

Aus der Klinik für Herzchirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H.-H. Sievers

Aortale Eingriffe bei Patienten mit Marfan-Syndrom

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Andrea Elisabeth Luzia Schürhaus
aus Recklinghausen

Lübeck 2008

1. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Claudia Schmidtke, MBA
2. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Maya Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 04.07.08

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 04.07.08

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Meiner Mutter

Dr. paed. Barbara Schürhaus

in dankbarer Erinnerung

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	III
1.	Einleitung und Fragestellung	1
1.1	Das Marfan-Syndrom	1
1.2	Die Anatomie der Aorta und ihr histologischer Aufbau	10
1.3	Das thorakale Aortenaneurysma	12
1.4	Die Aortendissektion	13
1.5	Fragestellung und Ziel der Studie	17
2.	Material und Methoden	18
2.1	Patienten	18
2.2	Operation	19
2.2.1	Verfahren zum Ersatz der aufsteigenden Aorta	20
2.2.1.1	Operation nach Bentall	20
2.2.1.2	Operation nach David („Reimplantation“-Technik)	21
2.2.1.3	Operation nach Yacoub („Remodeling“-Technik)	22
2.2.2	Verfahren zum Ersatz des Aortenbogens	23
2.2.3	Verfahren zum Ersatz der absteigenden Aorta	24
2.3	Echokardiographie	26
2.3.1	M-Mode-Echokardiographie	26
2.3.2	B-Mode-Echokardiographie	27
2.3.3	Dopplerechokardiographie	28
2.4	Angaben zur Statistik	30
3.	Ergebnisse	31
3.1	Präoperatives Patientenprofil	31
3.1.1	Organmanifestationen des Marfan-Syndroms	31
3.1.2	Präoperative Belastbarkeit	32
3.1.3	Begleiterkrankungen	32
3.1.4	Kardiale und vaskuläre Voroperationen	33
3.2	Operation und postoperativer Verlauf	34
3.2.1	Operationsindikationen	34
3.2.2	Angewendete Operationstechniken	36

3.2.3	Begleitoperationen	36
3.2.4	Operationsdaten	37
3.2.5	Mortalität	39
3.2.6	Morbidität	40
3.2.7	Re- und Folgeoperationen	43
3.3	Ergebnisse der Nachuntersuchung	47
3.3.1	Klinisches Patientenprofil bei der Nachuntersuchung	47
3.3.2	Echokardiographische Befunde	51
3.4	Vergleiche der Operationstechniken nach Bentall, David und Yacoub	54
3.4.1	Operationsindikationen im Vergleich	54
3.4.2	Operationsdaten im Vergleich	55
3.4.3	Mortalität im Vergleich	56
3.4.4	Morbidität im Vergleich	56
3.4.5	Re- und Folgeoperationen im Vergleich	57
3.4.6	Klinische Ergebnisse im Vergleich	58
3.4.7	Echokardiographische Ergebnisse im Vergleich	59
4.	Diskussion	63
4.1	Präoperatives Patientenprofil	63
4.2	Operation und postoperativer Verlauf	65
4.3	Notwendigkeit und Risikofaktoren von Re- und Folgeoperationen	68
4.4	Klinische und echokardiographische Ergebnisse der Nachuntersuchung	70
4.5	Vergleich unterschiedlicher Operationstechniken zur Aortenwurzel- rekonstruktion	73
5.	Limitationen	82
6.	Zusammenfassung	83
7.	Literaturverzeichnis	85
8.	Abbildungsverzeichnis	96
9.	Tabellenverzeichnis	97
10.	Danksagung	99
11.	Lebenslauf	100

I. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AKR	Aortenklappenrekonstruktion
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1-Antagonist	Angiotensin 1 - Rezeptorantagonist
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
cm	Zentimeter
CSE	Cholesterin Synthese Enzyme
CT	Computertomographie
CW	Continuous Wave = Liniendoppler
d.h.	das heißt
ΔP	Druckänderung
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
et al.	und andere
evtl.	eventuell
FBN	Fibrillin
FS	Fractional Shortening = Verkürzungsfraction
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
k.A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
LA	linker Vorhof
LV	linker Ventrikel
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
MFS	Marfan-Syndrom
MI	Mitralklappeninsuffizienz
min	Minute
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
nm	Nanometer
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
PRIND	Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PW	Pulsed Wave = Punktdoppler
RCA	Rechte Koronararterie
RIMA	right internal mammary artery = rechte A. mammaria interna
s.	siehe
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
TGF- β	transforming growth factor β
TGFBR	transforming growth factor beta receptor
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TKE	Trikuspidalklappenersatz
TKR	Trikuspidalklappenrekonstruktion
u.a.	unter anderem
u.ä.	und ähnliches
UK S-H	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
z.T.	zum Teil

1. Einleitung und Fragestellung

1.1 Das Marfan-Syndrom

Das Marfan-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Bindegewebserkrankung, die mit einer Prävalenz von 7-17:100.000 Einwohnern auftritt [103]; nach neueren Schätzungen liegt die Prävalenz sogar schon bei 1:3000 bis 1:5000 [72]. Die Krankheit tritt unabhängig vom Geschlecht auf und zeigt keine ethnischen oder geographischen Unterschiede. Wegen gefürchteter Symptome wie Aortendissektion und -ruptur sowie Herzklappenfehlern liegt die Lebenserwartung ohne Behandlung bei etwa 32 Jahren [76].

Zum ersten Mal beschrieben wurde das Marfan-Syndrom 1896 von seinem Namensgeber, dem französischen Kinderarzt Antoine Bernard-Jean Marfan (1858-1942). Dieser stellte der Société Médicale des Hopitaux de Paris die 5-jährige Patientin Gabrielle P. mit skelettalen Besonderheiten und Kontrakturen der Finger und Kniegelenke vor. Die Kombination aus disproportional langen Extremitäten, langen schmalgliedrigen Fingern und einem asthenischen Körperbau bezeichnete Marfan als Dolichostenomelie [70]; sie ging unter dem Namen „Marfan-Syndrom“ in die Literatur ein.

1914 wurde von Börger die Ektopia lentis als okuläre Beteiligung dieses Syndroms erkannt [11] und schon 1931 stellte man die genetische Vererbung fest, war jedoch noch weit von der genauen Lokalisation des Gendefektes entfernt. 1943 wurde der Zusammenhang zwischen den lebensbedrohlichen Veränderungen der Aorta wie Aortenaneurysma [5], Aortendissektion oder Aortenruptur [31] und dem Marfan-Syndrom festgestellt.

1990 identifizierte Kainulainen das Chromosom 15 als Hauptlokalisierung des Gendefektes [54]. Seit 1991 ist bekannt, dass dem klassischen Marfan-Syndrom kausal Mutationen im Fibrillin-1-Gen des Chromosoms 15q21 zugrunde liegen [28]. Dieses Gen kodiert das cysteinreiche Glykoprotein Fibrillin, das durch Zusammenlagerung 10-12 nm große Mikrofibrillen bildet, welche ein wichtiger struktureller Bestandteil der elastischen Fasern sind, die in vielen verschiedenen Geweben des Körpers vorkommen [63,93]. Die Mutationen führen zu einer quantitativen und qualitativen Fehlbildung der elastischen Fasern, so dass diese bei Patienten mit Marfan-Syndrom weniger stabil und belastbar sind und höherer Beanspruchung schlechter standhalten können [14].

Schon 1993 wurde auf Chromosom 3p25-p24.2 eine weitere Genmutation vermutet, die das Marfan-Syndrom 2 verursacht, welches ebenfalls typische kardiovaskuläre und skelettale Merkmale des klassischen, durch eine Fibrillin-1-Mutation verursachten Marfan-

Syndroms zeigt, jedoch ohne Augenbeteiligung. Im Jahr 2004 konnte die Forschergruppe um Mizuguchi schließlich die genaue Mutation identifizieren. Es handelt sich hier um das Gen, welches den TGF- β -Rezeptor-2 (transforming growth factor- β -Rezeptor-2) kodiert. Damit war der Zusammenhang zwischen dem Marfan-Syndrom 2 und Mutationen auf dem TGFBR-2-Gen bewiesen [74].

TGFBR-1 und TGFBR-2 sind an der Zelloberfläche gelegene Rezeptoren für TGF- β (transforming growth factor- β), ein Zytokin, das Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Gewebeorganisation steuert.

Auch andere Publikationen neuerer Zeit bestätigen die regulatorische Rolle des Zytokins TGF- β an der Struktur des Bindegewebes [52,53,77]. Dieses untersuchten Habashi und Kollegen in einer Studie an Maus-Modellen des Marfan-Syndroms [43]. Sie zeigten in Analysen der Aortenwandarchitektur, dass erhöhtes Vorkommen von TGF- β in der Aortenwand der Maus-Modelle zur Entstehung von Aneurysmen beiträgt. Dabei stellten sie sowohl eine vermehrte Fragmentierung der elastischen Fasern in der Tunica media als auch erhöhte Aortenwurzeldilatationsraten fest, die durch Antagonisierung des TGF- β vermindert bzw. sogar wieder normalisiert werden konnten [43].

Es scheint, dass die Fibrillin-1-Mutation die Signalkaskade des TGF- β beeinträchtigt [89], indem die Bindungsfähigkeit von TGF- β an Fibrillin-1 herabgesetzt wird. Damit erhöht sich die freie Konzentration von TGF- β in Muskelzellen und wirkt als Inhibitor von Myoblasten [16], so dass die Bildung neuer Muskelzellen gestört wird und statt dessen insuffizientes Bindegewebe entsteht, welches in der Aortenwand zur Aneurysma-Entstehung prädisponiert. Es ist somit anzunehmen, dass Fibrillin-1 zwei physiologische Hauptfunktionen besitzt. Einerseits trägt es zum strukturellen Aufbau elastischer Fasern bei, andererseits wirkt es als Mediator in der TGF- β -Signalkaskade [32,89]. Durch die FBN-1-Mutationen werden also auch beide Hauptfunktionen des FBN-1 gestört.

