ist hierbei die effektive Öffnungsfläche des Homografts nach Kontinuitätsgleichung. PA spiegelt die Durchschnittsfläche der Lungenarterie wider.

Die Durchschnittsfläche (PA) wird wie folgt berechnet:

$$PA = (D/2)^2 \times \pi \quad (D = \text{Durchmesser der proximalen Pulmonalarterie})$$

Wie in Abbildung 10 zu sehen ist, spiegelt die effektive Öffnungsfläche hierbei nicht die anatomische Öffnungsfläche wider, sondern entspricht der Querschnittsfläche des Jets der am Punkt der größten Verengung (Vena contracta) von der Klappe ausgeht (Akins et al. 2008).

Die anatomische Klappenöffnungsfläche stellt die tatsächliche Größe der Klappenöffnung an ihrem engsten Punkt dar und kann direkt durch bildgebende Verfahren wie die kardiale Computertomographie oder Magnetresonanztomographie gemessen werden. In der Echokardiographie wird sie mittels Planimetrie bestimmt und wird im Vergleich zur effektiven Öffnungsfläche insbesondere bei der Aortenklappenstenose oftmals überschätzt. Die effektive Öffnungsfläche ist hingegen in der Regel kleiner als die anatomische Öffnungsfläche, bedingt durch Strömungsdynamiken wie die Kontraktion des Blutstroms nach dem Klappendurchtritt, was auch als „Vena-contracta-Effekt“ bekannt ist (Lansakara und Unai 2023). Die EOA wird echokardiographisch mithilfe der Kontinuitätsgleichung berechnet, wobei Faktoren wie der Druckgradient oder der Blutfluss berücksichtigt werden und liefert somit eine genauere Darstellung der funktionellen Leistungsfähigkeit der Klappe.

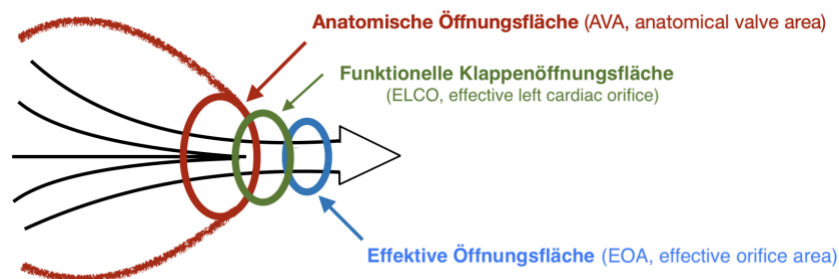


Abbildung 10: Darstellung der Klappenöffnungsfläche nach Akins et al. (Akins et al. 2008); Unterschied zwischen der effektiven, funktionellen und anatomischen Klappenöffnungsfläche

In dieser Arbeit wurden folgende weitere Berechnungen herangezogen:

### **Mittelwert der Druckerholung (PR):**

$PR = 4 * V_{\text{mean}}^2 * 2 * EOA / PA \times (1 - EOA/PA)$  (Baumgartner et al. 1999)

### **Druckerholungs-Index (pressure recovery index; PRI) = relative Druckerholung in %:**

$PRI = PR/P_{\text{mean}} = 2 (EOA/PA - (EOA/PA)^2)$  (Voelker et al. 1992)

### **energy loss-Koeffizient (ELCO)**

= die funktionelle Klappenöffnungsfläche (ELCO, mmHg) des Homografts, indem man die Druckerholung (PR) in die Gleichung einbezieht:

$ELCO = EOA * PA / (PA - EOA)$  (Gonzalez-Ciccarelli und Ortoleva 2021)

### **energy loss-Koeffizient Index (ELCOI)**

= der energy loss-Koeffizient (ELCO) unter Berücksichtigung der individuellen Körpermaße des Patienten:

$ELCOI = EOA * PA / (PA - EOA) / \text{Körperoberfläche}$  (Garcia et al. 2000, Reil et al. 2022)

### **Klappenwiderstand unter Berücksichtigung der Druckerholung (VrPR):**

$VrPR = \text{mean EL}/Q$

### **Transvalvuläre Schlagarbeit unter Berücksichtigung der Druckerholung (SWPR):**

$SWPR = \text{mean EL} \times SV$

### **2.3. Echokardiographische Messungen und Übungsprotokoll**

Die Stressechokardiographie wurde in Rückenschräglage des Patienten durchgeführt. Hierbei erfolgte die körperliche Belastung des Patienten mit Hilfe eines Fahrradergometers (Boso ergofit 877, Deutschland), wie bereits zuvor durch Hanke et al. beschrieben (Hanke et al. 2013). Während der Untersuchung wurde kontinuierlich ein Elektrokardiogramm aufgezeichnet. Auch der Blutdruck wurde alle 2 Minuten mittels einer nicht-invasiven Manschetten-Blutdruckmessung (Gerät: Dinamap, Siemens, Deutschland) ermittelt. Die Untersuchung umfasste eine normale 2D-Echokardiographie und Doppler-Messungen, um die Kammervolumina und die Kammerdimensionen zu beurteilen (LVEDD bzw. RVEDD und LVESD bzw. RVESD). Sowohl die Pumpfunktion (EF), das Schlagvolumen (SV) als auch das endsystolische (ESV) und enddiastolische Volumen (EDV) wurden nach Simpson im 4-Kammer- und im 2-Kammer-Blick gemessen.

Abgebrochen wurde die Belastung bei schwerer systolischer Hypertonie (systolischer Blutdruck > 250 mmHg), einer neu aufgetretenen Arrhythmie oder bei Erschöpfung des Patienten.

Die transthorakale Echokardiographie wurde mittels eines Vivid 9-Systems (GE Healthcare, Oslo, Norwegen) im Ruhezustand, während der Belastung bis 75 Watt und während der Erholungsphase nach maximaler Belastung durchgeführt. Die 9-minütige Erholungsphase schloss sich hierbei ohne weitere Unterbrechung direkt an die maximale persönliche Belastungsgrenze an. Die Patienten wurden in einzelnen Schritten von 25 Watt bis zu ihrer persönlichen Leistungsgrenze belastet. Jede Belastungsstufe wurde für 2 Minuten aufrechterhalten. Am Ende jeder Belastungsstufe, meist nach ca. 90 Sekunden, und nach jeder Minute in der Erholungsphase wurden der Fluss (flow), der mittlere Druckgradient (Pmean) sowie der Gefäßwiderstand (R)

mittels transthorakaler Echokardiographie gemessen. Es wurde eine maximale Belastung bis ca. 100 Watt durchgeführt. Um ähnliche Stressbedingungen in den verschiedenen Gruppen zu erreichen und sie somit vergleichbar zu machen, wurden die hämodynamischen Parameter nur bis zu einer Belastungsstufe von 75 Watt verglichen. Dies war der Wert, der von allen untersuchten Probanden erreicht werden konnte und etwa ihrer körperlichen Belastung im Alltag entspricht.

Genauere Einzelheiten der echokardiographischen Auswertung wurden bereits zuvor beschrieben (Reil et al. 2020; Reil et al. 2021).

### **2.4. Ethikvotum**

Die Studie wurde von der institutionellen medizinischen Ethikkommission der Universität Lübeck (Nr. 20-399) genehmigt.

### **2.5. Statistische Verfahren**

Die Daten werden als absolute Zahlen, Prozentsätze oder Mittelwerte (95% Konfidenzintervall) dargestellt. Zur besseren Übersicht der erhobenen Daten und derer umfangreicher Tabellenkalkulation wurde Microsoft Excel verwendet.

Da in dieser Arbeit mehr als 2 Stichproben miteinander verglichen werden sollen, stellt der t-Test keine geeignete Auswertungsmöglichkeit dar. Die Veränderungen der hämodynamischen Parameter zwischen den einzelnen Gruppen (DY, Autograft, Kontrollen) wurden mittels eines einfaktoriellen ANOVA-Tests für mehrere Vergleiche analysiert. Zeigte sich hierbei, dass es signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen gab, schloss sich ein Turkey-post-hoc Test an. Dieser Test verglich alle möglichen Kombinationen der einzelnen Gruppen und zeigte deren Unterschiede auf. Sowohl der ANOVA- als auch

der turkey post hoc Test konnten jedoch nur durchgeführt werden, wenn eine Normalverteilung in den einzelnen Gruppen bestand. Andernfalls wurden der Kruskal-Wallis-Test (ähnlich dem Mann-Whitney-U-Test) oder der Dunns-Mehrfachvergleich verwendet.

Die hämodynamischen Parameter von Homograft und Kontrollen wurden mittels ungepaartem t-Test miteinander verglichen.

Bei einem p-Wert  $< 0,05\%$  wurde der Unterschied als statistisch signifikant angesehen. Änderungen innerhalb der einzelnen Gruppen zwischen Ruhezustand und einer Belastung von 75 Watt wurden durch einen gepaarten T-Test untersucht. Auch hier wurden p-Werte  $< 0,05\%$  als statistisch signifikant angesehen.

Die statistische Auswertung erfolgte über das Programm Sigmaplot 14.5 (Systat Software GmbH, Düsseldorf, Deutschland).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Klinische und echokardiographische Basisdaten des linken Herzens (Autograft vs. DY vs. Kontrolle)

Alle untersuchten Patientengruppen bezüglich des linken Herzens (Kontrolle, Autograft und David/Yacoub) stimmen in den meisten Parametern überein. Sie zeigen keine signifikanten Unterschiede bezüglich ihres Alters, der Körperoberfläche, des Body-Maß-Index oder der systolischen linksventrikulären Funktion ( $EF \geq 55\%$ ) (Tabelle 1). Erwartungsgemäß wird in der Ross-Gruppe ein höherer Anteil an Patienten mit Aortenklappenstenose im Vergleich zur David/Yacoub-Gruppe beobachtet (Abbildung 12). Die Autograft-Gruppe besteht überwiegend aus männlichen Patienten, während die Geschlechterverteilung in der David/Yacoub-Gruppe nahezu ausgeglichen ist, mit einem leichten Überwiegen weiblicher Patienten. Darüber hinaus wird in der David/Yacoub-Gruppe eine größere Anzahl von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Diabetes mellitus im Vergleich zur Autograft-Gruppe erfasst. Im Gegensatz dazu zeigt die Autograft-Gruppe einen etwas höheren Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie. In der gesunden Kontrollgruppe sind keine Komorbiditäten vorhanden.

Alle untersuchten Patienten wiesen normale Durchmesser der Aorta ascendens auf ( $< 35\text{mm}$ ). Des Weiteren zeigten alle Patienten einen Sinusrhythmus, keine höhergradigen Herzrhythmus- oder Herzfunktionsstörungen und befanden sich in einem stabilen klinischen Zustand.

	<b>Kontrolle</b>	<b>Autograft</b>	<b>David/Yacoub</b>	<b>*p-Wert</b>
<b>Anzahl (n)</b>	26	45	17 (6D / 11Y)	
<b>Alter (Jahre)</b>	44 ± 12	45 ± 13	48 ± 15	0,34
<b>Körperoberfläche</b> (m <sup>2</sup> , ± SD)	1,9 ± 0,2	1,94 ± 0,21	1,96 ± 0,2	0,47
<b>Body-Mass-Index</b> (kg/m <sup>2</sup> , ± SD)	24,4 ± 2,7	24,5 ± 3,5	23,9 ± 3,3	0,55
<b>LVEF (% ± SD)</b>	60,2 ± 4,5	60,1 ± 12,7	58,2 ± 9,2	0,81

Tabelle 1: Klinische Basisdaten der untersuchten Patienten mit Autograft, David/Yacoub und Kontrollgruppe (linkes Herz); \*p-Wert vergleicht Kontrolle, Autograft und David-Yacoub

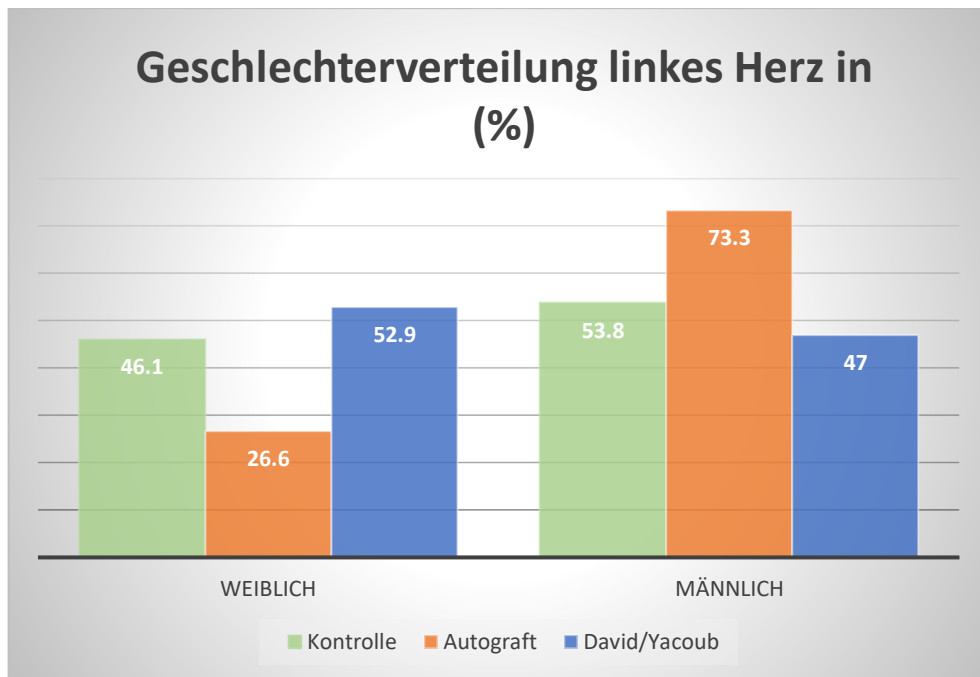


Abbildung 11: Balkendiagramm mit Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen bezogen auf das linke Herz (Kontrolle, Autograft, David/Yacoub) in %

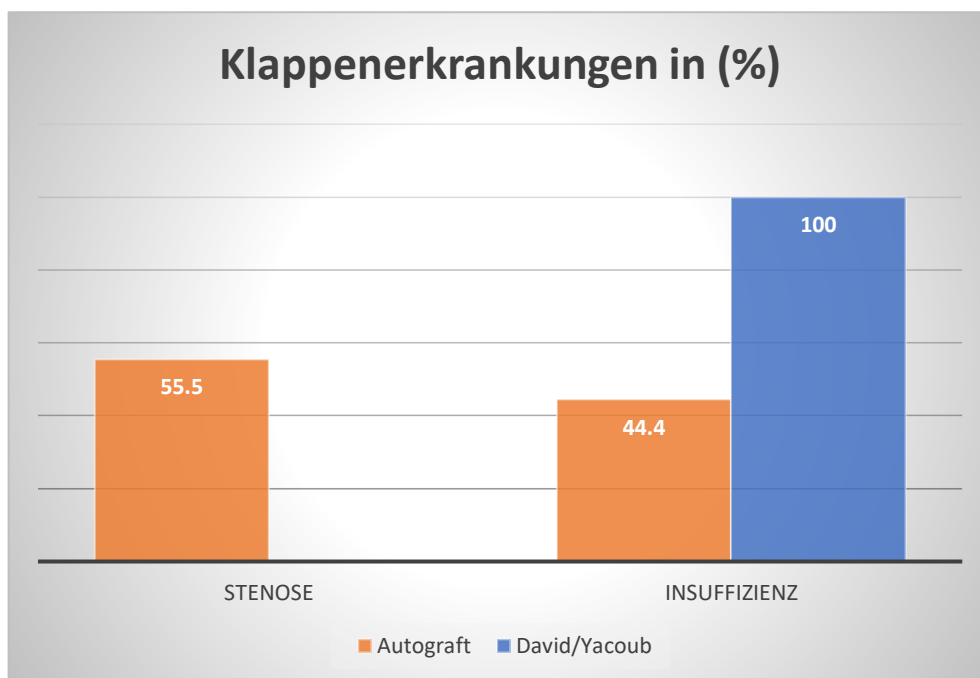


Abbildung 12: Balkendiagramm mit Klappenerkrankung (Stenose / Insuffizienz) in den einzelnen Gruppen (Autograft und David/Yacoub) in %

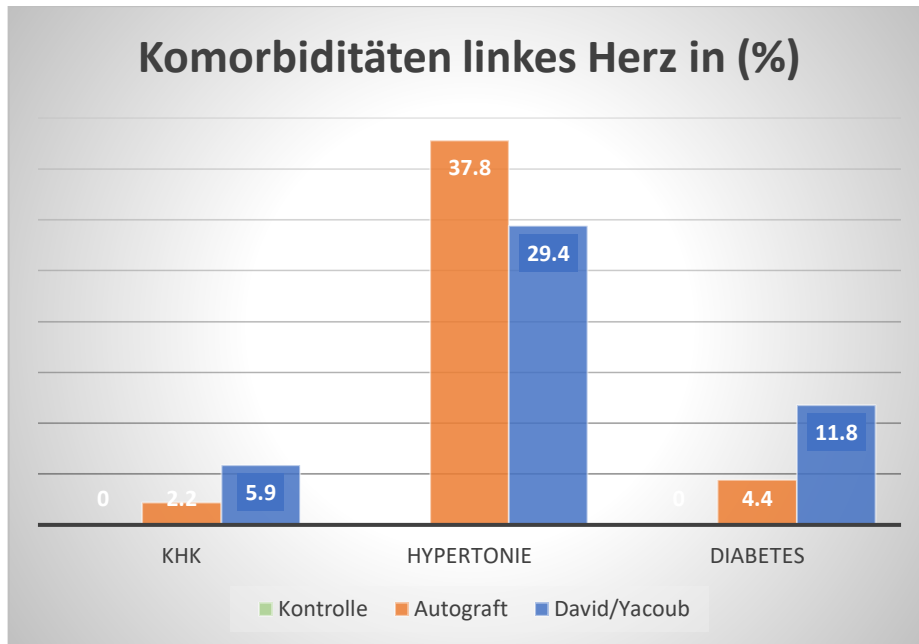


Abbildung 13: Balkendiagramm mit Komorbiditäten in den einzelnen Gruppen bezogen auf das linke Herz (Kontrolle, Autograft, David/Yacoub)

Abkürzung: KHK = Koronare Herzerkrankung, Hypertonie = arterielle Hypertonie, Diabetes = Diabetes mellitus Typ 2

### 3.2. Klinische und echokardiographische Basisdaten des rechten Herzens (Homograft vs. Kontrolle)

Patienten mit Homografts in Pulmonalklappenposition und die korrespondierenden Kontrollen stimmen ebenso in den meisten Parametern überein. Auch sie zeigen keine signifikanten Unterschiede bezüglich ihres Alters, der Körperoberfläche oder des Body-Mass-Index (Tabelle 2). Weitere echokardiographische Bestimmungen wie der linksventrikulären (LV-EF) oder der rechtsventrikulären Funktion (TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion) zeigen keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 3). Die Homograft-Gruppe besteht überwiegend aus männlichen Patienten, während die Geschlechterverteilung in der Kontrollgruppe nahezu ausgeglichen ist (Abbildung 14). Des Weiteren finden sich in der Homograft-Gruppe mehr Komorbiditäten, insbesondere Patienten mit einer arteriellen Hypertonie. Die gesunden Kontrollprobanden weisen keine Komorbiditäten auf (Abbildung 15).

### 3. Ergebnisse

	<b>Kontrolle</b>	<b>Homograft</b>	<b>*p-Wert</b>
<b>Anzahl (n)</b>	31	66	
<b>Alter (Jahre, ± SD)</b>	44 ± 11	46 ± 12	0,55
<b>Körperoberfläche (m<sup>2</sup>, ± SD)</b>	1,9 ± 0,2	1,8 ± 0,3	0,61
<b>Body-Mass-Index (kg/m<sup>2</sup>, ± SD)</b>	25,4 ± 3,4	24,6 ± 3,7	0,45

Tabelle 2: Klinische Basisdaten der untersuchten Patienten mit Homograft und Kontrollgruppe (rechtes Herz); \*p = Homograft vs. Kontrolle bei dem zu untersuchenden Parameter

	<b>Kontrolle</b>	<b>Homograft</b>	<b>*p-Wert</b>
<b>Anzahl (n)</b>	31	66	
<b>LVEF (% , ± SD)</b>	56,5 ± 8,2	59,9 ± 5,2	0,41
<b>LVEDD (mm, ± SD)</b>	51 ± 7	50 ± 5	
<b>LVSW (mm, ± SD)</b>	9,9 ± 1,8	9,8 ± 1,6	
<b>PLW (mm, ± SD)</b>	9,6 ± 1,6	9,7 ± 1,3	
<b>RVEDD (mm, ± SD)</b>	38 ± 4	39 ± 4	
<b>TAPSE (mm, ± SD)</b>	21,6 ± 2,1	20,2 ± 2,3	0,71

Tabelle 3: Echokardiographische Basisdaten der untersuchten Patienten mit Homograft und Kontrollgruppe (rechtes Herz); TAPSE: tricuspid annular plane

### 3. Ergebnisse

systolic excursion (rechtsventrikuläre systolische Funktion); \*p = Homograft vs. Kontrolle bei dem zu untersuchenden Parameter

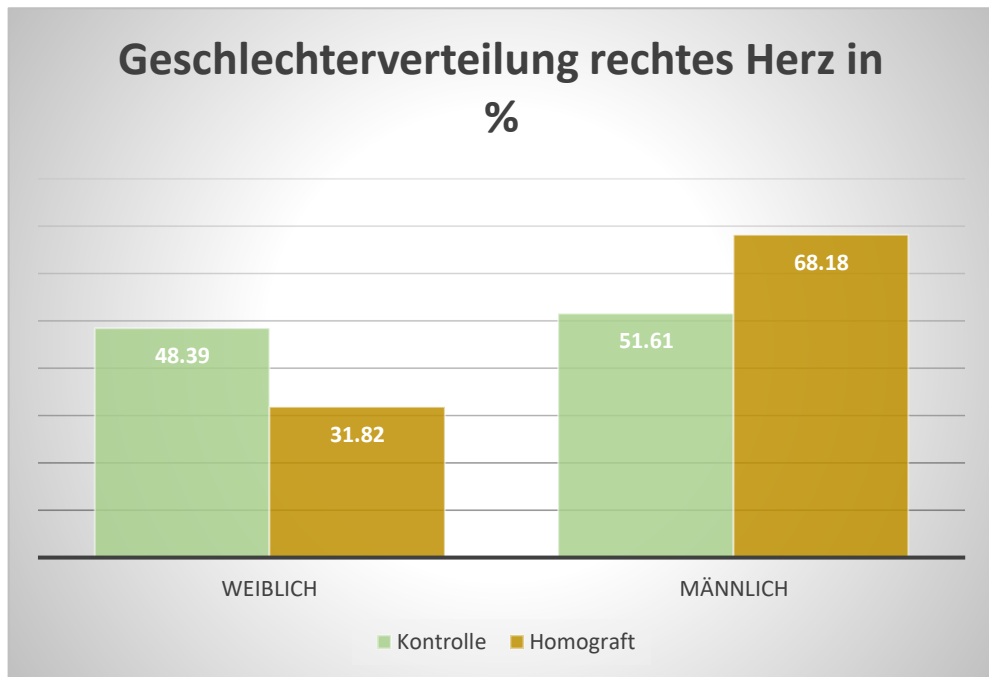


Abbildung 14: Balkendiagramm mit Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen bezogen auf das rechte Herz (Kontrolle und Homograft) in %

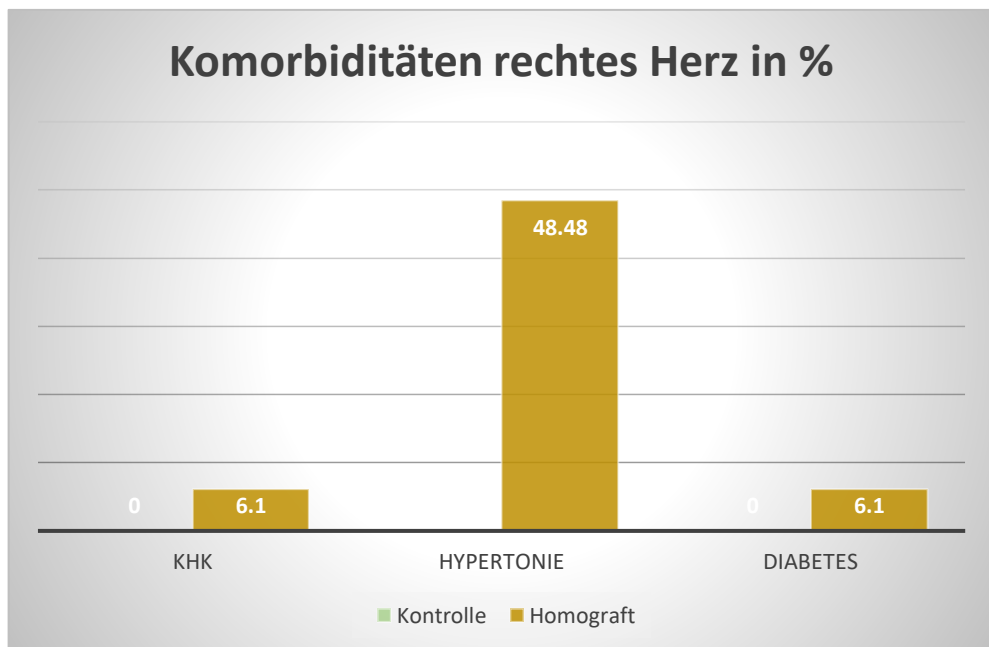


Abbildung 15: Balkendiagramm mit Komorbiditäten in den einzelnen Gruppen bezogen auf das rechte Herz (Kontrolle und Homograft)

Abkürzung: KHK = Koronare Herzerkrankung, Hypertonie = arterielle Hypertonie, Diabetes = Diabetes mellitus Typ 2

### **3.3. Hämodynamik Autograft vs. David/Yacoub vs. Kontrolle**

Tabelle 1 fasst zusammen mit den Abbildungen 11, 12 und 13 die Ausgangsmerkmale der Autograft- und David/Yacoub-Gruppe sowie ihrer jeweiligen Kontrollgruppen zusammen. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Patientenkollektiven in Bezug auf Alter, Körpermaße, linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LV-EF) oder der klinischen Anamnese. Der einzig nennenswerte Unterschied ist ein höherer Prozentsatz von Patienten mit Aortenklappenstenose in der Autograft-Gruppe im Vergleich zur David/Yacoub-Gruppe, was die unterschiedlichen chirurgischen Indikationen widerspiegelt, die mit den einzelnen Eingriffen verbunden sind.

Auch in Bezug auf die hämodynamischen Lastbedingungen ergeben sich vergleichbare Ergebnisse zwischen den Gruppen. Dazu gehören Parameter wie das Kopplungsprodukt, die effektive arterielle Elastance ( $E_a$ ) und der periphere Gefäßwiderstand zu jedem Zeitpunkt sowohl während der Belastungs- als auch der Erholungsphase (siehe Abbildung 9). Infolgedessen bleibt der transvalvuläre Fluss ( $Q$ ) über den verschiedenen Aortenklappen während der Belastung und der Erholung vergleichbar (siehe Abbildung 16D). Somit sind die untersuchten Patientengruppen hämodynamisch vergleichbaren Lastbedingungen ausgesetzt. Isolierte statistisch signifikante Unterschiede, die jedoch nicht hämodynamisch relevant sind, sind in den Abbildungen mit \* oder # gekennzeichnet und als klinisch nachrangig zu bewerten.

Die hämodynamischen Parameter, die die Klappenfunktion in den Autograft-, David/Yacoub- und Kontrollgruppen während der Belastung und der Erholung charakterisieren, sind in den Abbildungen 16E, 16F und 17A zusammengefasst. Weder der mittlere transvalvuläre Druckgradient noch der Klappenwiderstand

### 3. Ergebnisse

oder die Schlagarbeit unterscheiden sich während der Belastungs- und Erholungsphasen signifikant zwischen den einzelnen Gruppen. Sämtliche Parameter liegen im Bereich physiologischer Normwerte gesunder Kontrollen. Zu einzelnen Zeitpunkten sind statistisch signifikante, aber klinisch vernachlässigbare Unterschiede zu beobachten. Insgesamt zeigen alle Parameter einen kontinuierlichen Anstieg während der Belastung und einen entsprechenden Rückgang in der Erholungsphase.

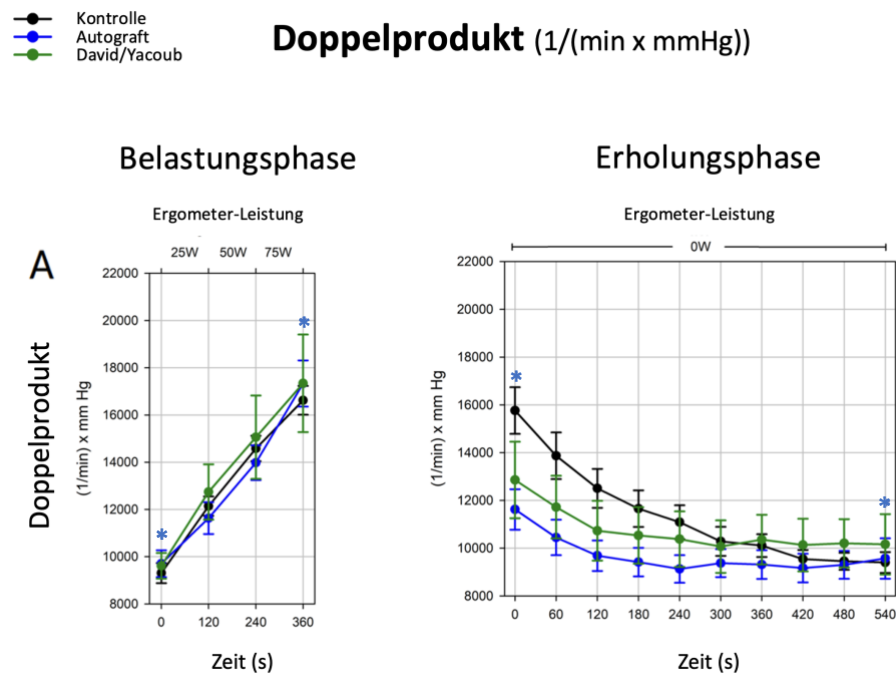


Abbildung 16A: Vergleich des Druck-Fluss-Produktes zwischen Kontrolle, Autograft und David/Yacoub während Belastung und in der Erholungsphase; \*p < 0,05 Autograft vs. Kontrolle während des korrespondierenden Zeitpunktes

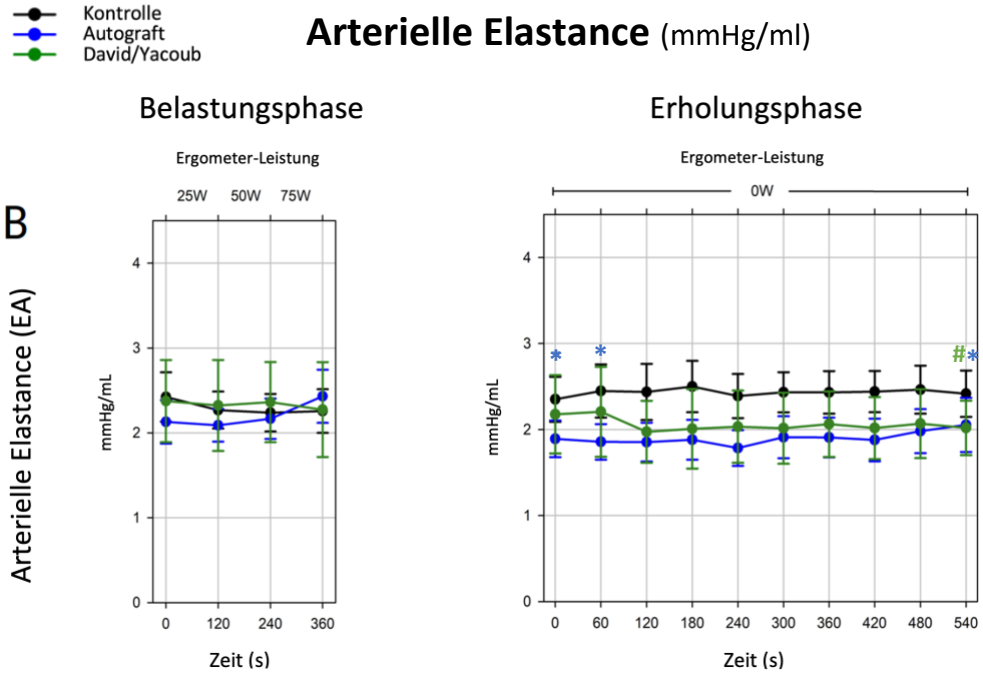


Abbildung 16B: Vergleich der arteriellen Elastance (Ea) zwischen Kontrolle, Autograft und David/Yacoub während Belastung und in der Erholungsphase; \*p < 0,05 Autograft vs. Kontrolle während des korrespondierenden Zeitpunktes; #p < 0,05 David/Yacoub vs. Kontrolle während des korrespondierenden Zeitpunktes