Loeys und Dietz berichteten im Jahr 2005 über ein noch unbekanntes Syndrom, das ebenfalls kardiovaskuläre und skelettale Auffälligkeiten wie Aortenaneurysma, Skoliose und Arachnodaktylie aufweist, sich jedoch vom Marfan-Syndrom durch Hypertelorismus (weiter Augenabstand), geistige Retardierung, Uvula bifida (gespaltenes Gaumenzäpfchen), Gaumenspalte und Tortuositäts (vermehrte Schlingelung) der Arterien unterscheidet [67]. Diese Symptomen-Konstellation wurde nach den Beschreibern als Loeys-Dietz-Syndrom benannt. Es wird verursacht durch Mutationen im TGFBR-1- oder TGFBR-2-Gen [67,68]. Es bleibt zu erforschen, ob die Symptome des klassischen Marfan-Syndroms ebenfalls durch eine TGFBR-1- bzw. TGFBR-2-Mutation hervorgerufen

werden können und ob das Marfan-Syndrom-2 als eigenes Syndrom Bestand haben wird oder letztlich dem Loeys-Dietz-Syndrom zuzuordnen ist.

15% [84] - 25% [71] aller Fälle des Marfan-Syndroms entstehen als Spontanmutation, in den anderen Fällen wird eine Mutation mit der Wahrscheinlichkeit von 50% vererbt. Bisher wurden mehr als 600 verschiedene Mutationen identifiziert [12]. Daraus ergibt sich die sehr heterogene Ausprägung des Phänotyps (Pleiotropie). Bis jetzt konnte aber noch nicht von einer definierten Mutation auf einen bestimmten Phänotyp geschlossen werden [88]. Dadurch dass die elastischen Fasern obligater Bestandteil so vieler Organsysteme sind, ergibt sich die Komplexität des Krankheitsbildes. Vom Marfan-Syndrom betroffen sein können das Skelettsystem, das kardiovaskuläre System, die Augen, die Haut bzw. das Integument, die Dura und die Lungen.

Die skelettalen Veränderungen sind oft die frühesten sichtbaren Charakteristika des Marfan-Syndroms. Hochwuchs, Arachnodaktylie (Spinnenfingrigkeit), Dolichostenomelie (lange und schmale Extremitäten), ein langer und schmaler Kopf, überstreckbare Gelenke sowie auch Gelenkkontrakturen [53] sind typische Kennzeichen. Diagnostisch testet man das Daumen- und Handgelenkszeichen. Übertagt der über den Handteller gebeugte Daumen bei geschlossener Faust die Hand auf der ulnaren Seite, spricht man vom positiven Steinberg-Zeichen. Berühren oder überlappen sich der kleine Finger und der Daumen beim Umfassen des Handgelenks der Gegenseite, liegt ein positives Murdoch-Zeichen (s. Abb. 1.1) vor.



ABB. 1.1: POSITIVES MURDOCH-ZEICHEN

Foto: Lutz Rössler, Lübecker Nachrichten vom 13.01.06.

Weitere skelettale Manifestationen bestehen in Trichterbrust, Skoliose, Knick-Senk-Füßen und Gelenkluxationen.

30% aller Marfan-Patienten werden erstmals von einem Augenarzt entdeckt [14]. Von den Veränderungen an den Augen stellt die Linsensubluxation das Leitsymptom dar. Hierbei sind die Zonulafasern nicht stark genug, die Linse in ihrer physiologischen Position zu

halten. Häufig wird dabei ein „Linsenschlottern“ beobachtet. Andere ophthalmologische Symptome, die im Zusammenhang mit dem Marfan-Syndrom stehen, sind Myopie, Glaukom, Netzhautablösung, Cornea plana, Ziliarkörperhypoplasie, Irisatrophie und Strabismus. Die Myopie ist meist eine Brechungsmyopie, d.h. sie beruht auf einer erhöhten Brechkraft durch die verstärkte Kugelform der Linse, jedoch tritt auch häufiger als in der Normalbevölkerung eine Achsenmyopie durch ein zu lang gebautes Auge auf [60]. Das Risiko für eine Netzhautablösung beträgt für Patienten mit Marfan-Syndrom 9%, was deutlich über dem normalen Durchschnitt von 0,01% liegt [59].

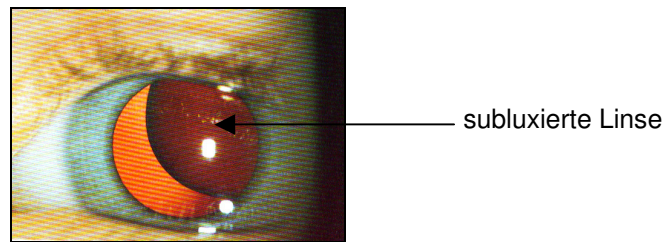


ABB 1.2: LENSENSUBLUXATION
(MODIFIZIERT NACH [62])

Die gefährlichsten Manifestationen des Marfan-Syndroms bilden die kardiovaskulären Veränderungen. Nach von Kodolitsch kommt es in 76% der Fälle zu einer Aortendilatation mit der Gefahr einer lebensbedrohlichen Dissektion, in 26% der Fälle zu einer Aortenklappeninsuffizienz, in 62% zu einem Mitralklappenprolaps und in 29% zu einer Mitralklappeninsuffizienz [103]. Komplikationen wie Aortendissektion oder Aortenruptur sind in 90% der Fälle für die verminderte Lebenserwartung verantwortlich.

Besonders anfällig für Veränderungen zeigt sich die Aorta ascendens, insbesondere die Aortenwurzel, deren elastische Fasern aufgrund der Mutation beim Marfan-Syndrom der hohen mechanischen Beanspruchung durch den Auswurf des Blutes aus dem linken Ventrikel nicht standhalten können. Die Folge ist eine kontinuierliche Dilatation, welche in vielen Fällen eine Aortenklappeninsuffizienz nach sich zieht. Eine akute Dissektion ereignet sich am häufigsten im Bereich eines Aortenwurzel- bzw. Aorta ascendens-Aneurysmas [103]. Das Risiko, eine Dissektion zu erleiden, steigt mit wachsendem Aortendurchmesser, ist jedoch nicht zwangsweise an ein Aneurysma gebunden [42]. Ein Aneurysma und / oder eine Dissektion können sich prinzipiell in jedem Abschnitt der Aorta bilden, jedoch ist die Aortenwurzel, wie beschrieben, am häufigsten betroffen.

Die Schwäche des Bindegewebes zeigt sich häufig auch an der Mitralklappe. Durch Veränderungen an den Segeln oder Sehnenfäden entsteht bei Patienten mit Marfan-

Syndrom oft ein Mitralklappenprolaps. Dieser kommt asymptomatisch auch in der Normalbevölkerung vor, korreliert beim Marfan-Syndrom jedoch wesentlich häufiger mit einer progredienten Mitralklappeninsuffizienz [14], da die veränderte Klappenstruktur der Hämodynamik des linken Ventrikels nicht standhalten kann. Es kommt zu einer Dilatation des Mitralklappenanulus. Weiterhin zeigen Patienten mit Mitralklappenprolaps vermehrt ventrikuläre Extrasystolen, Vorhofflimmern und ventrikuläre Tachykardien.

Einer besonderen Beachtung bedürfen schwangere Patientinnen mit Marfan-Syndrom, bei denen schon ab einem Aortenwurzeldiameter von 40 mm ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen besteht [23]. Liegt der Aortenwurzeldiameter unter 35-40 mm, sind keine Probleme von aortaler Seite zu erwarten, es sollten aber regelmäßig in jedem Trimenon Echokardiographien durchgeführt werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch ist besondere Vorsicht geboten. Liegt der Aortenwurzeldiameter bei 45 mm, sollte die Aorta vor Eintritt einer Schwangerschaft elektiv operiert werden. Ist schon eine Schwangerschaft eingetreten, wird bei diesem Durchmesser der Aortenwurzel eine Entbindung durch Sectio caesarea oder zumindest mit Periduralanästhesie empfohlen [49]. Ohnehin sind Frauen während der Schwangerschaft aufgrund des erhöhten Progesteronspiegels, welcher eine Auflockerung des Bindegewebes bewirkt, stärker gefährdet, eine Aortendissektion zu erleiden [2]. Grundsätzlich muss bei Patienten mit Marfan-Syndrom bei Kinderwunsch eine Beratung zur Lebensplanung mit besonderem Augenmerk in Bezug auf Lebenserwartung, Schwangerschaftsrisiko und Vererbungswahrscheinlichkeit durchgeführt werden.

Diagnostik des Marfan-Syndroms

Zunächst galt die 1986 erarbeitete Berliner Nosologie als Grundlage der Diagnosestellung des Marfan-Syndroms [6]. Sie basierte auf rein klinischen Aspekten, so dass sie mit Einführung der Möglichkeit der molekular-genetischen Analyse von der 1996 verfassten Genter Nosologie [26] abgelöst wurde. Diese beinhaltet strengere Diagnose-Kriterien, so dass Einzelorganmanifestationen wie „familiärer Hochwuchs“, „familiäre Aortendissektion“ oder „familiäres Aortenaneurysma“, die dem Marfan-Syndrom phänotypisch ähneln, nun die Diagnose Marfan-Syndrom nicht mehr zulassen und somit falsch-positive Ergebnisse verhindert werden [104]. Es muss bei der Genter Nosologie jedoch beachtet werden, dass einige Symptome altersabhängig auftreten und so bei Kindern evtl. noch nicht zu finden sind [23]. Die Tab. 1.1 zeigt die einzelnen Diagnosekriterien.

TAB. 1.1: DIAGNOSEKRITERIEN FÜR DAS MARFAN-SYNDROM
NACH DER GENTER NOSOLOGIE [26]

Organsystem	Hauptkriterium	Nebenkriterium
Skelett	4 der folgenden Kriterien ergeben zusammen 1 Hauptkriterium: • Pectus carinatum • Pectus excavatum mit OP-Indikation • Reduzierter Quotient von oberer/unterer Körperhälfte oder Armspann/ Körpergröße > 1,05 • Positives Daumen- oder Handgelenkszeichen • Skoliose > 20° oder Spondylolisthesis • Pes planus durch mediale Dislokation des medialen Malleolus • Protrusio acetabuli • Ellenbogenstreckdefizit (< 170°)	• Milde Trichterbrust • Überbewegliche Gelenke • Hoher (gotischer) Gaumen mit Zahnfehlstellung durch beengte Raumverhältnisse • Dolichocephalie, Enophthalmus, Retrognathie, • Wangenknochenhypoplasie, • Antimongoloide Lidstellung
Augen	• Ektopia lentis	• Abnorm flache Cornea • Verlängerte Bulbusachse • Hypoplastische Iris/ hypoplastischer Ziliarmuskel
Herz / Kreislauf	• Dilatation der Aorta ascendens inklusive der Sinus valsalvae mit/ ohne Aortenklappeninsuffizienz • Dissektion der Aorta ascendens	• Mitralklappenprolaps mit/ohne Mitralklappeninsuffizienz • Dilatation der Arteria pulmonalis vor dem 40. Lebensjahr (ohne Pulmonalstenose oder erhöhten pulmonalen Widerstand) • Verkalkter Anulus mitralis vor dem 40. Lebensjahr • Dilatation/ Dissektion der thorakalen/ abdominalen Aorta ≤ 50. Lebensjahr
Lunge	-	• Spontanpneumothorax • Apikale Emphysemlasen

Integument (Haut und tiefer liegendes Gewebe)	-	• Striae atrophicae (nicht verursacht durch Gewichtsreduktion, Gravidität u.ä.) • Rezidivierende (Inzisions-) Hernien
Dura	• Lumbosakrale Duraektasie	-
Familienanamnese/ genetische Befunde	• Verwandter 1. Grades erfüllt die diagnostischen MFS-Kriterien • FBN-1-Mutation, von der eine ursächliche Beziehung zum MFS bekannt ist • Nachweis eines Haplotyps im Bereich des FBN-1-Gens, der von einem Verwandten mit klinisch klarem MFS vererbt wurde	-

(NACH VON KODOLITSCH UND NIENABER IN: [104])

Die Diagnose „Marfan-Syndrom“ kann nach der Genter Nosologie gestellt werden, wenn:

1. bei fehlendem FBN-1-Mutationsnachweis und negativer Familienanamnese in mindestens zwei verschiedenen Organsystemen jeweils ein Hauptkriterium positiv ist und ein drittes Organsystem beteiligt ist.
2. bei nachgewiesener Marfan-Syndrom-spezifischer FBN-1-Mutation in einem Organsystem ein Hauptkriterium positiv ist und ein zweites Organsystem betroffen ist.
3. bei positiver Familienanamnese für das Marfan-Syndrom zusätzlich ein Hauptkriterium in einem Organsystem vorliegt und ein zweites Organsystem betroffen ist.

Therapiemöglichkeiten des Marfan-Syndroms

Bis heute gibt es keine Möglichkeit, das Marfan-Syndrom kausal zu behandeln. Die konservativen, operativen sowie medikamentösen Therapieansätze richten sich allein nach Symptomatik und Prophylaxe von Komplikationen.

Voraussetzungen für eine Erfolg bringende Behandlung sind Aufklärung über die Krankheit, ihren Verlauf und ihre Vererbung sowie Anpassung der Lebensweise an die körperliche Belastbarkeit. Wichtig ist hierbei, auf Betätigungen, die mit schwerem Heben verbunden sind, und auf Kontakt- und Mannschaftssportarten zu verzichten, um Akzelerations- bzw. Dezelerationstraumata und starke Blutdruckschwankungen zu

verhindern. Als angemessen gelten Sportarten mit nur leichtem Pulsanstieg wie Schwimmen, Fahrradfahren und Skilanglauf [85,105].

Je nach Ausprägung der Symptome kommen z.T. orthopädische oder ophthalmologische Interventionen in Betracht.

Von herzchirurgischer und kardiologischer Seite wird eine regelmäßige Kontrolle der Aortendiameter und Herzklappenfunktionen mittels Spiral-CT oder MRT bzw. Echokardiographie dringend empfohlen. Ab einem Aneurysmadurchmesser von 50-55 mm oder wenn die Dilatation um mehr als 5% pro Jahr zunimmt, sollte die Indikation zum prophylaktischen Aortenersatz gestellt werden [22,38,39,64,87], bei positiver Familienanamnese jedoch bereits früher [39]. Problematisch wird es, wenn die Patienten erst als Notfall mit einer akuten Dissektion, teilweise sogar im Schock, in die Klinik kommen, da dann die Operationsbedingungen erschwert sind und die Ergebnisse weniger zufriedenstellend ausfallen können. In der Literatur wurde die perioperative Sterblichkeit bei Elektiveingriffen mit 1,5% beschrieben, während sie bei Notfalloperationen bei akuter Dissektion Typ A auf 11,7% beziffert wurde [38].

Das ursprüngliche Standardverfahren für die operative Behandlung von Aneurysmen und Dissektionen im Bereich der Aortenwurzel ist die 1968 von H. Bentall und A. De Bono in London vorgestellte Bentall-Technik. Sie besteht aus der Implantation einer Aortenprothese, welche eine Kunstklappe trägt (Composite-Graft). Im Gegensatz zu erwachsenen Patienten ist es bei Kindern wichtig, die Operation so lange wie möglich hinauszuzögern, um später eine möglichst große Aortenklappenprothese einsetzen zu können. Den Vorteilen der geringen Mortalitätsraten und der guten Langzeitergebnisse bezüglich der Aortenklappenfunktion [27,38,55,61] stehen jedoch einige Nachteile gegenüber. Diese bestehen in einem erhöhten Risiko thromboembolischer Komplikationen, der Notwendigkeit einer lebenslangen Therapie mit Antikoagulantien und damit verbundener erhöhter Blutungsneigung, der vermehrten Entwicklung einer Klappenendokarditis, einer eingeschränkten Hämodynamik der künstlichen Aortenklappe, dem möglichen Auftreten paravalvulärer Lecks und der eventuellen psychischen Belastung der Patienten durch Prothesengeräusche.

Die in neuerer Zeit von Sir M. Yacoub in London und von T. David in Toronto eingeführten Techniken basieren auf einem prothetischen Aortenersatz mit Erhalt der patienteneigenen Aortenklappe. Eine Therapie mit Antikoagulantien und den damit verbundenen möglichen Komplikationen wird hierdurch vermieden. Das Risiko für Thromboembolien und Endokarditis ist deutlich reduziert. Weitere Vorteile dieser aortenklappenerhaltenden Operationsverfahren bestehen in einer besseren Hämodynamik der Klappe und der nicht

vorhandenen Geräuschentwicklung. Nicht geeignet sind diese Verfahren allerdings für makroskopisch degenerierte Aortenklappen [25,72,95,100]. Während beim Remodeling-Verfahren nach Yacoub die Sinus valsalvae durch eine in passender Form zugeschnittene Aortenprothese rekonstruiert werden, wird die Aortenwurzel beim Reimplantations-Verfahren nach David exzidiert und der Klappenhalteapparat direkt in die Gefäßprothese eingenäht. Ein Nachteil des David-Verfahrens ist der Ersatz der Sinus valsalvae durch eine starre zylindrische Rohrprothese, was theoretisch einen erhöhten Segel-Stress und eine dadurch bedingte Degeneration der Aortenklappensegel zur Folge haben kann [19,41,65]. Dem Vorteil der erhaltenen Sinus valsalvae bei der Technik nach Yacoub stehen jedoch das Risiko einer progredienten Dilatation des nicht in der Prothese fixierten Anulus mit evtl. folgender Aortenklappeninsuffizienz sowie eine mögliche Wurzeldilatation gegenüber [73].

Diskutiert wird seit einigen Jahren ein medikamentöser Therapieansatz durch den Einsatz von β -Blockern, um durch einen niedrigeren Blutdruck die Beanspruchung der Aortenwand zu verringern und somit die Geschwindigkeit der Progredienz einer Aortendilatation herabzusetzen [98]. Kürzlich konnten Habashi und Kollegen in einer Studie an Mausmodellen des Marfan-Syndroms positive Effekte des AT1-Antagonisten Losartan sowohl auf die Aortendilatationsrate als auch auf die Aortenwandstruktur feststellen [43]. Sie zeigten eine Überlegenheit von Losartan gegenüber dem β -Blocker Propranolol, da Losartan nicht allein über Beeinflussung der Hämodynamik wirkt, sondern zusätzlich über Antagonisierung von TGF- β die für das Marfan-Syndrom typischen Abnormitäten der Aortenwandstruktur wie Fragmentierung der elastischen Fasern in der Tunica media oder fortschreitende Aortenwurzeldilatation verhindert bzw. normalisiert. Die durch Losartan erreichte Verbesserung entspricht Ergebnissen, die mit einem polyklonalen TGF- β -neutralisierenden Antikörper erreicht wurden. Weiterhin stellte diese Forschergruppe eine positive Beeinflussung pulmonaler Manifestationen des MFS an den Maus-Modellen unter Losartan-Behandlung fest, was durch eine Reduktion des Durchmessers der distalen Atemwege belegt wurde [43].