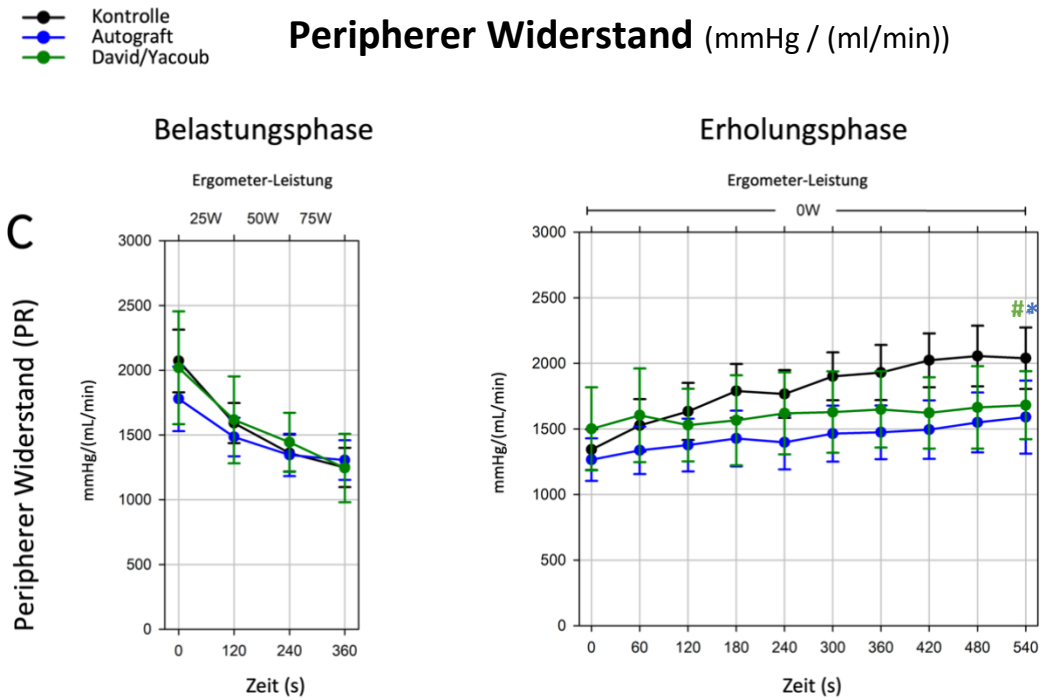
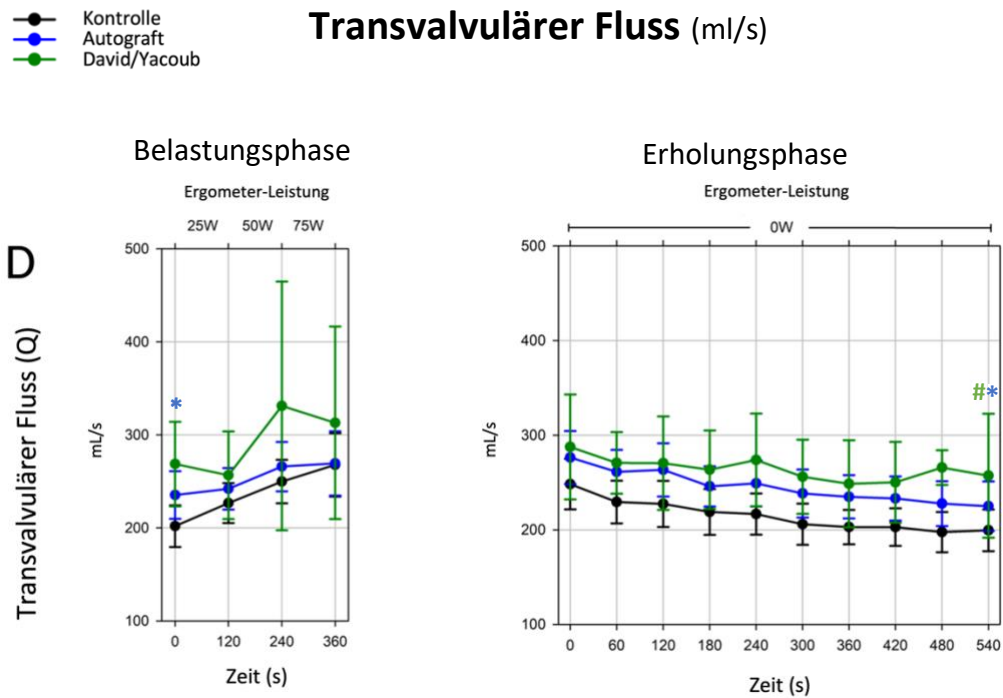


Abbildung 16C: Vergleich des peripheren Widerstandes (PR) zwischen Kontrolle, Autograft und David/Yacoub während Belastung und in der Erholungsphase; \*p < 0,05 Autograft vs. Kontrolle während des korrespondierenden Zeitpunktes; #p < 0,05 David/Yacoub vs. Kontrolle während des korrespondierenden Zeitpunktes



### 3. Ergebnisse

● Kontrolle  
● Autograf  
● David/Yacoub

## Klappenwiderstand ((mmHg x s) / mL)

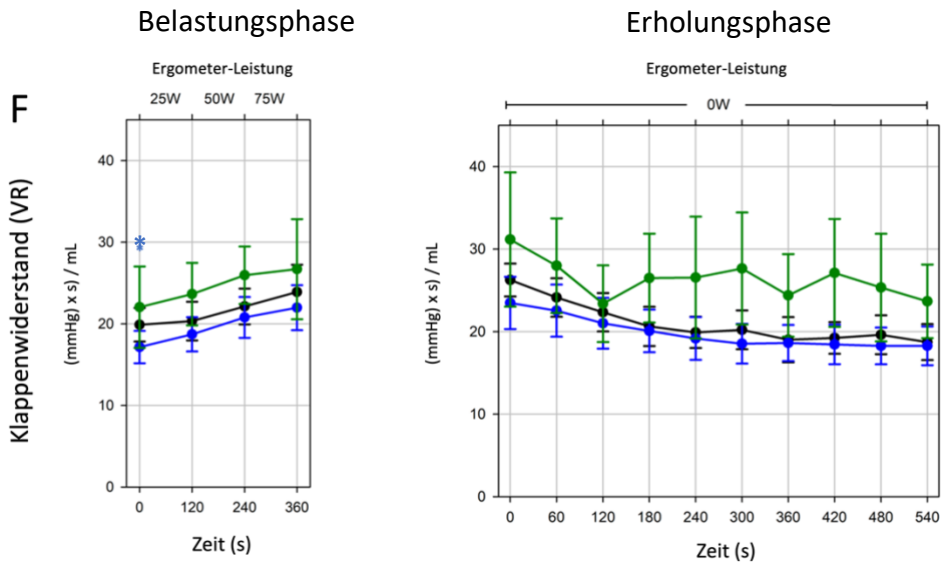


Abbildung 16F: Vergleich des Klappenwiderstandes (VR) zwischen Kontrolle, Autograf und David/Yacoub während Belastung und in der Erholungsphase; \*p = < 0,05 Autograf vs. Kontrolle während des korrespondierenden Zeitpunktes

● Kontrolle  
● Autograf  
● David/Yacoub

## Linksventrikuläre transvalvuläre Schlagarbeit (ml x mmHg)

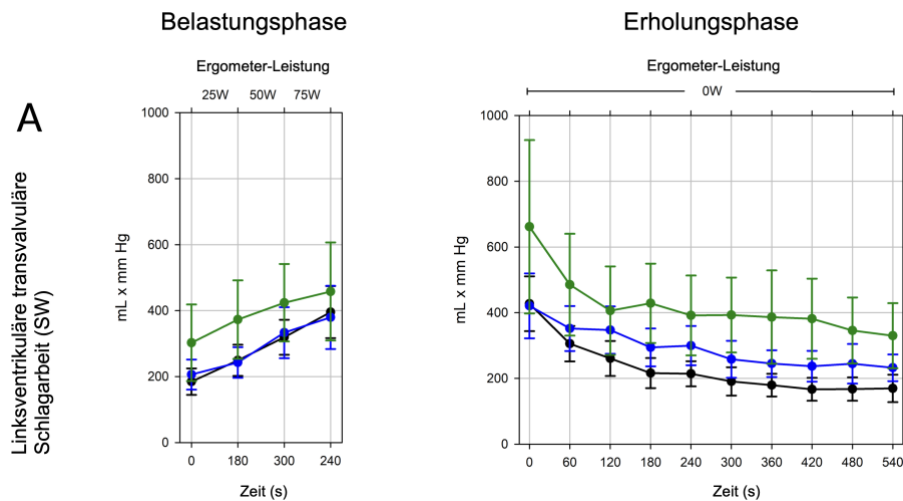


Abbildung 17A: Vergleich der linksventrikulären transvalvulären Schlagarbeit zwischen Kontrolle, Autograf und David/Yacoub während Belastung und in der Erholungsphase

### 3.4. Hämodynamik Homograft vs. Kontrolle

Die hämodynamischen Ergebnisse für Patienten mit Homografts und der entsprechenden Kontrollgruppe während Belastung und in der Erholungsphase sind in Abbildung 18A-D dargestellt. Alle Parameter der Patienten nehmen während der Belastung stetig zu und sind in der Erholungsphase entsprechend rückläufig.

Der transvalvuläre Fluss ist während Belastung und Erholung in beiden Gruppen nahezu identisch (Abbildung 18A).

- Homograft
- Homograft mit PR
- Kontrolle

#### Transvalvulärer Fluss (ml/s)

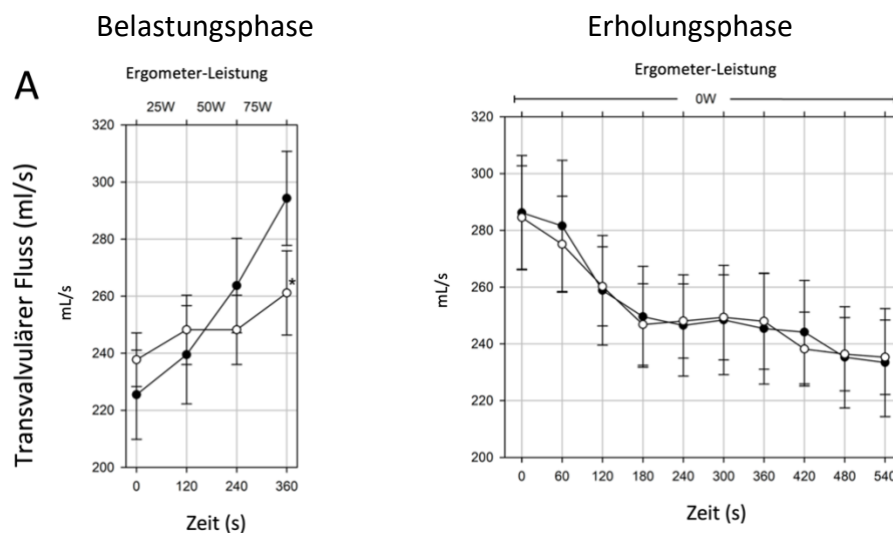


Abbildung 18A: Vergleich des transvalvulären Flusses zwischen Homograft und Kontrolle während Belastung und in der Erholungsphase; \*p = < 0,05 bei Homograft vs. Kontrolle während des korrespondierenden Zeitpunktes

Im Gegensatz dazu findet sich eine deutliche Erhöhung des Druck-Fluss-Produktes (Abbildung 18B), des mittleren Druckgradienten (Abbildung 18C) und des Klappenwiderstandes (Abbildung 18D) bei Homografts verglichen mit der Kontrollgruppe während des beobachteten Zeitraums.

### 3. Ergebnisse

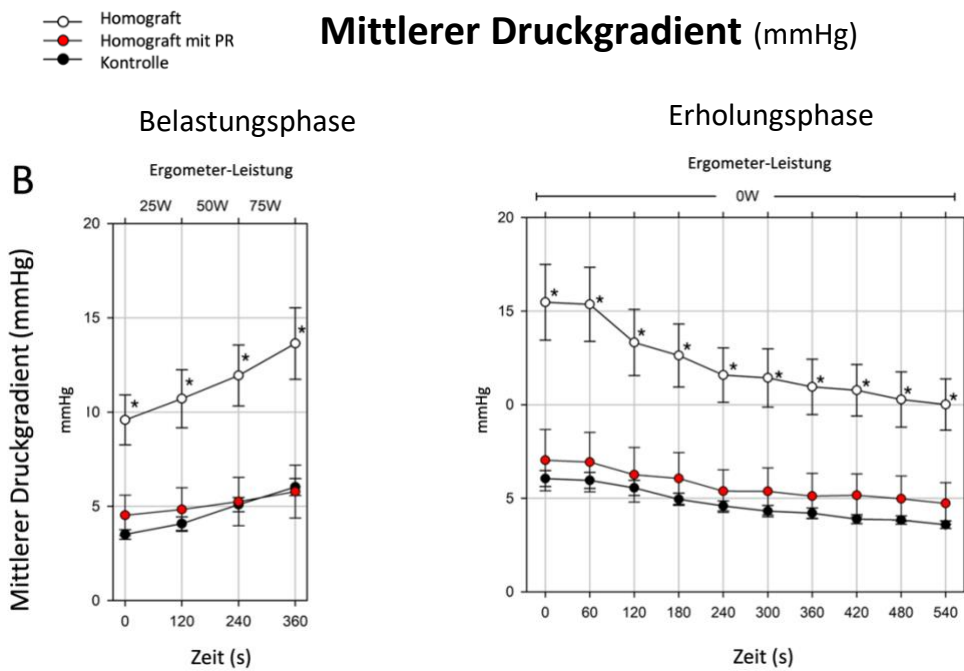


Abbildung 18B: Vergleich des mittleren Druckgradienten zwischen Homografit, Homografit einschließlich der Druckerholung (PR) und Kontrolle während Belastung und in der Erholungsphase; \*p = < 0,05 bei Homografit vs. Kontrolle während des korrespondierenden Zeitpunktes

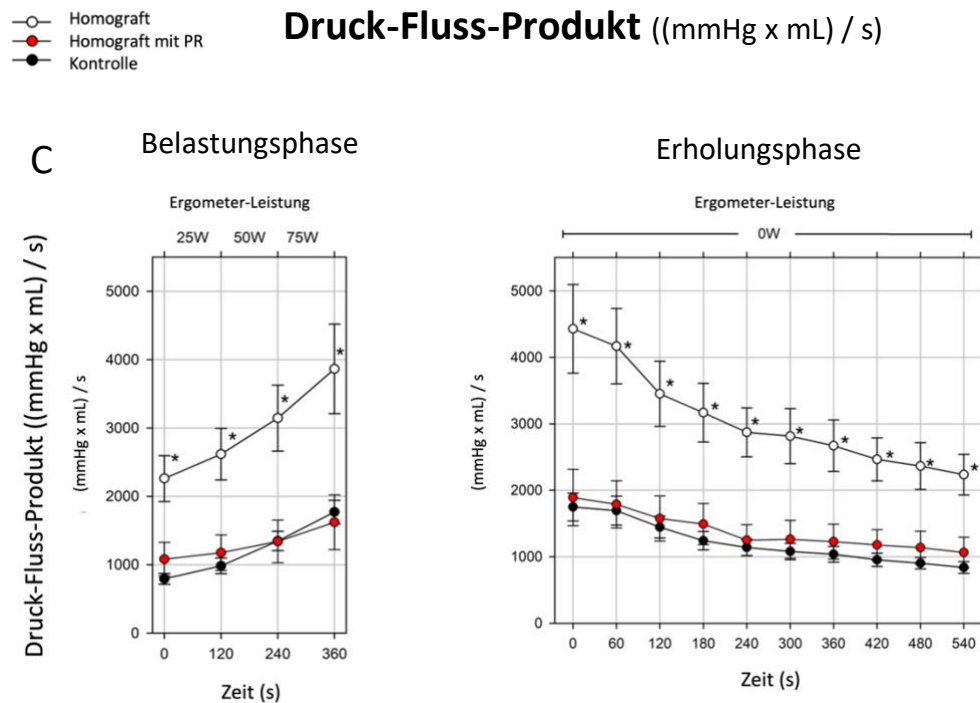


Abbildung 18C: Vergleich des Druck-Fluss-Produktes ( $P_{mean} \cdot \text{Fluss}$ ) zwischen Homografit, Homografit einschließlich der Druckerholung (PR) und Kontrolle unter Belastung und in der Erholungsphase; \*p = < 0,05 bei Homografit vs. Kontrolle während des korrespondierenden Zeitpunktes

○ Homografit  
 ● Homografit mit PR  
 ● Kontrolle

### Klappenwiderstand ((mmHg x s) / mL)

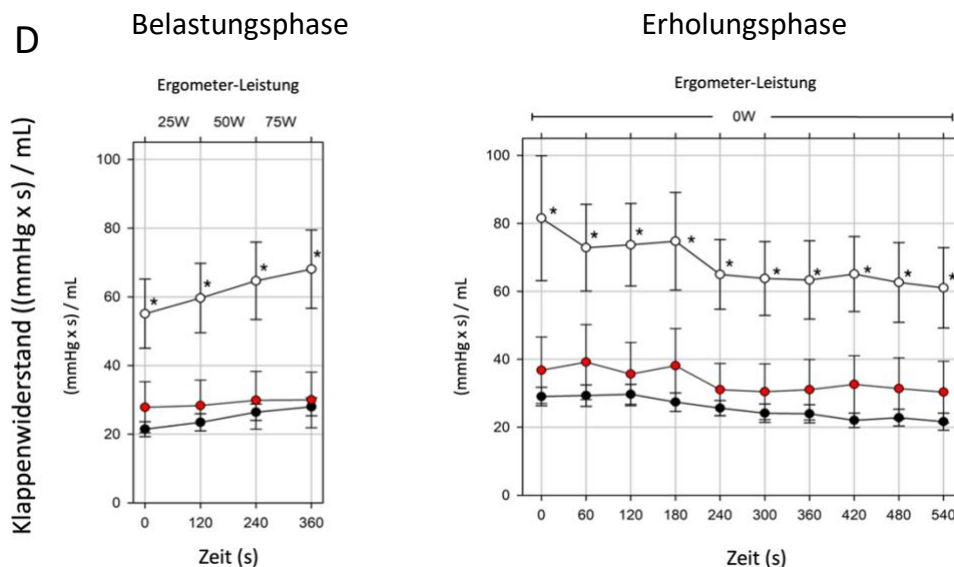


Abbildung 18D: Vergleich des Klappenwiderstandes zwischen Homografit, Homografit einschließlich der Druckerholung (PR) und Kontrolle während Belastung und in der Erholungsphase; \*p = < 0,05 bei Homografit vs. Kontrolle während des korrespondierenden Zeitpunktes

	Klappe	Ruhe	± SD	75 W	± SD	Slope	n	p-Wert
Pmean (Pulmonalklappe)	Kontrolle	3,5	0,7	6	1,2	0,42	31	< 0,001*
	Homografit	9,6	5,5	13,6	7,9	0,67	65	< 0,001*
	Homografit mit energy loss	4,5	1	5,8	1,4	0,22	65	< 0,001*
Transvalvuläre Schlagarbeit des rechten Ventrikels	Kontrolle	238	64	531	138	48,4	31	< 0,001*
	Homografit	678	394	1159	767	80,2	65	< 0,001*
	Homografit mit energy loss	376	86	505	121	21,5	65	< 0,001*

Tabelle 4: Mittlerer Druckgradient (Pmean in mmHg) und transvalvuläre Schlagarbeit (mmHg x ml) des rechten Ventrikels in Ruhe und bei 75 Watt über

### 3. Ergebnisse

der Pulmonalklappe in allen untersuchten Gruppen. Die Slope beschreibt die Druckdifferenz zwischen Ruhe und 75 Watt ( $\Delta P_{\text{mean}}$  in mmHg) geteilt durch die Zeit (6 Minuten) in mmHg/min, Slope der transvalvulären Schlagarbeit in mmHg x ml / 6 min ((mmHg x ml)/min); \*p = Vergleich zwischen Homograft vs. Kontrolle bzw. Homograft mit energy loss vs. Kontrolle in Ruhe und unter Belastung

Die zusätzliche Belastung des rechten Ventrikels zeigt sich in erster Linie durch die erhöhte transvalvuläre rechtsventrikuläre Schlagarbeit (Abbildung 20A). Dies führt gemeinsam mit dem signifikant erhöhten Druckgradienten ( $P_{\text{mean}}$ ) zu einem höheren Druckanstieg pro Minute (slope, Tabelle 5).

	Rechtes Herz		
	Kontrolle	Homograft	p-Wert
<b>n</b>	31	66	
<b>PA-Diameter (mm)</b>	25 ± 4	23 ± 4	0,58
<b>RVSP in Ruhe (mmHg) ± SD, n=20</b>	20,3 ± 6,3	21,3 ± 6,1	0,55
<b>P<sub>mean</sub> in Ruhe (mmHg) ± SD, n = 20</b>	6,4 ± 1,6	12,1 ± 6,1	0,001*
<b>RVSP - P<sub>mean</sub> (mmHg) ± SD, n=20</b>	14,5 ± 6,8	10,6 ± 4,6	0,03*
<b>RVSP - EL (mmHg) ± SD, n=20</b>		16,1 ± 7,4	0,46**

Tabelle 5: Klinische Daten von Patienten mit Homografts und der entsprechenden Kontrollgruppe. RVSP: rechtsventrikulärer systolischer Druck, n = Anzahl der untersuchten Personen, SD = Standardabweichung, \*p = Vergleich zwischen Homograft und Kontrolle in den untersuchten Parametern; \*\*p = Vergleich zwischen RVSP – energy loss (EL, Homograft-Untergruppe) und RVSP – P<sub>mean</sub> (Kontrollgruppe)

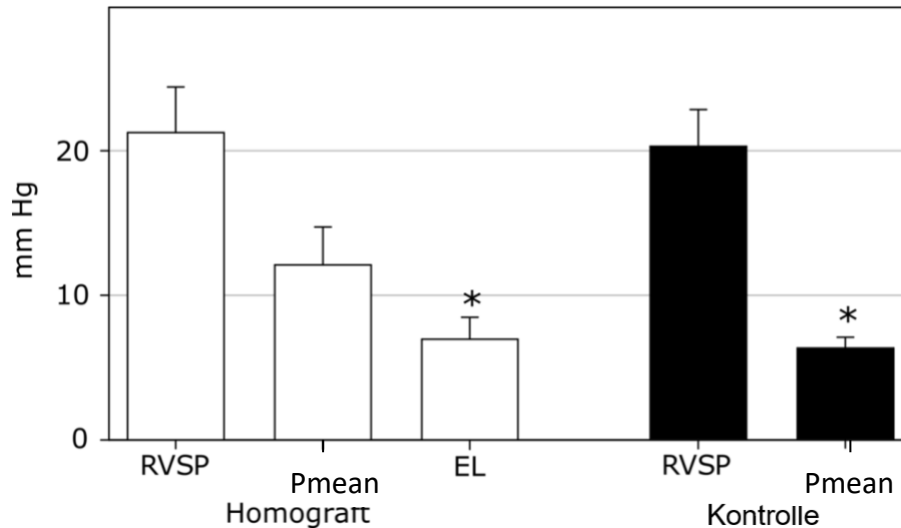


Abbildung 19: Vergleich des rechtsventrikulären Spitzendrucks (RVSP), Pmean und des energy loss (EL) zwischen Homograft und Kontrolle in Ruhe; \*p = < 0,05 bei Homograft vs. Kontrolle für energy loss und Pmean

Auffallend ist, dass die RVSP-Werte (mmHg) als Zeichen für die Rechtsherzbelastung in Ruhe sowohl bei Homografts als auch in der entsprechenden Kontrollgruppe normal sind und sich nicht signifikant voneinander unterscheiden (Homograft: 21,3 ± 6,1; Kontrolle: 20,3 ± 6,3; Tabelle 7), obwohl signifikante Unterschiede in den entsprechenden Pmean-Werten bestehen (Homograft: 12,1, ± 6,1; Kontrolle: 6,4 ± 1,6; \*p = 0,001; Tabelle 7).

Der Unterschied zwischen dem rechtsventrikulären systolischen Druck (RVSP in mmHg) und dem mittleren Druckgradienten (= berechneter pulmonaler Gefäßwiderstand in mmHg) ist in der Homograft-Gruppe signifikant geringer (Homograft: 10,6 ± 4,6 vs. Kontrolle: 14,5 ± 6,8; Tabelle 7). Die Unterschiede zwischen der Differenz aus RVSP und dem energy loss (RVSP - EL) in der Homograft-Gruppe und der Differenz aus RVSP und dem mittleren Druckgradienten (RVSP - Pmean) in der Kontrollgruppe sind jedoch identisch (p = 0,46\*, Tabelle 7).

Aufgrund dieser Ergebnisse wird das strömungsmechanische Prinzip des energy loss mit der Druckerholung als Korrekturfaktor für die Dopplermessungen der Hämodynamik für Homografts

einbezogen (Abbildung 18B-D, Abbildung 20A). Im Anschluss daran finden sich keine signifikanten Unterschiede mehr bei Patienten mit einem Homograft gegenüber der gesunden Kontrollgruppe.

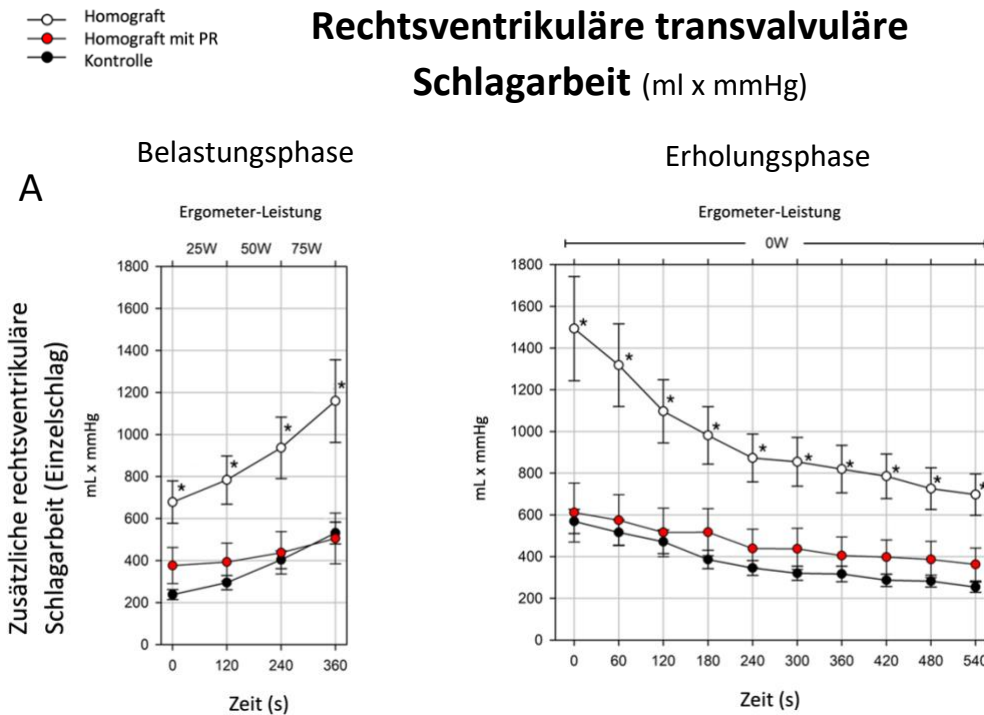


Abbildung 20A: Vergleich der transvalvulären rechtsventrikulären Schlagarbeit bezogen auf einen Einzelschlag zwischen Homograft, Homograft einschließlich der Druckerholung (PR) und Kontrolle während Belastung und in der Erholungsphase; \*p = < 0,05 bei Homograft vs. Kontrolle während des korrespondierenden Zeitpunktes

Auf Basis der erhobenen Ergebnisse zeigt sich, dass mit zunehmendem Fluss während der Belastung (Abbildung 21A) das Verhältnis von EOA/PA bei Spitzenbelastung ansteigt (Abbildung 21B), begleitet von einer vergrößerten effektiven Klappenöffnungsfläche (EOA = Öffnungsfläche nach Kontinuitätsgleichung) des Homotransplantats (Abbildung 21C, linke Seite). Basierend auf der mathematischen Herleitung von Völker et al. (Voelker et al. 1992) bedingt ein höheres Verhältnis von EOA/PA eine höhere relative Druckerholung (PRI, Abbildung 21E). Unter Berücksichtigung der Druckerholung und des energy losses steigt der energy loss-Koeffizient (ELCO = EOA korrigiert um PR) (Abbildung 21C, rechts) überproportional stärker an als EOA. Dies hat einen höheren Anstieg der Druckerholung

### 3. Ergebnisse

(Abbildung 21D) und nur einen geringen Anstieg des energy loss (EL) (Abbildung 21F, rechts) im Vergleich zu Pmean (Abbildung 21F, links) zur Folge.

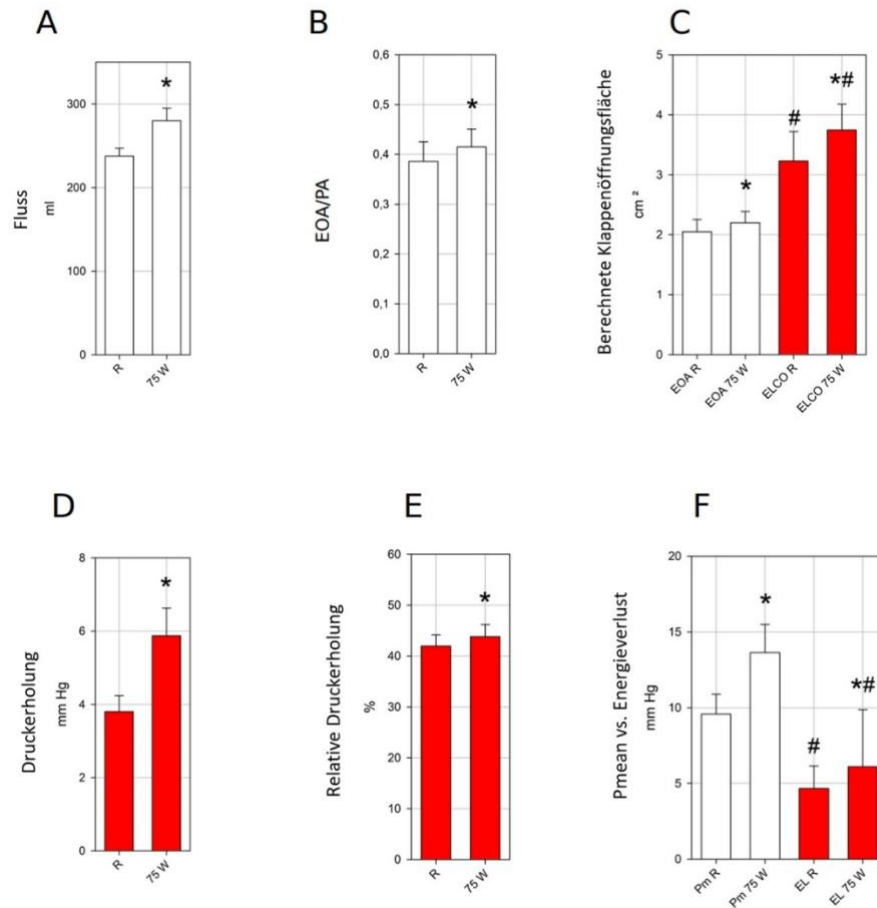


Abbildung 21A-C: Veränderungen der Hämodynamik bei Patienten mit Homografts in Ruhe (R) und während Belastung mit 75 W unter Verwendung des energy loss-Konzeptes als Balkendiagramm.

Weißer Balken = reine Dopplermessungen; rote Balken = Dopplermessungen unter Berücksichtigung des energy losses (EL); transvalvulärer Fluss (A), Quotient aus EOA/PA (B), berechnete Öffnungsflächen (C), absolute Druckerholung PR (D), relative Druckerholung PRI (E), sowie mittlerer Druckgradient (Pmean) und energy loss (EL) (F);

EOA = effektive Öffnungsfläche (= nach Kontinuitätsgleichung); ELCO = energy loss-Koeffizient (= EOA um PR korrigiert); PA = Querschnittsfläche der Pulmonalarterie; \*p < 0,05 vs. Ruhewert; #p < 0,05 vs. entsprechender Wert ohne Berücksichtigung der Druckerholung

## 4. Diskussion

### 4.1. Bedeutung der Stress-Echokardiographie in der postoperativen Klappenbeurteilung

Viele kardiovaskuläre Erkrankungen demaskieren sich erst unter Belastung. So entwickeln einige Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) erst unter Belastung erhöhte Füllungsdrücke und Patienten mit einer pulmonalarteriellen Hypertonie steigen erst unter Belastung mit dem mittleren pulmonalarteriellen Druck an (Borlaug et al. 2011). So kann das Herzzeitminutenvolumen bei gesunden Menschen während alltäglicher Belastung bis um das 3-fache ansteigen. Das erhöhte Herzzeitvolumen resultiert hierbei aus einer Erhöhung der Herzfrequenz sowie einer Erhöhung des linksventrikulären Schlagvolumens (Higginbotham et al. 1986). Diesem Aspekt wurde in der Vergangenheit – auch in den Leitlinien für Klappenerkrankungen (Baumgartner et al. 2017) – bislang nur wenig Beachtung geschenkt und sollte in eine umfassende postoperative Beurteilung der Klappenfunktion integriert werden. In dieser Arbeit wurden die hämodynamischen Daten von Patienten bei körperlicher Anstrengung bis 75 Watt erhoben, was einem Druck-Fluss-Produkt zwischen 15000 und 20000 bpm x mmHg in allen Gruppen entspricht. Dies ist vergleichbar mit einer leichten bis moderaten Belastung des Myokards und entspricht in etwa der Alltagsbelastung (Gobel et al. 1978). Mit den in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnissen wird die Notwendigkeit unterstrichen die postoperativ ermittelten Werte nicht nur in Ruhe, sondern auch unter Belastung zu bewerten. Somit wird eine genauere Beurteilung der tatsächlichen Anpassung der Herzklappen an den Kreislauf, insbesondere im Hinblick auf eine alltägliche Belastung möglich.