Die neuen Erkenntnisse bezüglich der Rolle von TGF- β bei der Entstehung von Aortenaneurysmen lassen hoffen, dass sich durch die in Tierversuchen erfolgreiche TGF- β -Antagonisierung neue Ansatzpunkte für die Therapie von Patienten mit Marfan-Syndrom ergeben [89]. Hierzu hat aktuell in den USA eine klinische Studie mit Patienten mit Marfan-Syndrom begonnen [108].

Aufgrund eines circa fünffach erhöhten Endokarditisrisikos bei Patienten mit Marfan-Syndrom gegenüber der Normalbevölkerung [103] ist die Durchführung einer

antibiotischen Endokarditisprophylaxe, besonders bei zahnmedizinischen Eingriffen, nötig. Das Endokarditisrisiko ist auch bei makroskopisch und funktionell intakten Klappen erhöht, die Veränderungen spielen sich dabei oft allein auf histologisch nachweisbarer Ebene ab [103].

Durch Einhaltung der empfohlenen konservativen und chirurgischen Therapieansätze können Patienten mit Marfan-Syndrom mittlerweile eine normale Lebenserwartung haben [39,99].

1.2 Die Anatomie der Aorta und ihr histologischer Aufbau

Die Aorta ist die Hauptschlagader des Körpers. Sie entspringt mit der Aortenwurzel am Anulus der Aortenklappe in der Ventilebene. Die Aortenklappe besteht aus drei Klappensegeln, die an den Kommissuren (Verbindungsstellen der Segel) mit der Aortenwand verwachsen sind.

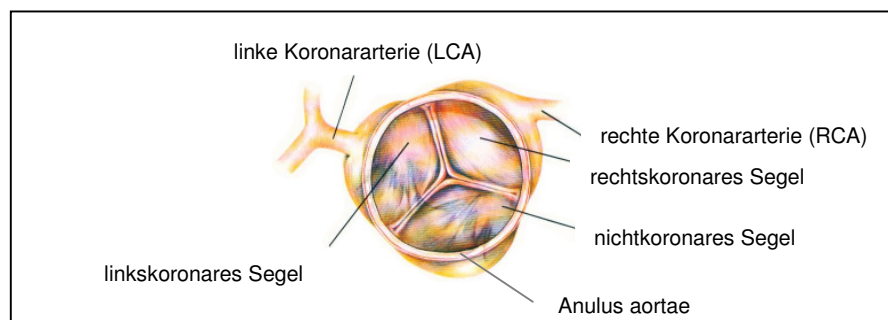


ABB. 1.3: ANATOMIE DER AORTENKLAPPE VON OBEN
(MODIFIZIERT NACH [45])

Die Aortenwurzel (Bulbus aortae) ist der aufgetriebene Anfangsteil, an dessen Innenseite die Sinus aortae valsalvae liegen. Aus diesen entspringen die Aa. coronariae. Die breiten Sinus verhindern ein Verschließen der Koronarostien durch die Aortenklappensegel und sorgen dafür, dass die Segel weit genug von der Aortenwand entfernt bleiben, damit sie durch den Blutstrom ohne Störung der Hämodynamik wieder geschlossen werden können. Die Form der Aortenwurzel ist z.B. bei rekonstruktiven Operationsverfahren wesentlich. Am sinutubulären Übergang setzt sich die Aortenwurzel in die Aorta ascendens, den aufsteigenden Teil der Aorta, fort. An die Aorta ascendens schließt sich direkt der Aortenbogen (Arcus aortae) an, von dem die supraaortalen Äste Truncus brachiocephalicus, A. carotis communis sinistra und A. subclavia sinistra zur Blutversorgung der Arm- und Kopfregion abgehen.

Der Aortenbogen setzt sich in die Aorta descendens fort, die durch das Zwerchfell in Pars thoracica und Pars abdominalis eingeteilt wird.

Die Aorta endet an der Aortenbifurkation, an der sie sich in die beiden Aa. iliacae communes zur Versorgung der Beine aufteilt [96].

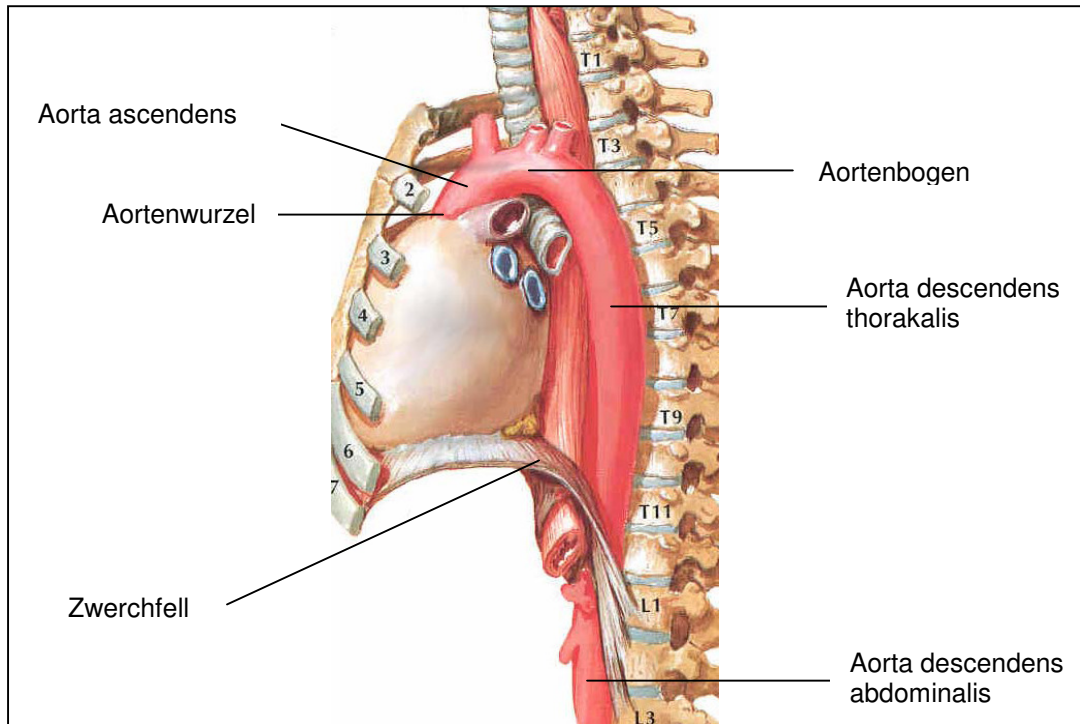


ABB. 1.4: ANATOMIE DER AORTA
(MODIFIZIERT NACH [78])

Histologisch unterscheidet man drei Wandschichten der Aorta [4]:

- Tunica intima (Intima): Diese ist die innerste Schicht und besteht aus einer Endothelzellschicht, die für eine glatte Gefäßinnenseite sorgt, und aus darunter liegendem subendothelialen Bindegewebe, das kollagene Fasern, glatte Muskelzellen und elastische Fasern enthält. Aufgrund der hohen mechanischen Beanspruchung der Aorta ist die Intima sehr dick.
- Tunica media (Media): Diese mittlere Schicht ist sehr breit und beinhaltet 50-70 elastische Membranen. Glatte Muskelzellen verspannen diese Membranen zu einem elastischen Gerüst, welches einen Widerstand gegen Dehnung der Aortenwand bildet und zur Aufrechterhaltung eines kontinuierlichen Blutstromes dient („Windkesselfunktion“ der Aorta).
- Tunica adventitia (Adventitia): Diese äußere Schicht enthält kollagenes Bindegewebe und wenige glatte Muskelzellen und trägt zur Positionierung im Bindegewebe der Gefäßumgebung bei. Es finden sich Nervenplexus und, im

Gegensatz zu den inneren Schichten, die sich durch Diffusion ernähren, wird die Adventitia durch eigene Blutgefäße (Vasa vasorum) versorgt.

1.3 Das thorakale Aortenaneurysma

Der Begriff Aortenaneurysma definiert eine irreversible Erweiterung (Dilatation) der Aorta. Meist besteht zunächst ein asymptomatisches Stadium, und die Dilatation wird erst in fortgeschrittenem Zustand symptomatisch und potenziell lebensbedrohlich. Die Symptomatik richtet sich nach Lokalisation und benachbarten Strukturen. Eine Kompression des Ösophagus durch ein Aneurysma kann zur Dysphagie führen, und bei Kompression des N. laryngeus recurrens kann es zu einer Stimmbandparalyse mit resultierender Heiserkeit kommen. Eine Einengung der Trachea oder der A. pulmonalis kann Husten oder Dyspnoe auslösen.

Bei Erweiterungen der Aortenwurzel von über 50 mm steigt die Inzidenz von lebensgefährlichen Komplikationen wie Aortenruptur oder -dissektion, welche mit über 50% die häufigste Komplikation darstellen [8,82], stark an, so dass eine Indikation zur prophylaktischen Operation gestellt werden kann. Die Indikation muss aber individuell unter Beachtung des zeitlichen Verlaufes der Dilatation gestellt werden. Bei anamnestischen Dissektionen in der Familie des Patienten erhöht sich für diesen auch schon bei einem geringeren Durchmesser des Aneurysmas die Komplikationsrate [87].

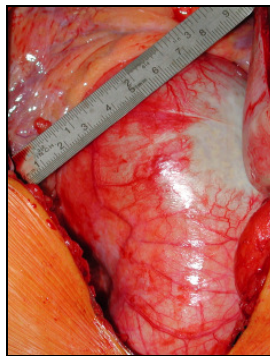


ABB. 1.5: AORTENWURZELANEURYSMA (OPERATIONSFOTO)

Durch eine Dilatation der Aortensinus kann das Zusammenspiel der Aortenklappensegel gestört werden und daraus eine Aortenklappeninsuffizienz resultieren.

Oft liegt bei Patienten mit Marfan-Syndrom schon im Kindes- und Jugendalter [46] eine Erweiterung der Aortenwurzel vor. In diesem Alter findet sich eine klare Beziehung zwischen dem Aortenwurzeldiameter und der Körperoberfläche. Es gibt entsprechende

Nomogramme, um echokardiographisch gemessene Aortendimensionen bei Kindern und Jugendlichen angemessen zu bewerten [37,90,102].

Bei Erwachsenen können dagegen keine Nomogramme genutzt werden, da Adipositas und Alterungsprozesse der Media bedeutende Einflussfaktoren sind, die die Aussagekraft des Zusammenhangs von Aortenwurzelradius und KOF herabsetzen [103]. Man erreicht aber eine Spezifität von 98% für das Erkennen eines Aortenaneurysmas bei Erwachsenen, wenn man die Dilatation als das Überschreiten von 21 mm/m² in Höhe der Aortensinus definiert [90]. Eine andere Methode ist, eine Aortenratio zu errechnen, indem man den echokardiographisch gemessenen Radius auf einen unter Berücksichtigung von Alter, Größe und Gewicht erwarteten Durchmesser bezieht, der sich nach folgender Formel berechnet: $24,0 \times (\text{Körperoberfläche in m}^2)^{1/3} + 0,1 \times (\text{Alter in Jahren}) - 4,3 \pm 18\%$ [47].

Bei Patienten mit Marfan-Syndrom ist die Aorta ascendens bei 96% der Aneurysmen mitbetroffen. Die Zunahme des Aortenwurzelradius wird bei Erwachsenen mit Marfan-Syndrom in der Literatur mit Mittelwerten zwischen $0,9 \pm 0,9$ mm pro Jahr und 1,9 mm pro Jahr angegeben [48,91].

1.4 Die Aortendissektion

Bei einer Dissektion kommt es zur Aufspaltung der Aortenwand [44]. Durch einen Riss in der Intima gelangt das Blut zwischen Intima und Media. Durch hämodynamische Einflüsse dringt das Blut meist weiter nach distal und bildet ein falsches Lumen (Lumen falsum) zusätzlich zum ursprünglichen Gefäßlumen (Lumen verum). Es kann jedoch auch nach proximal fließen und zu einer retrograden Dissektion führen [97]. Die Eintrittsstelle für das Blut bezeichnet man als Entry, die distale Verbindung zwischen den beiden Lumina als Re-Entry [46]. Als schwere Komplikation kann die akute Dissektion alle Wandschichten durchbrechen und zu einer lebensbedrohlichen Aortenruptur führen. Weiterhin kann es zur Aortenklappeninsuffizienz, Verlegung der Koronarostien mit Folge eines Myokardinfarktes sowie zur Minderperfusion der A. carotis kommen [97].

Klassifikationen der Aortendissektion

Bei der Aortendissektion werden zwei Klassifikationssysteme unterschieden.

Klassifikation nach Stanford [17]

Diese Klassifikation wurde von Daily und Trueblood 1970 an der Stanford-Universität entwickelt. Hier richtet sich die Zuordnung zu einem Typ nach der Mitbeteiligung der Aorta ascendens.

TAB. 1.2: KLASSIFIKATION NACH STANFORD

Dissektionstyp	Erklärung
Stanford Typ A	Die Dissektion geht von der Aorta ascendens oder vom Aortenbogen proximal des Abgangs der A. subclavia aus. Die Dissektion kann die gesamte Aorta bis hin zu den Iliacalgefäßen einbeziehen.
Stanford Typ B	Die Dissektion betrifft nur die Aorta descendens bzw. entspringt vom Aortenbogen distal des Abgangs der A. subclavia.

Klassifikation nach de Bakey [24]

Dieses System richtet sich nach der Lokalisation des Entry.

TAB. 1.3: KLASSIFIKATION NACH DE BAKEY

Dissektionstyp	Erklärung
de Bakey Typ I	Die Dissektion dehnt sich von der Aorta ascendens über den Aortenbogen bis in die Aorta descendens thorakalis bzw. abdominalis aus.
de Bakey Typ II	Die Dissektion ist auf die Aorta ascendens begrenzt.
de Bakey Typ III	Die Dissektion entspringt distal der A. subclavia sinistra und bezieht nur die thorakale Aorta descendens ein (Typ IIIa) oder dehnt sich bis zur abdominalen Aorta descendens aus (Typ IIIb).

Wie Abb. 1.6 zeigt, entspricht die Dissektion Stanford Typ A den Typen de Bakey I und II, und die Dissektion vom Typ B nach Stanford entspricht dem Typ de Bakey III.

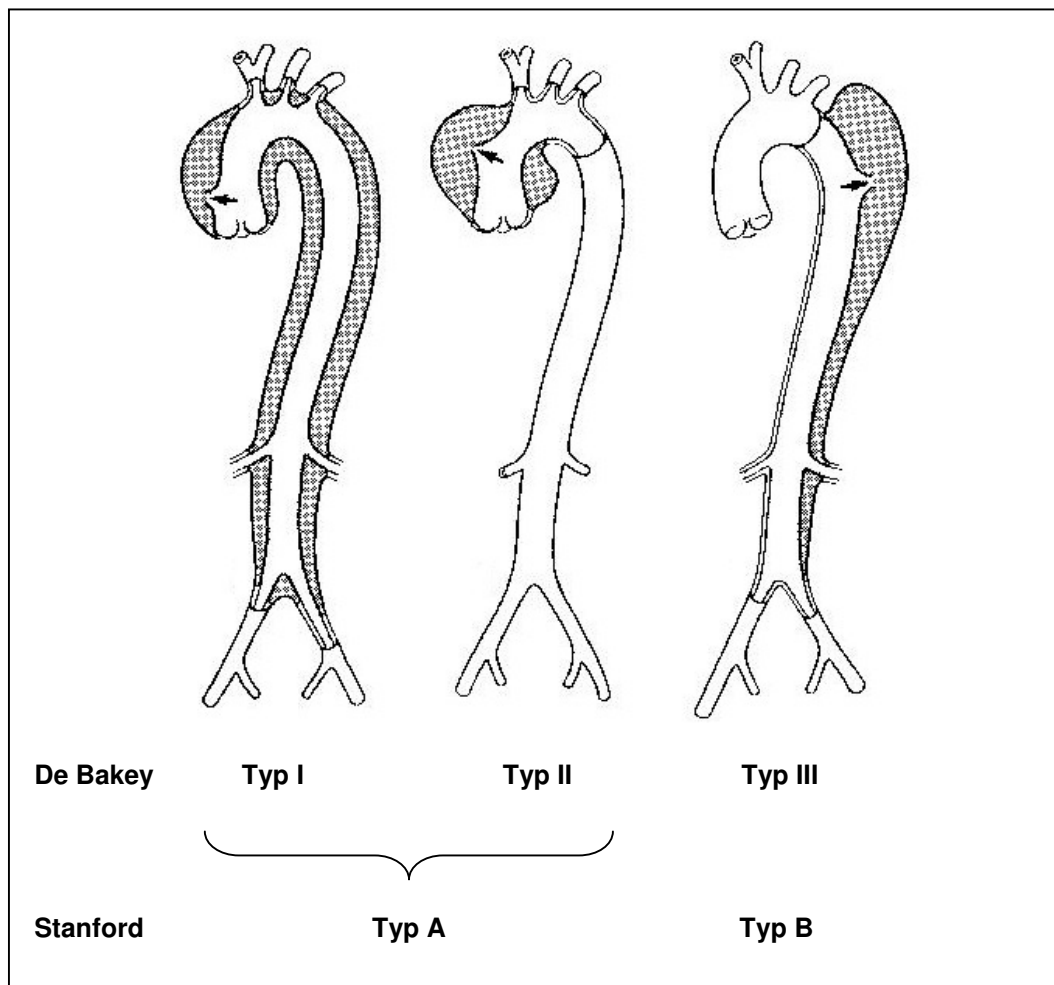


ABB. 1.6: KLASSIFIKATIONEN DER AORTENDISSEKTION
(MODIFIZIERT NACH [69])

Die häufigste Dissektion der Aorta stellt Typ A dar (>60%), während Typ B bei ca. 40% der Dissektionen diagnostiziert wird [44].

Bei Patienten mit Marfan-Syndrom ist in 77% der Dissektionen die Aorta ascendens beteiligt [103].

Symptome der Aortendissektion

Die rechtzeitige Diagnose einer Aortendissektion wird durch ein variables Symptomenbild erschwert. Das Leitsymptom jedoch stellt in mehr als 90% der Fälle ein retrosternal oder interskapulär lokalisierter, plötzlich auftretender Vernichtungsschmerz dar, der im Gegensatz zum Myokardinfarkt sein Maximum am Anfang erreicht.

Das Schmerzereignis persistiert häufig nicht in einer Region, sondern es kommt oft zu einer Schmerzausstrahlung in den Arm, den Unterkiefer oder in die unteren Extremitäten. Weitere Symptome sind Pulslosigkeit, Blässe, sensible und motorische Störungen an den Extremitäten sowie Malperfusion innerer Organe. Die Mitbeteiligung der A. carotis kann neurologische Störungen hervorrufen und bei Ausdehnung auf die Koronararterien kann es zum Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod kommen [53].

Therapie der Aortendissektion

Die akute Typ A-Dissektion stellt eine plötzliche Notfallsituation dar, die aufgrund der möglichen Entwicklung einer Perikardtamponade, oberer Einflusstauung, Aortenklappeninsuffizienz oder tödlichen Herzversagens bei dissezierten Koronararterien einer raschen Diagnosestellung und einer sofortigen Notfalloperation bedarf.