## **4.2. Beurteilung der hämodynamischen linksventrikulären Ergebnisse**

Eine Alltagsbelastung geht bereits für gesunde Menschen mit einer höheren linksventrikulären Schlagarbeit und einer erhöhten Druckbelastung für das Herz einher. Daher müssen hohe Anforderungen an die Klappenauswahl und die hierfür verwendete Operationstechnik bei Patienten mit Klappenfehlern gestellt werden. Dies gilt insbesondere für junge Patienten und Patienten im mittleren Lebensalter aufgrund des erhöhten kumulativen Lebenszeitriskos für prothesenbedingte Komplikationen. Es ist daher von großer Bedeutung, dass die hämodynamischen Werte des optimalen Klappenersatzes auch nach längerer körperlicher Anstrengung im physiologischen Bereich stabil bleiben. Die vorgestellte Studie zeigt einen direkten hämodynamischen Vergleich von Patienten nach physiologischem Aortenklappenersatz nach Ross und David/Yacoub unter körperlicher Belastung und anschließender Erholung. In allen Gruppen sind die hämodynamischen Rahmenbedingungen bzw. Lastbedingungen vergleichbar. Es gibt keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das Druck-Fluss-Produkt, die arterielle Elastance, den peripheren Widerstand sowie den transvalvulären Fluss, was essenziell ist um die Hämodynamik der rekonstruierten Klappen der David/Yacoub- und Ross-Gruppe mit den entsprechenden gesunden Kontrollgruppen vergleichen zu können. Patienten mit Autograft und David- bzw. Yacoub-Operation zeigen eine gute Übereinstimmung im mittleren Druckgradienten, Druck-Fluss-Produkt, Klappenwiderstand und der transvalvulären Schlagarbeit zu jedem Zeitpunkt während der Belastung und der anschließenden Erholungsphase im Vergleich zu Patienten mit gesunden Klappen. In vielen Fällen sind die hämodynamischen Parameter von Patienten mit David/Yacoub und Autotransplantat kaum von denen gesunder Kontrollen zu unterscheiden und charakterisierten somit den physiologischen

Bereich für alle Messungen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Graeter et al. (Graeter et al. 2000), in deren Studie die hämodynamischen Parameter nach Compositeersatz (kombinierter Aortenklappen- und Aorta-Ascendens-Ersatz) und David/Yacoub unter Belastung und in Ruhe miteinander verglichen werden. Auch hier findet sich weder in Ruhe noch unter Belastung ein erhöhter Gradient über der Klappe bei Patienten nach David/Yacoub verglichen mit der Kontrollgruppe. Bezogen auf die Ergebnisse nach Ross-Operation kommen Da Costa et al. (Da Costa et al. 1998a) ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Funktion des Autografts nach Ross-Operation vergleichbar mit der Funktion nativer Aortenklappen ist. Es zeigt sich lediglich ein leicht erhöhter Gradient über der Klappe bei Patienten mit Autograft, dessen Wert jedoch weiterhin im physiologischen Bereich liegt. In Ruhe finden sich auch hier keine signifikanten Unterschiede. Die hervorragende Funktion des Autografts in Ruhe ist in der Literatur bereits mehrfach beschrieben (David et al. 1996; Kouchoukos et al. 1994; Oury et al. 1998). Frühere Studien zur Stressechokardiographie nach einem Aortenklappenersatz verwenden hauptsächlich die Bestimmung von Klappengradienten und effektiver Klappenöffnungsflächen, um die Funktion und Qualität des Klappenersatzes zu bestimmen (Graeter et al. 2000; Wang et al. 2003; Hanke et al. 2013; Pibarot et al. 1999). Das primäre Ziel des Klappenwechsels ist jedoch auch eine Nachlast-Reduktion des Ventrikels, was anhand dieser Arbeit mit differenzierten Parametern wie beispielsweise der transvalvulären Schlagarbeit, des Klappenwiderstandes und des Druck-Fluss-Produktes gezeigt werden kann. So findet sich ein ähnlicher Anstieg (slope) der transvalvulären Schlagarbeit in Ruhe und unter Belastung für Autograft und David/Yacoub verglichen mit den Kontrollen. Jedoch werden in der David/Yacoub-Gruppe sowohl in Ruhe als auch unter Belastung geringfügig erhöhte Werte für den transvalvulären Fluss, den mittleren Gradienten, die linksventrikuläre Schlagarbeit und den Klappenwiderstand

beobachtet, die jedoch weiterhin im physiologischen Bereich liegen Sie sind somit hämodynamisch nicht relevant und klinisch zu vernachlässigen. Diese günstigen hämodynamischen Ergebnisse könnten eine Erklärung für die sehr geringe Rate langfristiger unerwünschter kardialer Ereignisse und Reinterventionen bei Patienten nach Ross-Operation sein, über die im Europäischen Ross-Register berichtet wird (Aboud et al. 2021; Sievers et al. 2016). Nach Aboud et al. beträgt die geschätzte 25-Jahresüberlebensrate bei Patienten nach Ross-Operation 75,8% und unterscheidet sich demnach nicht signifikant von der Allgemeinbevölkerung. Über ebenso geringe Mortalitäts- und Reinterventionsraten wird in der Literatur auch nach David/Yacoub-Operation berichtet. So wird über eine 15-Jahresüberlebensrate nach David/Yacoub von 87% berichtet. Die Reinterventionsrate nach 15 Jahren beträgt 88% (Wilson-Smith et al. 2023).

### **4.3. Nicht-invasiver Nachweis des energy loss-Konzeptes und klinische Bedeutung des RVSP im Hinblick auf die rechtsventrikulären Ergebnisse**

Ein wichtiger Aspekt dieser Arbeit ist es, die klinische Relevanz des energy loss-Konzeptes insbesondere im Hinblick auf den pulmonalen Kreislauf aufzuzeigen. Im Gegensatz zu den Autograft- bzw. David/Yacoub-Gruppen zeigen Patienten mit einem pulmonalen Homograft circa 6 Monate nach erfolgter Ross-Operation systematisch zweifach erhöhte Werte für den mittleren Druckgradienten, das Druck-Fluss-Produkt, den Klappenwiderstand und die transvalvuläre Schlagarbeit des rechten Ventrikels verglichen mit den Kontrollen und nativer Pulmonalklappen, wenn reine echokardiographische Dopplermessungen zur Datenanalyse herangezogen werden.

Auch Da Costa et al. beschreiben einen signifikant erhöhten Klappengradienten nach einer Nachbeobachtungszeit von  $15,7 \pm$

5,9 Monaten. Hierbei finden sich leicht bis moderat erhöhte Gradienten unter Belastung von  $17,55 \pm 9,76$  mmHg im Gegensatz zu  $9,06 \pm 5,29$  mmHg in Ruhe. Aufgrund dieser signifikanten Erhöhung ist die hämodynamische Funktion des Homografts ihrer Auffassung nach zwar noch zufriedenstellend, jedoch nicht als physiologisch anzusehen (Da Costa et al. 1998b). Einen erhöhten Gradient über dem Homograft nach Ross-Operation beschreiben auch Ward et al. (Ward et al. 1997), wobei sich bei 20% der Patienten mit Homograft ein Spitzengradient zwischen 25 und 40 mmHg findet. Auch in der hier vorliegenden Arbeit zeigen sich erhöhte Gradienten über dem Homograft während Belastung und in der Erholungsphase. Diese vermeintlich erhöhten Druckgradienten stehen im Widerspruch zu den günstigen Langzeitprognose-Werten des Homografts die denen des Autografts gleichen, wie etwa in der Studie von Aboud et al. (Aboud et al. 2021) dargelegt wird. Wendet man die um die Druckerholung korrigierten hämodynamischen Formeln auf den Homograft an, sind der Druckgradient, der Klappenwiderstand und das Druck-Fluss-Produkt auf dem Niveau der entsprechenden Kontrollen sowohl unter Belastung als auch in der Erholungsphase (Abbildung 18 A-C). Ein weiteres Argument, für die Relevanz der Anwendung des Druckerholungsprinzips beim Homograft kann aus der Messung des RVSP abgeleitet werden, der vereinfacht den Gesamtwiderstand, dem das rechte Herz ausgesetzt (Klappe und Lungenwiderstand) ist, widerspiegelt. Dieser ist in beiden Untergruppen überraschenderweise identisch, obwohl die Werte für den Gradienten über der Klappe in beiden Gruppen (Homograft und Kontrolle) signifikant voneinander abweichen. Daraus müsste gefolgert werden, dass die Differenz von RVSP und Pmean, die den Lungenwiderstand darstellt, im Homograft signifikant kleiner wäre als bei den Kontrollen, was aber bei gesunden Lungen nicht der Fall sein kann. Berücksichtigt man die Druckerholung ergibt sich in der Homograft Gruppe eine Differenz von RVSP - energy loss, die sich nicht signifikant von der Differenz von RVSP - Pmean

im Kontrollkollektiv unterscheidet. Somit können in beiden Gruppen gleiche Lungenwiderstände berechnet werden. Bereits in einer anderen Studie von Reil et al. 2022 kann ebenfalls die Gleichheit des RVSP im Homograft und Kontrollkollektiv als Argument für die Validität und Relevanz der Druckerholung bei Homograftpatienten mit Stenose gezeigt werden (Reil et al. 2022).

### **4.4. Funktionsweise der Druckerholung**

Experimentelle und klinische Studien zeigen, dass das Ausmaß der relativen Druckerholung insbesondere von der effektiven Öffnungsfläche der betroffenen Klappe (EOA) und der Querschnittsfläche des nachgeschalteten Blutgefäßes (PA) abhängt (Baumgartner et al. 1999; Heinrich et al. 1996; Voelker et al. 1992). Dieser Zusammenhang wird auch explizit für den Homograft und die Pulmonalarterie invasiv und nicht-invasiv gezeigt (Reil et al. 2022; Singh et al. 2020). Interessant ist, dass mit zunehmendem transvalvulärem Fluss und zunehmendem Druckgradienten unter maximaler Belastung die effektive Klappenöffnungsfläche (EOA) und das Verhältnis von EOA zu PA ansteigen - also die relative Druckerholung. Der energy loss-Koeffizient (= funktionelle Klappenöffnungsfläche um den Druckverlust korrigiert) steigt daher sogar überproportional an. Der zuletzt genannte Effekt ist wichtig für die Klappenfunktion und führt zu einem höheren Anstieg der absoluten und relativen Druckerholung verglichen mit  $P_{mean}$  (Abbildung 21A-C). So entsteht unter Belastung eine größere funktionelle Klappenöffnungsfläche mit konsekutiver Entlastung des rechten Ventrikels, was durch eine physiologische transvalvuläre Schlagarbeit wie bei Patienten mit nativen Klappen angezeigt wird. Insgesamt steigt ELCO um 23%, der von EOA um 12% an. Daher wird die EOA zur wesentlichen Komponente des Quotienten aus  $EOA / PA$ , der für die Druckerholung entscheidend ist. Aus dieser Gleichung folgt auch, dass immer der größtmögliche Homograft bei

einem Patienten eingebaut werden sollte, um die Druckerholung zu optimieren. Dieses Phänomen hat Sir John Ross bereits in der Vergangenheit intuitiv festgestellt (“personal communication; „put in the biggest one, you can get”). Andererseits sollte die stromabwärts gelegene Querschnittsfläche des Gefäßes möglichst klein sein als Nenner des EOA/PA Quotienten, um eine günstige, möglichst hohe Druckerholung zu erzielen.

Wie bereits in Kapitel 2.2.8. (Seite 20-26) beschrieben, wird eine optimale Druckerholung stark durch einen kleinen Gefäßdurchmesser begünstigt, wie es bereits für einen Aortendurchmesser  $< 3$  cm bei Patienten mit Aortenklappenstenose gezeigt werden kann (Baumgartner et al. 1999). So finden sich klinisch relevante Abweichungen zwischen dem invasiv gemessenen Katheter-Gradient und dem Doppler-Gradient nur bei einem kleinem Gefäßdurchmesser der Aorta unter 3 cm. Demzufolge führt ein kleiner Gefäßdurchmesser zu einer höheren Druckerholung, was mit den hämodynamischen Daten der Patienten mit nativer Pulmonalklappe übereinstimmt.

Im Einklang mit diesen Ergebnissen zeigen Reil et al., dass mit abnehmendem PA-Durchmesser die Druckerholung bei Patienten mit Homograft-Stenose zunimmt. Da der Gefäßdurchmesser der Pulmonalarterie schmaler (Normwert  $<25$ mm) als bei der Aorta ist (Normwert  $<35$ mm), scheint die Druckerholung im kleinen Kreislauf prinzipiell eine größere Rolle spielen. Diese Interaktionen von EOA des Homograft und Querschnittsfläche der Pulmonalarterie in unserer Studie kann man als Interaktion /Kopplung von Herzklappe und angrenzendem Gefäß ansehen, sodass die Gesamthämodynamik der Klappe verbessert und das rechte Herz entlastet wird. Auch bei David/Yacoub-OPs spielt die valvulo-vaskuläre Kopplung mit konsekutiver Druckerholung eine wichtige Rolle (Reil et al. 2022). Durch die Aneurysmektomie im Rahmen der Operation verringert sich der Gefäßquerschnitt (AA) der Aorta postoperativ, was zu einem höheren EOA/AA Quotienten mit

größerer Druckerholung und größerer funktioneller Klappenöffnungsfläche (AA wird zum dominierenden Faktor des Quotienten) postoperativ führt. Wenn in der Echokardiographie erhöhte Druckgradienten gemessen werden, sollte demnach immer geprüft werden ob eine signifikante Druckerholung vorliegt.

### **4.5. Bedeutung der postoperativen Reduktion des Homograft Lumens**

Damit ein Gradient entsteht und somit das energy-loss-Prinzip mit Druckerholung auch auf den pulmonalen Homograft angewendet werden kann, muss als essenzielle Voraussetzung ein nachgewiesener "Kalibersprung" mit Flussbeschleunigung im Pulmonalstamm nach dem Grundkonzept der Flüssigkeitshydraulik vorliegen. Da bei asymptomatischen Patienten innerhalb der ersten 6 Monate nach einer Ross-Operation typischerweise keine signifikante Stenose des pulmonalen Homografts beobachtet wird, ist der entstandene Gradient mit konsekutiver Druckerholung vermutlich auf eine im Verhältnis zum hohen Fluss im Niederdrucksystem der Lunge zu kleine Querschnittsfläche des Homografts zurückzuführen. Auch ein postoperatives Schrumpfen der eingesetzten Klappe, das zur Reduktion des Homograftlumen führen kann, wird diskutiert. Wie bereits mehrfach in der Literatur beschrieben, kann eine Reduktion des pulmonalen Homograftlumens durch ein frühes postoperatives Schrumpfen des Homografts verursacht werden (Aboud et al. 2021; Charitos et al. 2011; Raanani et al. 2000). Hierbei wird eine Wandverdickung, vermutlich im Rahmen einer immunologischen Abstoßungsreaktion diskutiert. Anzeichen einer Kompression von außen oder Anzeichen einer Verkalkung des Homografts als Ursache der Verengung finden sich nicht. In den ersten 3-12 Monaten nach erfolgter Ross-Operation kommt es zu einer frühzeitigen ringförmigen Lumenreduktion von 4,2 mm mit einem konsekutiven signifikanten Druckanstieg ( $P_{mean}$ ) über dem Homograft (Charitos

et al. 2011; Danielson et al. 1995). Eine frühe postoperative Flussbeschleunigung entlang des Homografts ist bereits wenige Wochen nach dem erfolgten Eingriff zu verzeichnen (Ward et al. 1997; R. Moidl et al. 1997). Verglichen mit dem Truncus Pulmonalis der gesunden Kontrollgruppe, stellt sich der ringförmige Durchmesser des Homografts in der späteren Nachuntersuchung 6 mm kleiner dar (Charitos et al. 2011). In der echokardiographischen Untersuchung könnte sich diese Lumenreduktion als erhöhter Gradient über der Klappe widerspiegeln und wird durch die Druckerholung kompensiert.

### **4.6. Wahl der idealen Operationstechnik**

Patienten mit pulmonalen Autografts nach einer Ross-Operation und nach klappenerhaltenden Verfahren (David/Yacoub) zeigen eine ausgezeichnete hämodynamische Funktion, die kaum von der Funktion nativer Aortenklappen unterscheidet werden kann. Eine zusätzliche transvalvuläre Schlagarbeit des linken Ventrikels kann bei diesen physiologischen Aortenklappenersatzverfahren im Vergleich zu gesunden Kontrollen nicht nachgewiesen werden. Des Weiteren findet sich auch keine hämodynamische Einschränkung des Homografts nach einer Ross-Operation, wenn die Druckerholung für die Berechnungen berücksichtigt wird. Die Ross-Operation ist somit eine Operation, die, wenn sie gut durchgeführt wird zu annähernd physiologischen hämodynamischen Verhältnissen über Aortenklappe und Pulmonalklappe führt. Wenn man diese hämodynamischen Kriterien gemäß den aktuellen Leitlinien anlegt, sollte eine David/Yacoub-Operation bei jungen und anatomisch geeigneten Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz als bevorzugte Therapiemethode angesehen werden. Für junge Patienten mit Aortenklappenstenose hingegen stellt das Ross-Verfahren, durchgeführt in einem spezialisierten Zentrum mit erfahrenen Chirurgen, weiterhin den Goldstandard dar.

### **5. Einschränkungen der Arbeit**

Die hier vorliegende retrospektive Studie ist beobachtend und unizentrisch und konzentriert sich nur auf die hämodynamischen Eigenschaften der untersuchten Klappen. Daher kann keine allgemeingültige Aussage über die Prognose der einzelnen Gruppen gemacht werden. Aufgrund der umfangreichen echokardiographischen Messungen konnten die hämodynamischen Parameter der Autotransplantate und des Homografts bei Patienten nach Ross-Operation nicht direkt nacheinander an ein und demselben Patienten untersucht werden. Daher wurden 2 Subgruppen mit jeweils 2 Kontrollgruppen gebildet. Zudem basieren alle hämodynamischen Daten allein auf Dopplermessungen. Simultane invasive Kathetermessungen als "Goldstandard" waren kurz nach der erfolgreichen Ross-Operation nicht möglich, um die Anwendung des energy loss-Konzeptes bei asymptomatischen Patienten mit pulmonalen Homografts zu überprüfen. Dennoch lässt sich anhand der Übereinstimmung des rechtsventrikulären Druckes (RVSP) und des berechneten pulmonalen Widerstandes in Ruhe sowohl bei Patienten mit Homograft als auch in der Kontrollgruppe eine klinische Evidenz für die Anwendung des energy loss-Konzeptes ableiten. Hieraus lässt sich schließen, dass ein echokardiographisch gemessener erhöhter Druckgradient bei Homografts um die Druckerholung korrigiert werden sollte, um eine valide Aussage über die postoperative Klappenfunktion treffen zu können. Die Richtigkeit und Relevanz der Druckerholung wurde in zahlreichen Studien am linken Ventrikel, auch mittels invasiver Messungen bereits bestätigt (Barker et al. 2002; Cape et al. 1996).

## 6. Schlussfolgerung

Patienten mit Ross-Autotransplantaten und klappenerhaltenden Verfahren (David-Yacoub) zeigen eine ausgezeichnete valvuläre hämodynamische Funktion mit vergleichbaren Werten (s.u.), die sich kaum von gesunden nativen Aortenklappen unterscheidet.

Die Übereinstimmung des Flusses, des Druck-Fluss-Produktes, sowie des peripheren Widerstandes und der arteriellen Elastance unter Belastung und in der Erholungsphase in den einzelnen Gruppen zeigt, dass identische hämodynamische Lastbedingungen in allen Gruppen herrschen, sodass man die Hämodynamik der einzelnen Klappen vergleichen kann. Es kann geschlussfolgert werden, dass die Ross-Operation dem Verfahren nach David/Yacoub aus hämodynamischer Sicht ebenbürtig ist.

Da die Ross-Operation neben dem Autograft auch den Homograft beinhaltet wurde auch die Hämodynamik des Homografts mit entsprechenden Kontrollen verglichen. Das Verfahren nach Ross zeigt auch 6 Monate nach erfolgtem Eingriff keine hämodynamische Beeinträchtigung, wenn der energy loss und die Druckerholung für die Berechnungen der hämodynamischen Parameter des Homografts herangezogen wurden. Durch die identischen Werte für RVSP und den gleichen berechneten pulmonalen Widerstand in Ruhe bei Patienten mit Homograft und der entsprechenden Kontrollgruppe wird auch nicht-invasiv die klinische Relevanz des energy loss-Konzeptes gezeigt. Basierend auf den vorliegenden Daten lässt sich schließen, dass in der Vergangenheit der Schweregrad der Homograft-Stenose möglicherweise falsch eingeschätzt wurde und es zu verfrühten Reinterventionen kam, da die Druckerholung bisher nicht berücksichtigt wurde. Daher sollten

sowohl der energy loss als auch die Druckerholung in der klinischen postoperativen Beurteilung zukünftig stärker berücksichtigt werden. Das Konzept des energy loss scheint bei Homografts im pulmonalen Gefäßsystem eine wichtige und entscheidende Rolle zu spielen, da der schmale Durchmesser der Pulmonalarterie mit einer Norm von  $< 25\text{mm}$  das Auftreten einer Druckerholung begünstigt.

Um eine weitere Optimierung der Hämodynamik nach Ross-Operation zu erzielen und einer Lumenreduktion vorzubeugen sollten größtmögliche Homografts gewählt werden, was die Druckerholung begünstigt.

Für junge Patienten mit einer Aortenklappeninsuffizienz stellt ein klappenerhaltendes Verfahren nach David/Yacoub die Methode der Wahl dar. Bei jungen Patienten mit einer Aortenklappenstenose sollte eine Operation nach Ross als "Gold-Standard" in einem spezialisierten Zentrum und durch einen erfahrenen Chirurgen erfolgen. Hinsichtlich der Hämodynamik des Homografts in Ruhe und unter Belastung können in der vorliegenden Datenanalyse nach Hinzuziehung des energy loss und der Druckerholung keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollen verzeichnet werden, sodass die Ross-Operation auch unter hämodynamischem Aspekt als physiologisches Ersatzverfahren angesehen werden kann.

## 7. Zusammenfassung

Junge Patienten mit einer Aortenklappenerkrankung benötigen aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung ein möglichst physiologisches und dauerhaftes Operationsverfahren. Ziel dieser Arbeit war es daher, die Klappen-Hämodynamik nach Ross-Operation und nach David- oder Yacoub-Rekonstruktion in Ruhe und unter körperlicher Belastung zu untersuchen und zu vergleichen.

Im Rahmen der retrospektiven Datenanalyse wurden Patienten in den Jahren zwischen 2016 und 2020 in den ersten sechs Monate nach Klappenoperation untersucht. Die erste Gruppe, bestehend aus 45 Patienten nach Ross-Operation (Autograft) und 17 Patienten nach David/Yacoub-Rekonstruktion wurde hinsichtlich der linksventrikulären Parameter mit 26 Kontrollprobanden verglichen. In der zweiten Gruppe, bestehend aus 65 Patienten mit pulmonalem Homograft und 31 Kontrollprobanden wurden die rechtsventrikulären Parameter verglichen. Alle Teilnehmer durchliefen ein standardisiertes Stressechokardiographie-Protokoll, bestehend aus Ruhemessung, Belastungsphase (25W, 50W, 75W) und Erholungsphase).

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten nach Ross-Verfahren und nach David/Yacoub-Verfahren zu allen Zeitpunkten eine hämodynamische Funktion aufwiesen, die von der gesunden Kontrollgruppe nicht zu unterscheiden war. Homograft-Patienten zeigten zunächst etwa doppelt so hohe Druckgradienten und eine deutlich erhöhte rechtsventrikuläre Schlagarbeit, die jedoch nach Anwendung der Druckerholung und des energy-loss Konzeptes an klinischer Bedeutung verloren. Der Spitzendruck im rechten Ventrikel war in beiden Gruppen trotz erhöhtem Druckgradienten des Homografts identisch.

Beide chirurgische Verfahren bieten eine physiologische hämodynamische Funktion, die der nativer Aortenklappen entspricht. Auch nach Ross-Operation findet sich keine hämodynamische Einschränkung des Homografts, wenn die Druckerholung für die Berechnungen hinzugezogen wird. Das Verfahren nach David/Yacoub eignet sich insbesondere zur Behandlung einer Aortenklappeninsuffizienz, während das Ross-Verfahren an spezialisierten Zentren weiterhin als das bevorzugte Verfahren zur Behandlung einer Aortenklappenstenose gilt.

## 8. Literaturverzeichnis

Funkat, A., Beckmann, A., Lewandowski, J., Frie, M., Ernst, M., Schiller, W., Gummert, J. F., & Cremer, J. (2014). Cardiac surgery in Germany during 2013: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 62(5), 380–392. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383430>

About, 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., ... Ensminger, S. (2021). Long-Term Outcomes of Patients Undergoing the Ross Procedure. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(11), 1412–1422. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.034>

Akins, Cary W.; Travis, Brandon; Yoganathan, Ajit P. (2008): Energy loss for evaluating heart valve performance. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 136 (4), S. 820–833. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.12.059.

Aluru, John Sukumar; Barsouk, Adam; Saginala, Kalyan; Rawla, Prashanth; Barsouk, Alexander (2022): Valvular Heart Disease Epidemiology. In: *Medical sciences (Basel, Switzerland)* 10 (2). DOI: 10.3390/medsci10020032.

Amsel, B. J. (1997): Pressure recovery across the aortic valve. In: *Acta clinica Belgica* 52 (4), S. 219–225. DOI: 10.1080/17843286.1997.11718580.

AQUA-Qualitätsreport 2010: AQUA-Qualitätsreport 2010: Aortenklappenchirurgie isoliert (konventionell/kathetergestützt).

Bach, David S. (2010): Echo/Doppler evaluation of hemodynamics after aortic valve replacement: principles of interrogation and evaluation of high gradients. In: *JACC. Cardiovascular imaging* 3 (3), S. 296–304. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.11.009.

Bachet, J., Termignon, J. L., Goudot, B., Dreyfus, G., Piquois, A., Brodaty, D., Dubois, C., Delentdecker, P., & Guilmet, D. (1996). Aortic root replacement with a composite graft. Factors influencing immediate and

long-term results. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 10(3), 207–213.

[https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(96\)80298-3](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(96)80298-3)

Barker, Piers C. A.; Ensing, Gregory; Ludomirsky, Achiau; Bradley, David J.; Lloyd, Thomas R.; Rocchini, Albert P. (2002): Comparison of simultaneous invasive and noninvasive measurements of pressure gradients in congenital aortic valve stenosis. In: *Journal of the American Society of Echocardiography* 15 (12), S. 1496–1502. DOI: 10.1067/mje.2002.126415.

Barlow, John B.; Jankelow, David (1998): Prospective Study of Asymptomatic Aortic Stenosis. In: *Circulation* 97 (16). DOI: 10.1161/circ.97.16.1651/a.

Baumgartner, H.; Stefenelli, T.; Niederberger, J.; Schima, H.; Maurer, G. (1999): "Overestimation" of catheter gradients by Doppler ultrasound in patients with aortic stenosis: a predictable manifestation of pressure recovery. In: *Journal of the American College of Cardiology* 33 (6), S. 1655–1661. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00066-2.

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., & ESC Scientific Document Group (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal*, 38(36), 2739–2791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>

Baumgartner, H., Hung, J., Bermejo, J., Chambers, J. B., Edvardsen, T., Goldstein, S., Lancellotti, P., LeFevre, M., Miller, F., Jr, & Otto, C. M. (2017). Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 30(4), 372–392. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.02.009>

Bechtel, J. F. Matthias; Müller-Steinhardt, Michael; Schmidtke, Claudia; Brunswik, Anja; Stierle, Ulrich; Sievers, Hans-Hinrich (2003): Evaluation of the decellularized pulmonary valve homograft (SynerGraft).

- In: *The Journal of heart valve disease* 12 (6), 734-9; discussion 739-40. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14658815/>.
- Bekeredjian, Raffi; Grayburn, Paul A. (2005): Valvular heart disease: aortic regurgitation. In: *Circulation* 112 (1), S. 125–134. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488825.
- Bella, J. N., Tang, W., Kraja, A., Rao, D. C., Hunt, S. C., Miller, M. B., Palmieri, V., Roman, M. J., Kitzman, D. W., Oberman, A., Devereux, R. B., & Arnett, D. K. (2007). Genome-wide linkage mapping for valve calcification susceptibility loci in hypertensive sibships: the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 49(3), 453–460. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000256957.10242.75>
- Bentall, H.; Bono, A. de (1968): A technique for complete replacement of the ascending aorta. In: *Thorax* 23 (4), S. 338–339. DOI: 10.1136/thx.23.4.338.
- Bonow, Robert O.; Greenland, Philip (2015): Population-wide trends in aortic stenosis incidence and outcomes. In: *Circulation* 131 (11), S. 969–971. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.014846.
- Boon, A.; Cheriex, E.; Lodder, J.; Kessels, F. (1997): Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. In: *Heart* 78 (5), S. 472–474. DOI: 10.1136/hrt.78.5.472.
- Borlaug, Barry A.; Jaber, Wissam A.; Ommen, Steve R.; Lam, Carolyn S. P.; Redfield, Margaret M.; Nishimura, Rick A. (2011): Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. In: *Heart (British Cardiac Society)* 97 (12), S. 964–969. DOI: 10.1136/hrt.2010.212787.
- Butala, N. M., Chung, M., Secemsky, E. A., Manandhar, P., Marquis-Gravel, G., Kosinski, A. S., Vemulapalli, S., Yeh, R. W., & Cohen, D. J. (2020). Conscious Sedation Versus General Anesthesia for Transcatheter Aortic Valve Replacement: Variation in Practice and Outcomes. *JACC. Cardiovascular interventions*, 13(11), 1277–1287. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.03.008>
- Canciello, G., Mancusi, C., Izzo, R., Morisco, C., Strisciuglio, T., Barbato, E., Trimarco, B., Luca, N., de Simone, G., & Losi, M. A. (2021). Determinants of aortic

root dilatation over time in patients with essential hypertension: The Campania Salute Network. *European journal of preventive cardiology*, 28(13), 1508–1514. <https://doi.org/10.1177/2047487320931630>

Cape, E. G.; Jones, M.; Yamada, I.; VanAuker, M. D.; Valdes-Cruz, L. M. (1996): Turbulent/viscous interactions control Doppler/catheter pressure discrepancies in aortic stenosis. The role of the Reynolds number. In: *Circulation* 94 (11), S. 2975–2981. DOI: 10.1161/01.cir.94.11.2975.

Charitos, Efstratios I.; Stierle, Ulrich; Hanke, Thorsten; Bechtel, Matthias; Sievers, Hans-Hinrich; Petersen, Michael (2011): Pulmonary homograft morphology after the Ross procedure: a computed tomography study. In: *The Journal of heart valve disease* 20 (6), S. 688–694. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22655500/>.

Clayton, B.; Morgan-Hughes, G.; Roobottom, C. (2014): Transcatheter aortic valve insertion (TAVI): a review. In: *The British Journal of Radiology* 87 (1033), S. 20130595. DOI: 10.1259/bjr.20130595.

Cribier, A., Eltchaninoff, H., Tron, C., Bauer, F., Agatiello, C., Sebah, L., Bash, A., Nusimovici, D., Litzler, P. Y., Bessou, J. P., & Leon, M. B. (2004). Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(4), 698–703. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.026>

Da Costa, F.; Haggi, H.; Pinton, R.; Lenke, W.; Adam, E.; Costa, I. S. (1998a): Rest and exercise hemodynamics after the Ross procedure: an echocardiographic study. In: *Journal of cardiac surgery* 13 (3), S. 177–185. DOI: 10.1111/j.1540-8191.1998.tb01258.x.

Da Costa, F.; Haggi, H.; Pinton, R.; Lenke, W.; Adam, E.; Costa, I. S. (1998b): Rest and exercise hemodynamics after the Ross procedure: an echocardiographic study. In: *Journal of cardiac surgery* 13 (3), S. 177–185. DOI: 10.1111/j.1540-8191.1998.tb01258.x.

Danielson, G. K.; Anderson, B. J.; Schleck, C. D.; Ilstrup, D. M. (1995): Late results of pulmonary ventricle

to pulmonary artery conduits. In: *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 7 (3), S. 162–167. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7548325/>.