Durch einen chirurgischen Eingriff kann bei einer Dissektion Typ A die Mortalitätsrate beträchtlich gesenkt werden. Hagan und Kollegen zeigten eine Reduktion der 30-Tage-Mortalität von 58% bei konservativer Therapie auf 26% bei chirurgischer Therapie [44].

Bei der Typ B-Dissektion dagegen liegt die Mortalitätsrate nach konservativem Vorgehen mit 10,7% weit unter der nach operativem Vorgehen mit 31,4% [44]. Ziel ist es hier, durch eine konservativ-antihypertensive Therapie ein chronisches Stadium mit stabileren Aortenwandverhältnissen zu erreichen. Eine Indikation zur notfallmäßigen Operation bei Typ B-Dissektionen wird nur bei Progredienz trotz Medikation, drohender Ruptur oder bei viszeraler Minderperfusionssymptomatik gestellt [46].

1.5 Fragestellung und Ziel der Studie

Publikationen über das Marfan-Syndrom werden wegen der Komplexität des Krankheitsbildes und der drohenden lebensgefährlichen Komplikationen zur adäquaten Behandlung und Vorsorge dringend benötigt. Um einen aussagekräftigen Vergleich verschiedener Operationsverfahren und eine Etablierung neuer Verfahren anzustreben, sind die Daten jedes einzelnen Patienten mit Marfan-Syndrom von großer Bedeutung und ergeben im internationalen Vergleich eine Basis zur Verbesserung der Therapiemöglichkeiten. Hierzu soll diese Studie einen Beitrag leisten.

Den herzchirurgischen Kliniken kommt bei der Erfassung der Patienten eine wichtige Rolle zu, da hier die lebensbedrohlichen Komplikationen wie Aortenaneurysma und Aortendissektion behandelt werden und weil einige Patienten erst durch das Auftreten einer akuten Komplikation als Träger einer für das Marfan-Syndrom spezifischen Mutation erkannt werden.

In der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK S-H), Campus Lübeck, werden neben den herkömmlichen Verfahren des Aortenersatzes mit und ohne Ersatz der Aortenklappe zunehmend bei intakter Aortenklappe die in den 90er Jahren von Sir M. Yacoub und von T. David entwickelten Operationstechniken mit Erhalt der nativen Aortenklappe verwendet. Es konnten in der Literatur exzellente Ergebnisse nach diesen aortenklappenerhaltenden Operationen verzeichnet werden, doch noch fehlen Langzeitstudien, die den dauerhaften Nutzen insbesondere bei Patienten mit Marfan-Syndrom beweisen, vor allem unter dem Aspekt, dass auch die Aortenklappensegel das defekte Fibrillin enthalten.

In dieser Arbeit soll einerseits auf die mittelfristigen Erfahrungen mit diesen Operationstechniken eingegangen werden. Es stellt sich die Frage nach den klinischen und echokardiographischen Ergebnissen im Vergleich zu Verfahren mit Aortenklappenersatz. Besondere Bedeutung wird in dieser Studie andererseits dem Anteil an Re- und Folgeoperationen an weiter distal gelegenen Abschnitten der Aorta nach einem Aortenwurzelersatz beigemessen. Es wird darauf eingegangen, in welcher Art die pathologische Entwicklung der Aorta in Form von Aneurysma- oder Dissektionsrezidiven fortschreitet, nachdem ein Aortenabschnitt ersetzt wurde. Innerhalb des Patientenkollektivs werden in dieser Studie Gruppenvergleiche nach der OP-Dringlichkeit und nach verschiedenen Operationstechniken dargestellt.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Zwischen Dezember 1993 und Dezember 2004 sind in der Klinik für Herzchirurgie des UK S-H, Campus Lübeck, 40 Patienten mit Marfan-Syndrom operiert worden. Sämtliche Patienten wurden in die vorliegende Studie aufgenommen.

Die Operationsprotokolle und Patientenakten wurden retrospektiv ausgewertet.

Im Zeitraum von August 2004 bis Mai 2005 wurden die noch lebenden Patienten (n=38) zu einer echokardiographischen und klinischen Nachuntersuchung eingeladen. 2 Patienten (5%) waren zu diesem Zeitpunkt verstorben.

2 ausländische Patienten (5%) konnten nicht mehr ausfindig gemacht werden (lost to follow-up n=2).

12 Patienten (30%) konnten aufgrund weiter Entfernungen vom Wohnort nicht in der Universität zu Lübeck nachuntersucht werden, sie wurden aber zu ihrer aktuellen Befindlichkeit telefonisch befragt und ihre behandelnden Kardiologen schickten von 9 dieser Patienten aktuelle Echokardiographie-Befunde und klinische Diagnosen.

24 Patienten (60%) wurden komplett in der Klinik für Herzchirurgie in Lübeck nachuntersucht.

Somit verbleiben 36 Patienten (90%), zu denen Angaben zu Spätkomplikationen und zum aktuellen Zustand gemacht werden können. Von einem verstorbenen Patienten liegen Daten zu Re- bzw. Folgeoperationen vor, so dass sich die Angaben hier auf 37 Patienten beziehen.

Die klinische Untersuchung beinhaltete ein ausführliches Gespräch mit Fragen zur aktuellen Leistungsfähigkeit und Befindlichkeit, zu neu aufgetretenen pathologischen Ereignissen, eventuellen Re- und Folgeoperationen und zur Medikamentenanamnese. Es wurden eine Blutdruckmessung nach Riva-Rocci durchgeführt und unter gleichzeitiger EKG-Ableitung das Herz und, soweit möglich, auch die Aorta mittels transthorakaler Echokardiographie dargestellt.

Die Durchführung dieser Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck genehmigt (Aktenzeichen 05-068).

2.2 Operation

Bei chirurgischen Eingriffen an der Aorta ascendens erfolgte der Zugang über eine mediane Sternotomie, bei Operationen der Aorta descendens über eine laterale Thorakotomie im Verlauf der 4. Rippe. Alle Operationen wurden unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Bei Operationen an den Herzklappen und an der Aortenwurzel oder Aorta ascendens erfolgte die arterielle Kanülierung im proximalen Aortenbogen, bei Operationen am Aortenbogen oder an der Aorta descendens fand die arterielle Kanülierung in der A. femoralis statt. Die venöse Kanülierung erfolgte stets im rechten Vorhof.

Es wurde elektrisch Kammerflimmern induziert und alle 20 Minuten kalte kristalloide Kardioplegielösung (St. Thomas' Hospital solution) oder Blutkardioplegie nach Buckberg infundiert. Bedarfsweise wurde in moderater Perfusionshypothermie (28°C nasopharyngeal) oder in tiefer Hypothermie (18°C nasopharyngeal), z.T. im Kreislaufstillstand, operiert. Dazu wurde ein kardiopulmonales Bypass-Standardverfahren mit einem Membranoxygenator (Hollow Fiber Oxygenator, Spiral Gold, Baxter, Puerto Rico) verwendet.

Je nach Befund wurde die geeignete Operationstechnik, s. u., durchgeführt.

Nach Beendigung erfolgte der Verschluss der Aortotomie und die sorgfältige Entlüftung des linken Ventrikels, des linken Vorhofs und der Aorta. Anschließend wurden epikardiale Schrittmacherelektroden angelegt und nach retrokardialer und retrosternaler Wunddrainage erfolgte der schichtweise Wundverschluss.

2.2.1 Verfahren zum Ersatz der aufsteigenden Aorta

Es sind verschiedene Verfahren zur Sanierung einer geschädigten Aorta bzw. Aortenklappe entwickelt worden. Hier werden die Verfahren dargestellt, die für Patienten mit Marfan-Syndrom am häufigsten in Betracht kommen.

2.2.1.1 Operation nach Bentall

Diese Technik besteht aus einem kombinierten Ersatz der Aortenklappe und der Aorta ascendens durch eine klappentragende Gefäßprothese (Composite-Graft).

Die erkrankte Aortenklappe wird exzidiert und der Composite-Graft im Anulus aortae fixiert [7]. Zum weiteren Vorgehen unterscheidet man nun die „Inclusion“-Technik und die „Button“-Technik. Bei der erstgenannten belässt man die Koronarostien in der nativen Aortenmanschette, anastomosiert die Ostien dann direkt mit der Prothese und ummantelt den Composite-Graft mit dem nativen Aortengewebe. Es sind jedoch häufiger Pseudoaneurysmen an den Koronarostien und der Aorten Anastomose beschrieben worden [61]. So wählt man bei anulusnahem Ursprung der Koronarien oder bei Vorliegen eines sehr großen Aortenwurzelaaneurysmas die „Button“-Technik. Dabei werden die Koronarostien aus der Aortenwand zunächst exzidiert und einzeln in den Composite-Graft genäht, was zu einer spannungsfreien Verbindung führt [61].

Schließlich wird die Gefäßprothese mit der distalen Aorta End-zu-End anastomosiert und der Aneurysmasack nach Größenreduktion darüber verschlossen.