David, T. E.; Feindel, C. M.; Bos, J. (1995): Repair of the aortic valve in patients with aortic insufficiency and aortic root aneurysm. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 109 (2), 345-51; discussion 351-2. DOI: 10.1016/S0022-5223(95)70396-9.

David, T. E.; Omran, A.; Webb, G.; Rakowski, H.; Armstrong, S.; Sun, Z. (1996): Geometric mismatch of the aortic and pulmonary roots causes aortic insufficiency after the Ross procedure. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 112 (5), 1231-7; discussion 1237-9. DOI: 10.1016/S0022-5223(96)70136-8.

David, Tirone E.; David, Carolyn M.; Feindel, Christopher M.; Manlihot, Cedric (2017): Reimplantation of the aortic valve at 20 years. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 153 (2), S. 232–238. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.10.081.

David Tian; Mohammad Rahnnavardi; Tristan D. Yan (2013): Aortic valve sparing operations in aortic root aneurysms: remodeling or reimplantation? In: *Annals of Cardiothoracic Surgery* 2 (1), S. 442–452. DOI: 10.3978/1399.

DeBakey, M. E.; McCollum, C. H.; Crawford, E. S.; Morris, G. C.; Howell, J.; Noon, G. P.; Lawrie, G. (1982): Dissection and dissecting aneurysms of the aorta: twenty-year follow-up of five hundred twenty-seven patients treated surgically. In: *Surgery* 92 (6), S. 1118–1134.

Dennig, K.; Kraus, F.; Rudolph, W. (1986): Dopplerechokardiographische Bestimmung der Öffnungsfläche bei Aortenklappenstenose unter Anwendung der Kontinuitätsgleichung. In: *Herz* 11 (6), S. 309–317. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3817722/>.

Detaint, Delphine; Michelena, Hector I.; Nkomo, Vuyisile T.; Vahanian, Alec; Jondeau, Guillaume; Sarano, Maurice Enriquez (2014): Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and

degenerative aortopathy. In: *Heart* 100 (2), S. 126–134. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304920.

Donaldson, R. M.; Ross, D. N. (1982): Composite graft replacement for the treatment of aneurysms of the ascending aorta associated with aortic valvular disease. In: *Circulation* 66 (2 Pt 2), 1116-21.

Dujardin, K. S.; Enriquez-Sarano, M.; Schaff, H. V.; Bailey, K. R.; Seward, J. B.; Tajik, A. J. (1999): Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. In: *Circulation* 99 (14), S. 1851–1857. DOI: 10.1161/01.cir.99.14.1851.

El-Hamamsy, Ismail; Clark, Lucy; Stevens, Louis M.; Sarang, Zubair; Melina, Giovanni; Takkenberg, Johanna J. M.; Yacoub, Magdi H. (2010): Late outcomes following freestyle versus homograft aortic root replacement: results from a prospective randomized trial. In: *Journal of the American College of Cardiology* 55 (4), S. 368–376. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.030.

Etz, C. D., Homann, T. M., Silovitz, D., Spielvogel, D., Bodian, C. A., Luehr, M., DiLuozzo, G., Plestis, K. A., & Griep, R. B. (2007). Long-term survival after the Bentall procedure in 206 patients with bicuspid aortic valve. *The Annals of thoracic surgery*, 84(4), 1186–1194. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.03.057>

Novaro, G. M., Katz, R., Aviles, R. J., Gottdiener, J. S., Cushman, M., Psaty, B. M., Otto, C. M., & Griffin, B. P. (2007). Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(20), 1992–1998. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.064>

Gaede, Luise; Sitges, Marta; Neil, Johnson; Selvi, Eleonara; Woan, William; Derks, Richard; Möllmann, Helge (2020): European heart health survey 2019. In: *Clinical cardiology* 43 (12), S. 1539–1546. DOI: 10.1002/clc.23478.

Galusko, V., Thornton, G., Jozsa, C., Sekar, B., Aktuerk, D., Treibel, T. A., Petersen, S. E., Ionescu, A., Ricci, F., & Khanji, M. Y. (2022). Aortic regurgitation management: a systematic review of clinical practice guidelines and recommendations. *European heart journal. Quality of care & clinical outcomes*, 8(2), 113–126. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcac001>

- Garcia, D.; Pibarot, P.; Dumesnil, J. G.; Sakr, F.; Durand, L. G. (2000): Assessment of aortic valve stenosis severity: A new index based on the energy loss concept. In: *Circulation* 101 (7), S. 765–771. DOI: 10.1161/01.cir.101.7.765.
- Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., Bravata, D. M., Dai, S., Ford, E. S., Fox, C. S., Franco, S., Fullerton, H. J., Gillespie, C., Hailpern, S. M., Heit, J. A., Howard, V. J., Huffman, M. D., Kissela, B. M., Kittner, S. J., Lackland, D. T., ... American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2013). Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 127(1), e6–e245. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31828124ad>
- Gobel, F. L.; Norstrom, L. A.; Nelson, R. R.; Jorgensen, C. R.; Wang, Y. (1978): The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. In: *Circulation* 57 (3), S. 549–556. DOI: 10.1161/01.cir.57.3.549.
- Gonzalez-Ciccarelli, Luis F.; Ortoleva, Jamel (2021): Pressure Recovery Phenomenon in Aortic Stenosis. An Inconvenient Truth? In: *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 35 (7), S. 2228–2229. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.02.016.
- Goody, P. R., Hosen, M. R., Christmann, D., Niepmann, S. T., Zietzer, A., Adam, M., Bönner, F., Zimmer, S., Nickenig, G., & Jansen, F. (2020). Aortic Valve Stenosis: From Basic Mechanisms to Novel Therapeutic Targets. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 40(4), 885–900. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313067>
- Gott, V. L.; Pyeritz, R. E.; Magovern, G. J.; Cameron, D. E.; McKusick, V. A. (1986): Surgical treatment of aneurysms of the ascending aorta in the Marfan syndrome. Results of composite-graft repair in 50 patients. In: *The New England journal of medicine* 314 (17), S. 1070–1074. DOI: 10.1056/NEJM198604243141702.
- Graeter, T. P.; Kindermann, M.; Fries, R.; Langer, F.; Schäfers, H. J. (2000): Comparison of aortic valve gradient during exercise after aortic valve reconstruction. In: *Chest* 118 (5), S. 1271–1277. DOI: 10.1378/chest.118.5.1271.

- Grunkemeier, G. L.; Li, H. H.; Naftel, D. C.; Starr, A.; Rahimtoola, S. H. (2000): Long-term performance of heart valve prostheses. In: *Current problems in cardiology* 25 (2), S. 73–154. DOI: 10.1053/cd.2000.v25.a103682.
- Halstead, J. C., Spielvogel, D., Meier, D. M., Rinke, S., Bodian, C., Malekan, R., Ergin, M. A., & Griep, R. B. (2005). Composite aortic root replacement in acute type A dissection: time to rethink the indications?. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 27(4), 626–633. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.12.059>
- Hanke, Thorsten; Charitos, Efstratios I.; Paarmann, Hauke; Stierle, Ulrich; Sievers, Hans-H (2013): Haemodynamic performance of a new pericardial aortic bioprosthesis during exercise and recovery: comparison with pulmonary autograft, stentless aortic bioprosthesis and healthy control groups. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 44 (4), e295-301. DOI: 10.1093/ejcts/ezt367.
- Heinrich, R. S., Fontaine, A. A., Grimes, R. Y., Sidhaye, A., Yang, S., Moore, K. E., Levine, R. A., & Yoganathan, A. P. (1996). Experimental analysis of fluid mechanical energy losses in aortic valve stenosis: importance of pressure recovery. *Annals of biomedical engineering*, 24(6), 685–694. <https://doi.org/10.1007/BF02684181>
- Herz-Thoraxchirurgie UK Köln (2023): Aorten Chirurgie. Hg. v. Herz-Thoraxchirurgie UK Köln. Online verfügbar unter <https://herz-thoraxchirurgie.uk-koeln.de/erkrankungen-therapien/aorten-chirurgie/>.
- Higginbotham, M. B.; Morris, K. G.; Williams, R. S.; McHale, P. A.; Coleman, R. E.; Cobb, F. R. (1986): Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. In: *Circulation research* 58 (2), S. 281–291. DOI: 10.1161/01.res.58.2.281.
- Horstkotte, D.; Loogen, F. (1988): The natural history of aortic valve stenosis. In: *Eur Heart J* 9 Suppl E, S. 57–64. DOI: 10.1093/eurheartj/9.suppl\_e.57.
- lung, B. (2003): A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart

Survey on Valvular Heart Disease. In: *European heart journal* 24 (13), S. 1231–1243. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x.

Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M. A., Carrel, T. P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., Jung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schäfers, H. J., Schuler, G., Stepinska, J., ... Zembala, M. (2012). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European heart journal*, 33(19), 2451–2496.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs109>Vahanian, Alec; Beyersdorf, Friedhelm; Praz, Fabien; Milojevic, Milan; Baldus, Stephan; Bauersachs, Johann et al. (2022): 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. In: *European heart journal* 43 (7), S. 561–632. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab395.

Kanwar, Amrit; Thaden, Jeremy J.; Nkomo, Vuyisile T. (2018): Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. In: *Mayo Clinic proceedings* 93 (4), S. 488–508. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.01.020.

Kelly, R. P.; Ting, C. T.; Yang, T. M.; Liu, C. P.; Maughan, W. L.; Chang, M. S.; Kass, D. A. (1992): Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. In: *Circulation* 86 (2), S. 513–521. DOI: 10.1161/01.cir.86.2.513.

Kelly, Thomas A.; Rothbart, Robert M.; Cooper, C.Morgan; Kaiser, Donald L.; Smucker, Mark L.; Gibson, Robert S. (1988): Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. In: *The American journal of cardiology* 61 (1), S. 123–130. DOI: 10.1016/0002-9149(88)91317-3.

Kong, W. K., Regeer, M. V., Ng, A. C., McCormack, L., Poh, K. K., Yeo, T. C., Shanks, M., Parent, S., Enache, R., Popescu, B. A., Yip, J. W., Ma, L., Kamperidis, V., van der Velde, E. T., Mertens, B., Ajmone Marsan, N., Delgado, V., & Bax, J. J. (2017). Sex Differences in Phenotypes of Bicuspid Aortic Valve and Aortopathy: Insights From a Large Multicenter, International Registry. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 10(3),

e005155.

<https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005155>

Kouchoukos, N. T.; Dávila-Román, V. G.; Spray, T. L.; Murphy, S. F.; Perrillo, J. B. (1994): Replacement of the aortic root with a pulmonary autograft in children and young adults with aortic-valve disease. In: *The New England journal of medicine* 330 (1), S. 1–6. DOI: 10.1056/NEJM199401063300101.

Kouchoukos, N. T.; Wareing, T. H.; Murphy, S. F.; Perrillo, J. B. (1991): Sixteen-year experience with aortic root replacement. Results of 172 operations. In: *Annals of surgery* 214 (3), 308-18; discussion 318-20. DOI: 10.1097/00000658-199109000-00013.

Lancellotti, Patrizio; Donal, Erwan; Magne, Julien; Moonen, Marie; O'Connor, Kim; Daubert, Jean-Claude; Pierard, Luc A. (2010): Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. In: *Heart (British Cardiac Society)* 96 (17), S. 1364–1371. DOI: 10.1136/hrt.2009.190942.

Lansakara, Muditha; Unai, Shinya (2023): An overview of aortic valve anatomy: the current understanding. In: *Indian journal of thoracic and cardiovascular surgery* 39 (Suppl 2), S. 246–252. DOI: 10.1007/s12055-023-01645-x.

Laskey, W. K.; Kussmaul, W. G. (1994): Pressure recovery in aortic valve stenosis. In: *Circulation* 89 (1), S. 116–121. DOI: 10.1161/01.cir.89.1.116.

Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., Tuzcu, E. M., Webb, J. G., Fontana, G. P., Makkar, R. R., Brown, D. L., Block, P. C., Guyton, R. A., Pichard, A. D., Bavaria, J. E., Herrmann, H. C., Douglas, P. S., Petersen, J. L., Akin, J. J., Anderson, W. N., ... PARTNER Trial Investigators (2010). Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine*, 363(17), 1597–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008232>

Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M. J., Makkar, R. R., Svensson, L. G., Kodali, S. K., Thourani, V. H., Tuzcu, E. M., Miller, D. C., Herrmann, H. C., Doshi, D., Cohen, D. J., Pichard, A. D., Kapadia, S., Dewey, T., Babaliaros, V., Szeto, W. Y., Williams, M. R., Kereiakes, D., Zajarias, A., ... PARTNER 2

Investigators (2016). Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine*, 374(17), 1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514616>

Levine, Robert A.; Jimoh, A.; Cape, Edward G.; McMillan, Scott; Yoganathan, Ajit P.; Weyman, Arthur E. (1989): Pressure recovery distal to a stenosis: Potential cause of gradient “overestimation” by Doppler echocardiography. In: *Journal of the American College of Cardiology* 13 (3), S. 706–715. DOI: 10.1016/0735-1097(89)90615-3.

Malekan, Ramin; Spielvogel, David; Saunders, Paul C.; Lansman, Steven L.; Griep, Randall B. (2011): The completion Bentall procedure. In: *The Annals of thoracic surgery* 92 (1), S. 362–363. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.02.078.

Mazine, Amine; El-Hamamsy, Ismail; Ouzounian, Maral (2017): The Ross procedure in adults: which patients, which disease? In: *Current opinion in cardiology* 32 (6), S. 663–671. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000449.

Moidl, R., Simon, P., Kupilik, N., Chevtchik, O., Heinrich, N., Moritz, A., Wolner, E., & Laufer, G. (1997). Increased pulmonary flow velocities in oversized homografts in patients after the Ross procedure. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 12(4), 569–573. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(97\)00212-1](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(97)00212-1)

Morimoto, K., Hoashi, T., Kagisaki, K., Yoshimatsu, J., Shiraishi, I., Ichikawa, H., Kobayashi, J., Nakatani, T., Yagihara, T., Kitamura, S., & Fujita, T. (2015). Impact of Ross Operation on Outcome in Young Female Adult Patients Wanting to Have Children. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 79(9), 1976–1983. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0410>

Nardi, Paolo; Pisano, Calogera; Ruvolo, Giovanni (2020): The Need for the STS Score Risk Stratification System for Aortic Root Aneurysms Surgery. In: *The Annals of thoracic surgery* 110 (5), S. 1780. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.03.083.

Nelson, R. R.; Gobel, F. L.; Jorgensen, C. R.; Wang, K.; Wang, Y.; Taylor, H. L. (1974): Hemodynamic predictors of myocardial oxygen consumption during

static and dynamic exercise. In: *Circulation* 50 (6), S. 1179–1189. DOI: 10.1161/01.cir.50.6.1179.

Niederberger, J.; Schima, H.; Maurer, G.; Baumgartner, H. (1996): Importance of pressure recovery for the assessment of aortic stenosis by Doppler ultrasound. Role of aortic size, aortic valve area, and direction of the stenotic jet in vitro. In: *Circulation* 94 (8), S. 1934–1940. DOI: 10.1161/01.cir.94.8.1934.

Otto, C. M. (2000): Timing of aortic valve surgery. In: *Heart (British Cardiac Society)* 84 (2), S. 211–218. DOI: 10.1136/heart.84.2.211.

Otto, C. M.; Kuusisto, J.; Reichenbach, D. D.; Gown, A. M.; O'Brien, K. D. (1994): Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. In: *Circulation* 90 (2), S. 844–853. DOI: 10.1161/01.cir.90.2.844.

Otto, C. M., Kumbhani, D. J., Alexander, K. P., Calhoun, J. H., Desai, M. Y., Kaul, S., Lee, J. C., Ruiz, C. E., & Vassileva, C. M. (2017). 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Management of Adults With Aortic Stenosis: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(10), 1313–1346.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.006>

Oury, J. H.; Doty, D. B.; Oswald, J. D.; Knapp, J. F.; Mackey, S. K.; Duran, C. M. (1998): Cardiopulmonary response to maximal exercise in young athletes following the Ross procedure. In: *The Annals of thoracic surgery* 66 (6 Suppl), S153-4. DOI: 10.1016/s0003-4975(98)01029-7.

Owens, David S.; Katz, Ronit; Takasu, Junichiro; Kronmal, Richard; Budoff, Matthew J.; O'Brien, Kevin D. (2010): Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). In: *The American journal of cardiology* 105 (5), S. 701–708. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.10.071.

Pellikka, Patricia A.; Nishimura, Rick A.; Bailey, Kent R.; Tajik, A. Jamil (1990): The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. In: *Journal of the American College of*

*Cardiology* 15 (5), S. 1012–1017. DOI: 10.1016/0735-1097(90)90234-g.