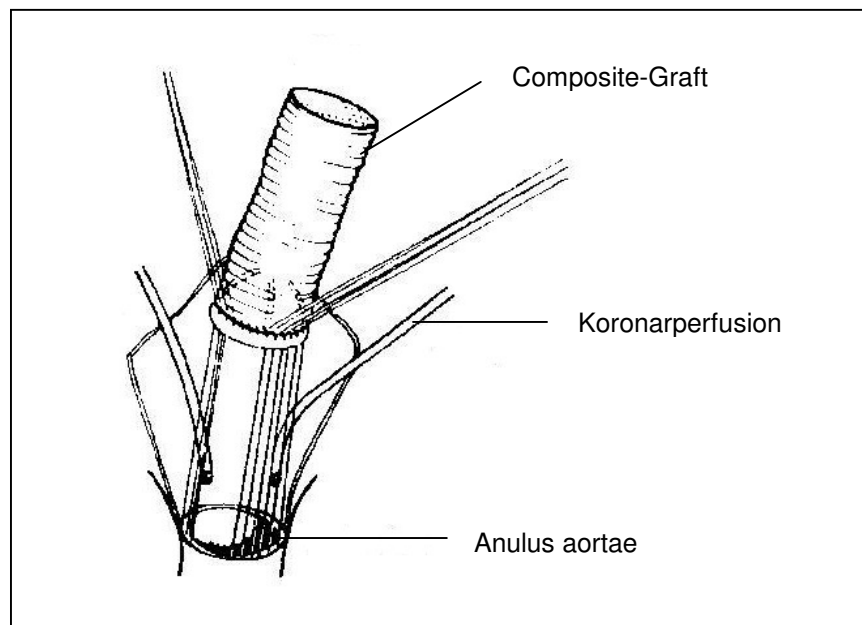


ABB. 2.1: OPERATION NACH BENTALL
(MODIFIZIERT NACH [7])

2.2.1.2 Operation nach David („Reimplantation“-Technik)

Die Aortenwurzel wird einschließlich der Sinus valsalvae vom Klappenhalteapparat abgetrennt und reseziert. Dann werden die mobilisierten nativen Aortenklappensegel, welche an den Kommissuren aufgehängt sind, unter Korrektur ihrer Anatomie (Rekonstruktion) mittels subanulär gestochener Nähte in eine Dacron-Velour-Prothese eingenäht („Reimplantation“). Die Koronararterien werden in die Prothese reinseriert und die Gefäßprothese wird End-zu-End mit dem distalen Aortenstumpf vernäht [18].

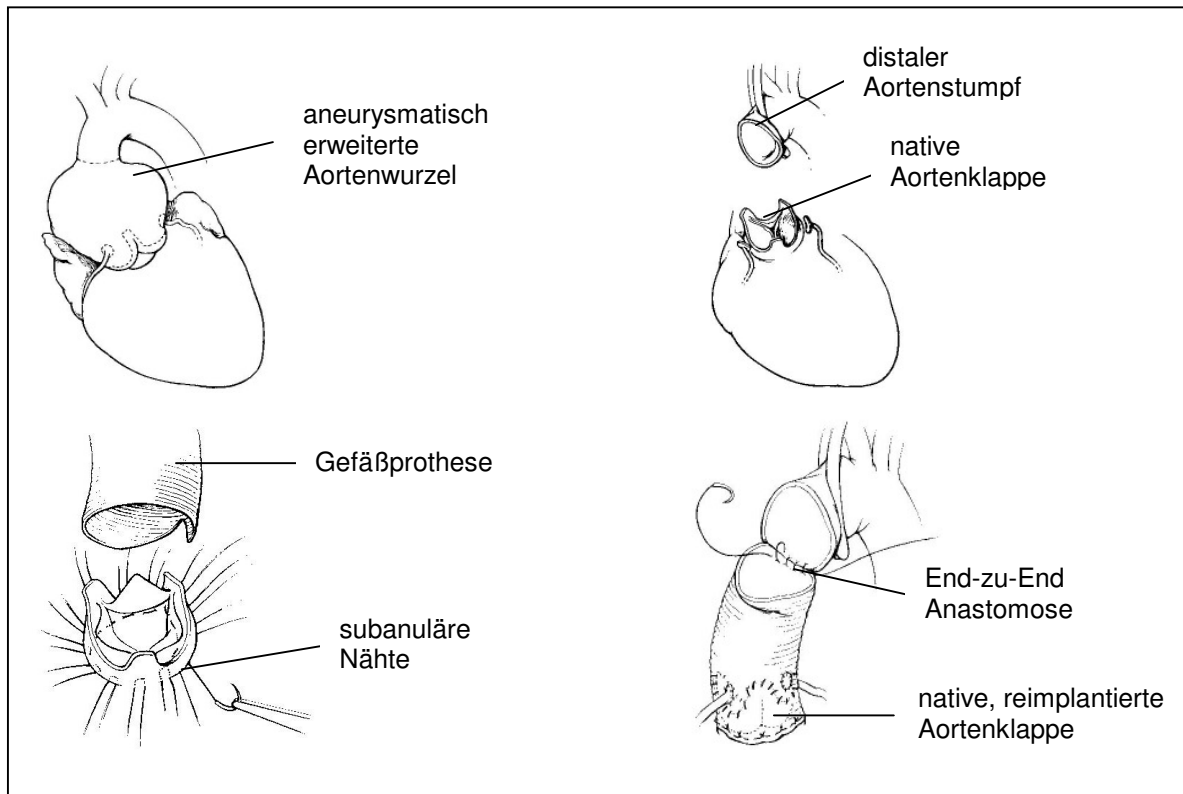


ABB. 2.2: OPERATION NACH DAVID
(MODIFIZIERT NACH [18])

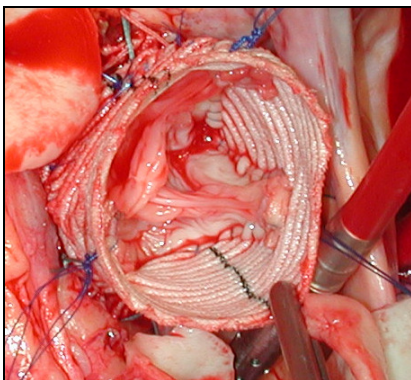


ABB. 2.3: OPERATIONSFOTO DAVID-OP
VON OBEN

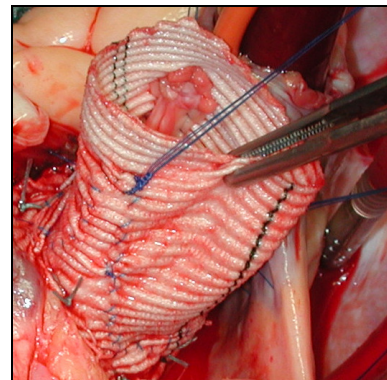


ABB. 2.4: OPERATIONSFOTO DAVID-OP
VON SEITLICH

2.2.1.3 Operation nach Yacoub („Remodeling“-Technik)

Bei der Technik nach Yacoub wird die Aortenwurzel ebenfalls inklusive der Sinus valsalvae reseziert. Dieses Verfahren unterscheidet sich von der David-OP dadurch, dass die Gefäßprothese an ihrem proximalen Ende zungenförmig, d.h. komplementär zur verbleibenden Aortenbasis, zugeschnitten wird. Nach Rekonstruktion der Aortenklappensegel wird diese Gefäßprothese mit der Aortenbasis anastomosiert und somit die anatomische Form der Sinus valsalvae nachgebildet und deren Funktion erhalten („Remodeling“). Abschließend erfolgt auch hier die Reinsertion der Koronararterien und die End-zu-End-Anastomosierung der Prothese mit der distalen Aorta [95].

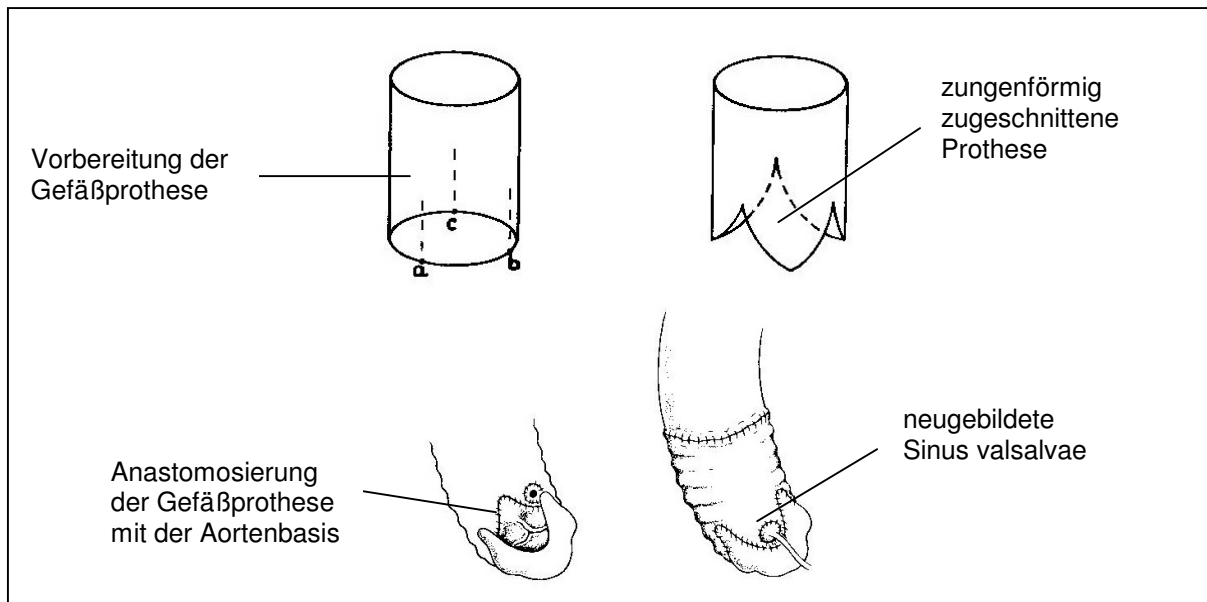


ABB. 2.5: OPERATION NACH YACOUB
(MODIFIZIERT NACH [95])

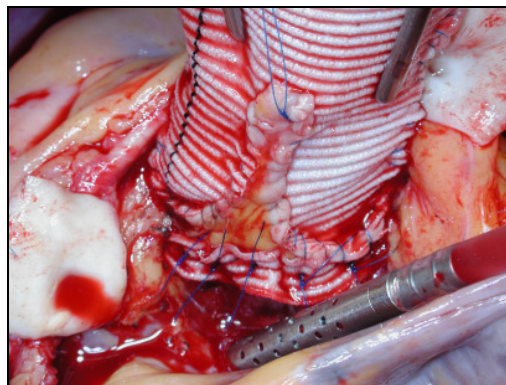


ABB. 2.6: OPERATIONSFOTO YACOUB-OP

2.2.2 Verfahren zum Ersatz des Aortenbogens

Bei der Ausdehnung eines in der Aorta ascendens beginnenden Aneurysmas bis in den Aortenbogen muss der prothetische Ersatz auch diesen miterfassen. Dabei werden die supraaortalen Gefäßabgänge in die Prothese implantiert.