Pellikka, P. A., Sarano, M. E., Nishimura, R. A., Malouf, J. F., Bailey, K. R., Scott, C. G., Barnes, M. E., & Tajik, A. J. (2005). Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*, 111(24), 3290–3295. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.495903>

Pibarot, Philippe; Dumesnil, Jean G.; Jobin, Jean; Cartier, Paul; Honos, George; Durand, Louis-Gilles (1999): Hemodynamic and physical performance during maximal exercise in patients with an aortic bioprosthetic valve. In: *Journal of the American College of Cardiology* 34 (5), S. 1609–1617. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00360-5.

Pibarot, Philippe; Garcia, Damien; Dumesnil, Jean G. (2013): Energy loss index in aortic stenosis: from fluid mechanics concept to clinical application. In: *Circulation* 127 (10), S. 1101–1104. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001130.

Raanani, E.; Yau, T. M.; David, T. E.; Dellgren, G.; Sonnenberg, B. D.; Omran, A. (2000): Risk factors for late pulmonary homograft stenosis after the Ross procedure. In: *The Annals of thoracic surgery* 70 (6), S. 1953–1957. DOI: 10.1016/s0003-4975(00)01905-6.

Rashtian, M. Y.; Stevenson, D. M.; Allen, D. T.; Yoganathan, A. P.; Harrison, E. C.; Edmiston, W. A.; Rahimtoola, S. H. (1990): Flow characteristics of bioprosthetic heart valves. In: *Chest* 98 (2), S. 365–375. DOI: 10.1378/chest.98.2.365.

Rayner, Clare; Adams, Heath (2023): Aortic stenosis and transcatheter aortic valve implantation in the elderly. In: *Australian journal of general practice* 52 (7), S. 458–463. DOI: 10.31128/AJGP-08-22-6527.

Reardon, M. J., Van Mieghem, N. M., Popma, J. J., Kleiman, N. S., Søndergaard, L., Mumtaz, M., Adams, D. H., Deeb, G. M., Maini, B., Gada, H., Chetcuti, S., Gleason, T., Heiser, J., Lange, R., Merhi, W., Oh, J. K., Olsen, P. S., Piazza, N., Williams, M., Windecker, S., ... SURTAVI Investigators (2017). Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine*, 376(14), 1321–1331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700456>

Reil, J. C., Marquetand, C., Busch-Tilge, C., Rohde, J., Bahlmann, E., Aboud, A., Eitel, I., Ensminger, S., Charitos, E. I., Reil, G. H., & Stierle, U. (2022). Impact of pressure recovery on the assessment of pulmonary homograft function using Doppler ultrasound. *Physiological reports*, *10*(23), e15432. <https://doi.org/10.14814/phy2.15432>

Reil, J. C., Reil, G. H., Hecker, N., Sequeira, V., Borer, J. S., Stierle, U., Lavall, D., Marquetand, C., Busch, C., Patzelt, J., Heringlake, M., Schäfers, H. J., Sievers, H. H., Ensminger, S., & Aboud, A. (2021). Reduced left ventricular contractility, increased diastolic operant stiffness and high energetic expenditure in patients with severe aortic regurgitation without indication for surgery. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, *32*(1), 29–38. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivaa232>

Reil, J. C., Reil, G. H., Kovács, Á., Sequeira, V., Waddingham, M. T., Lodi, M., Herwig, M., Ghaderi, S., Kreuzer, M. M., Papp, Z., Voigt, N., Dobrev, D., Meyhöfer, S., Langer, H. F., Maier, L. S., Linz, D., Mügge, A., Hohl, M., Steendijk, P., & Hamdani, N. (2020). CaMKII activity contributes to homeometric autoregulation of the heart: A novel mechanism for the Anrep effect. *The Journal of physiology*, *598*(15), 3129–3153. <https://doi.org/10.1113/JP279607>

Reil, J. C., Tardif, J. C., Ford, I., Lloyd, S. M., O'Meara, E., Komajda, M., Borer, J. S., Tavazzi, L., Swedberg, K., & Böhm, M. (2013). Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. *Journal of the American College of Cardiology*, *62*(21), 1977–1985. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.027>

Roberts, William C.; Ko, Jong M. (2005): Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. In: *Circulation* *111* (7), S. 920–925. DOI: 10.1161/01.CIR.0000155623.48408.C5.

Rosenhek, R., Binder, T., Porenta, G., Lang, I., Christ, G., Schemper, M., Maurer, G., & Baumgartner, H. (2000). Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *The New England journal of*

*medicine*, 343(9), 611–617.

<https://doi.org/10.1056/NEJM200008313430903>

Ross, J.; Braunwald, E. (1968): Aortic stenosis. In:

*Circulation* 38 (1 Suppl), S. 61–67. DOI:

10.1161/01.cir.38.1s5.v-61.

Sievers, Hans-H; Schmidtke, Claudia (2007): A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 133 (5), S. 1226–1233. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.01.039.

Sievers, Hans-H; Stierle, Ulrich; Charitos, Efstratios I.; Hanke, Thorsten; Gorski, Armin; Misfeld, Martin; Bechtel, Matthias (2010): Fourteen years' experience with 501 subcoronary Ross procedures: surgical details and results. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 140 (4), 816-22, 822.e1-5. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.11.042.

Sievers, H. H., Stierle, U., Charitos, E. I., Takkenberg, J. J., Hörer, J., Lange, R., Franke, U., Albert, M., Gorski, A., Leyh, R. G., Riso, A., Sachweh, J., Moritz, A., Hetzer, R., & Hemmer, W. (2016). A multicentre evaluation of the autograft procedure for young patients undergoing aortic valve replacement: update on the German Ross Registry†. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 49(1), 212–218. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv001>

Sievers, H-H; Stierle, U.; Schmidtke, C.; Bechtel, M. (2003): Decellularized pulmonary homograft (SynerGraft) for reconstruction of the right ventricular outflow tract: first clinical experience. In: *Z Kardiol* 92 (1), S. 53–59. DOI: 10.1007/s00392-003-0883-x.

Singh, Gautam K.; Mowers, Katie L.; Marino, Cynthia; Balzer, David; Rao, P. Syamasundar (2020): Effect of Pressure Recovery on Pressure Gradients in Congenital Stenotic Outflow Lesions in Pediatric Patients-Clinical Implications of Lesion Severity and Geometry: A Simultaneous Doppler Echocardiography and Cardiac Catheter Correlative Study. In: *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 33 (2), S. 207–217. DOI: 10.1016/j.echo.2019.09.001.

Siontis, G. C., Praz, F., Pilgrim, T., Mavridis, D., Verma, S., Salanti, G., Søndergaard, L., Jüni, P., & Windecker, S. (2016). Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *European heart journal*, *37*(47), 3503–3512. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw225>

Smith, C. R., Leon, M. B., Mack, M. J., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., Tuzcu, E. M., Webb, J. G., Fontana, G. P., Makkar, R. R., Williams, M., Dewey, T., Kapadia, S., Babaliaros, V., Thourani, V. H., Corso, P., Pichard, A. D., Bavaria, J. E., Herrmann, H. C., Akin, J. J., ... PARTNER Trial Investigators (2011). Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England journal of medicine*, *364*(23), 2187–2198. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103510>

Stamou, Sotiris C.; Williams, Mathew L.; Gunn, Tyler M.; Hagberg, Robert C.; Lobdell, Kevin W.; Kouchoukos, Nicholas T. (2015): Aortic root surgery in the United States: a report from the Society of Thoracic Surgeons database. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 149 (1), 116-22.e4. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.042.

Stewart, B.F. Endley, David Siscovick, Bonnie K. Lind, Julius M. Gardin, John S. Gottdiener, Vivienne E. Smith, Dalane W. Kitzman, and Catherine M. Otto. 1997. Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. *JACC* 29: 630–634. doi:10.1016/s0735-1097(96)00563-3.

Stewart, R. A., Kerr, A. J., Whalley, G. A., Legget, M. E., Zeng, I., Williams, M. J., Lainchbury, J., Hamer, A., Doughty, R., Richards, M. A., White, H. D., & New Zealand Heart Valve Study Investigators (2010). Left ventricular systolic and diastolic function assessed by tissue Doppler imaging and outcome in asymptomatic aortic stenosis. *European heart journal*, *31*(18), 2216–2222. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq159>

Sunagawa, K.; Maughan, W. L.; Sagawa, K. (1985): Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. In: *Circulation research* 56 (4), S. 586–595. DOI: 10.1161/01.res.56.4.586.

Thaden, Jeremy J.; Nkomo, Vuyisile T.; Enriquez-Sarano, Maurice (2014): The global burden of aortic

stenosis. In: *Progress in cardiovascular diseases* 56 (6), S. 565–571. DOI: 10.1016/j.pcad.2014.02.006.

Thanassoulis, G., Campbell, C. Y., Owens, D. S., Smith, J. G., Smith, A. V., Peloso, G. M., Kerr, K. F., Pechlivanis, S., Budoff, M. J., Harris, T. B., Malhotra, R., O'Brien, K. D., Kamstrup, P. R., Nordestgaard, B. G., Tybjaerg-Hansen, A., Allison, M. A., Aspelund, T., Criqui, M. H., Heckbert, S. R., Hwang, S. J., ... CHARGE Extracoronary Calcium Working Group (2013). Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *The New England journal of medicine*, 368(6), 503–512. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109034>

Thourani, V. H., Kodali, S., Makkar, R. R., Herrmann, H. C., Williams, M., Babaliaros, V., Smalling, R., Lim, S., Malaisrie, S. C., Kapadia, S., Szeto, W. Y., Greason, K. L., Kereiakes, D., Ailawadi, G., Whisenant, B. K., Devireddy, C., Leipsic, J., Hahn, R. T., Pibarot, P., Weissman, N. J., ... Leon, M. B. (2016). Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet (London, England)*, 387(10034), 2218–2225. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30073-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30073-3)

Tian, David; Rahnavardi, Mohammad; Yan, Tristan D. (2013): Aortic valve sparing operations in aortic root aneurysms: remodeling or reimplantation? In: *Annals of Cardiothoracic Surgery* 2 (1), S. 44–52. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.01.14.

Tomita, H., Shimizu, T., Arakaki, Y., Nakaya, S., Futaki, S., Nakajima, T., Kamiya, T., Miyatake, K., & Nimura, Y. (1986). *Journal of cardiology*, 16(1), 181–191.

Turina, J.; Hess, O.; Sepulcri, F.; Krayenbuehl, H. P. (1987): Spontaneous course of aortic valve disease. In: *Eur Heart J* 8 (5), S. 471–483. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062307.

van Hoof, Lucas; Verbrugghe, Peter; Jones, Elizabeth A. V.; Humphrey, Jay D.; Janssens, Stefan; Famaey, Nele; Rega, Filip (2022): Understanding Pulmonary Autograft Remodeling After the Ross Procedure: Stick to the Facts. In: *Frontiers in cardiovascular medicine* 9, S. 829120. DOI: 10.3389/fcvm.2022.829120.

Voelker, W.; Reul, H.; Stelzer, T.; Schmidt, A.; Karsch, K. R. (1992): Pressure recovery in aortic stenosis: an in

vitro study in a pulsatile flow model. In: *Journal of the American College of Cardiology* 20 (7), S. 1585–1593. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90454-u.

Vogt, Ferdinand (2012): Aortenklappenersatz mit Homografts. Ludwig-Maximilians-Universität München.

Wallen, T., Habertheuer, A., Bavaria, J. E., Hughes, G. C., Badhwar, V., Jacobs, J. P., Yerokun, B., Thibault, D., Milewski, K., Desai, N., Szeto, W., Svensson, L., & Vallabhajosyula, P. (2019). Elective Aortic Root Replacement in North America: Analysis of STS Adult Cardiac Surgery Database. *The Annals of thoracic surgery*, 107(5), 1307–1312. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.12.039>

Wang, Andrew; Jaggars, James; Ungerleider, Ross M.; Lim, Chang S.; Ryan, Thomas (2003): Exercise echocardiographic comparison of pulmonary autograft and aortic homograft replacements for aortic valve disease in adults. In: *The Journal of heart valve disease* 12 (2), S. 202–208. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12701793/>.

Ward, K. E.; Elkins, R. C.; Overholt, E. D.; Knott-Craig, C. J.; Razook, J. D.; Lane, M. M.; Gilliland, S. S. (1997): Evaluation of cryopreserved homografts in the right ventricular outflow tract after the Ross procedure: intermediate-term follow up. In: *The Journal of heart valve disease* 6 (2), S. 130–133. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9130119/>.

Watson, K. E.; Boström, K.; Ravindranath, R.; Lam, T.; Norton, B.; Demer, L. L. (1994): TGF-beta 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify. In: *J Clin Invest* 93 (5), S. 2106–2113. DOI: 10.1172/JCI117205.

Wilson-Smith, Ashley R.; Wilson-Smith, Christian J.; Strode Smith, Jemilla; Ng, Dominic; Muston, Benjamin T.; Eranki, Aditya; Williams, Michael L. (2023): The outcomes of three decades of the David and Yacoub procedures in bicuspid aortic valve patients—a systematic review and meta-analysis. In: *Annals of Cardiothoracic Surgery* 12 (4), S. 286–294. DOI: 10.21037/acs-2023-avs2-19.

Yacoub, M. H.; Gehle, P.; Chandrasekaran, V.; Birks, E. J.; Child, A.; Radley-Smith, R. (1998): Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root. In: *The Journal of*

*thoracic and cardiovascular surgery* 115 (5), S. 1080–  
1090. DOI: 10.1016/S0022-5223(98)70408-8.

## 9. Danksagung

Die Entstehung und Vollendung dieser Arbeit waren das Ergebnis der Beiträge vieler Menschen.

Ein besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater **Herrn PD Dr. Jan-Christian Reil** für seine Unterstützung während des gesamten Arbeitsprozesses, für die angenehme Zusammenarbeit und die zahlreichen wertvollen Anregungen. Seine fachliche Kompetenz und sein Engagement waren für diese Arbeit von unschätzbarem Wert.

Außerdem geht ein großer Dank an **Herrn Professor Dr. Ulrich Stierle** für die Bereitstellung der Daten, ohne die die Durchführung der Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ebenso möchte ich meinem Ehemann danken für die unermüdliche Unterstützung und die vielen ermutigenden Worte und Gespräche, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern und meinem Bruder bedanken für ihren bedingungslosen Rückhalt - nicht nur in Bezug auf diese Arbeit, sondern auch hinsichtlich meiner beruflichen Entwicklung und meines gesamten Lebens. Ihr Vertrauen in mich hat mir die Kraft gegeben alle Herausforderungen zu meistern und über meine Grenzen hinauszugehen.

## 10. Publikation

### 10.1. Wissenschaftliche Arbeit

Marquetand C, Aboud A, Hasfurth M, Göttmann J, Bahlmann E, Busch-Tilge C, Tilge P, Ivannikova M, Ensminger S, Stierle U, Reil GH, Reil JC. New insights into the hemodynamics of pulmonary homograft patients under stress echocardiography: The contribution of pressure recovery. *Echocardiography*. 2023 Oct;40(10):1058-1067. doi: 10.1111/echo.15675. Epub 2023 Aug 28. PMID: 37638407.

#### **Abstract:**

##### **Background**

The importance of pulmonary artery pressure recovery (PR) in patients with Ross procedures in whom a homograft substitutes the resected pulmonary valve, is unknown. The aim of the study was to evaluate the occurrence and extent of PR in the pulmonary artery in 65 asymptomatic patients with pulmonary homograft after Ross surgery during rest and exercise.

##### **Methods**

Stress echocardiography was performed in 65 pulmonary homograft patients and 31 controls with native pulmonary valves up to 75 W. Right ventricular systolic pressure (RVSP), transvalvular flow, mean pressure gradient (P<sub>mean</sub>), valve resistance, and RV stroke work were determined in the exercise (max. 75 W) and recovery phases in increments of 25 W each.

##### **Results**

Pulmonary homografts demonstrated significantly elevated P<sub>mean</sub> compared to controls at all stages. When considering pressure recovery (absolute and relative PR at rest  $3.8 \pm 1.8$  mm Hg,  $42.6 \pm 7.2\%$ , respectively) and transvalvular energy loss (EL; at rest

4.5 ± 4.3 mm Hg) the homograft hemodynamics reached the level of controls. In a subgroup of patients with tricuspid regurgitation, resting RVSP was the same in homograft patients and controls (21.3 ± 6.1 vs. 20.4 ± 6.3, p = .62), despite significant different Pmax values.

### **Conclusions**

Ross patients with pulmonary homograft showed systematically increased hemodynamic parameters compared to normal pulmonary valves. These differences were abolished when PR was considered for homograft patients. The equality of RVSP values at rest in both groups shows non-invasive evidence for PR in the pulmonary system after homograft implantation. Therefore, PR appears to be an important measure in calculating the actual hemodynamics in pulmonary homografts.