Bei jeder Typ A-Dissektion wird der Aortenbogen inspiziert, um dessen eventuellen Befall zu erkennen. Reicht die Dissektion bis in den Aortenbogen, werden die dissezierten Wandschichten durch eine Naht oder durch Gelatin-Resorcin-Formalin-Gefäßkleber gefestigt, bevor eine Anastomosierung an die Aorta ascendens-Prothese erfolgt.

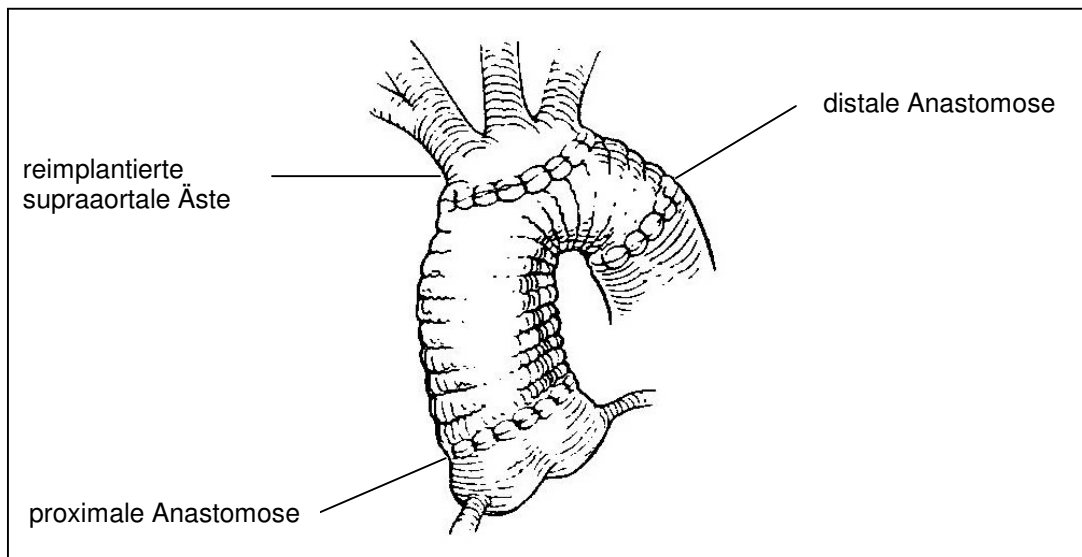


ABB. 2.7: AORTENBOGENERSATZ
(MODIFIZIERT NACH [105])

Elefantenrüssel-Technik (Elephant-Trunk)

Dieses Verfahren kommt zum Einsatz, wenn sich ein Aneurysma auf den gesamten Aortenbogen erstreckt oder das Entry einer Dissektion im Aortenbogen liegt und somit ein Ersatz des kompletten Bogens notwendig ist [105]. Vorausschauend auf zu erwartende weiter distal lokalisierte Aortenersatz-Eingriffe belässt man an der distalen Anastomose zwischen Prothese und nativer Aorta einen Prothesenüberstand von ca. 5 cm, der frei in die Aorta descendens reicht. So kann bei einem möglicherweise folgenden Aorta descendens-Ersatz eine weitere Gefäßprothese unproblematisch angeschlossen werden. Auch bei zweizeitigen Operationen der Aorta descendens thoracalis und der Aorta descendens abdominalis wird diese Technik angewendet.

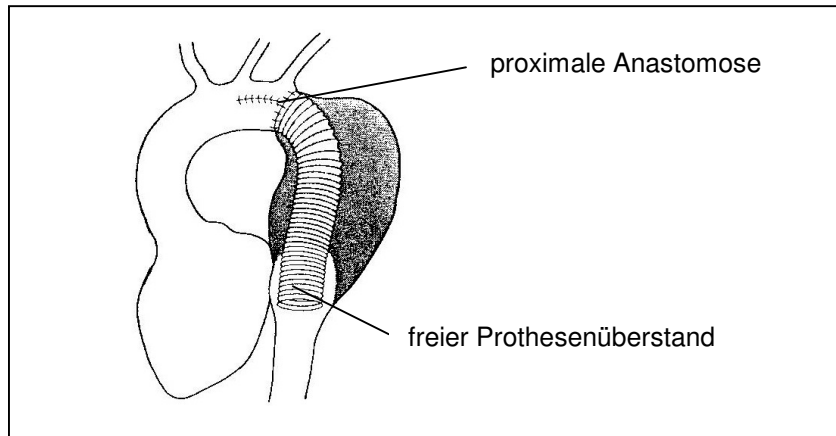


ABB. 2.8: ELEPHANT-TRUNK
(MODIFIZIERT NACH [105])

2.2.3 Verfahren zum Ersatz der absteigenden Aorta

Thorakoabdominaler Aortenersatz

Beim thorakoabdominalen Ersatz wird der aneurysmatisch erweiterte Aortenabschnitt mittels einer Dacron-Prothese überbrückt und proximal und distal mit der normkalibrigen Aorta bzw. einer schon vorhandenen Prothese End-zu-End anastomosiert. Abgehende Aortenäste werden in die Prothese reimplantiert, um schwerwiegende Komplikationen wie eine Rückenmarkischämie mit neurologischen Defiziten und Organischämien zu verhindern. Bedeutsam bei Operationen der Aorta descendens ist das Aufsuchen und die Reimplantation der Interkostalararterien [97], die wesentlich zur Rückenmarkversorgung beitragen.

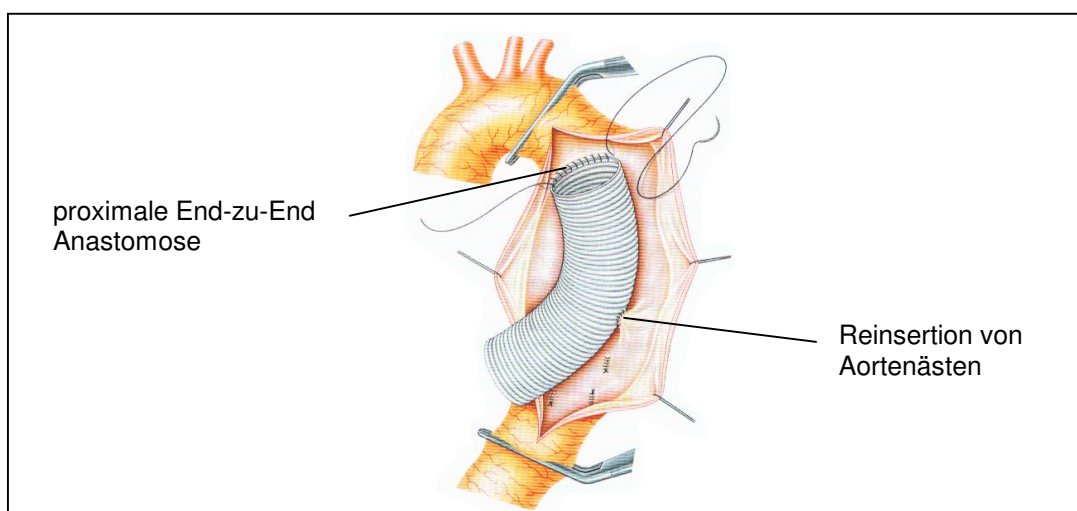


ABB. 2.9: ERSATZ DER AORTA DESCENDENS
(MODIFIZIERT NACH [97])

Endovaskuläre Stentimplantation

In einigen Fällen kann die interventionelle endovaskuläre Stentimplantation eine Alternative zur chirurgischen Aneurysmaresektion mittels Prothese sein.

Es handelt sich hier um ein Metall-Stentgerüst, welches zusammengefaltet über einen Ballon-Katheter in die A. femoralis oder A. iliaca externa eingeführt wird und unter Durchleuchtung am Ort des Aortenaneurysmas positioniert wird. Nach Insufflation des Ballons entfaltet sich der Stent und überbrückt im Idealfall das gesamte Aneurysma. Dieses ist nun vom Blutstrom ausgeschaltet, was einen Thrombosierungsprozess in Gang setzt und zur Stabilisierung der Gefäßwand beiträgt. Voraussetzung für diese wenig invasive Methode ist ein sacciformes Aneurysma, bei dem der Stent im proximalen und distalen Aneurysmahals fixiert werden kann. Die Lage des Aneurysmas sollte so sein, dass keine wichtigen Aortenäste durch den Stent verdeckt werden [50]. Eine gute Durchführbarkeit dieser Technik bei Patienten mit Marfan-Syndrom konnte belegt werden [51].

2.3 Echokardiographie

Bei der Nachuntersuchung erfolgte die transthorakale Echokardiographie in Linksseitenlage des Patienten am Echokardiographiesystem Sonos 5500 (Phillips/Hewlett-Packard, Andover, Mass., USA) mit einem Schallkopf variabler Sendefrequenz zwischen 2,5 und 4 MHz. Parallel dazu wurde ein EKG abgeleitet und die gesamte Untersuchung wurde auf einem Videoband aufgenommen und auf einer magneto-optischen Platte digital gespeichert.

Basis der echokardiographischen Untersuchung ist die zweidimensionale Darstellung des Herzens im B-Mode, dazu können nach Bedarf der eindimensionale M-Mode sowie der Doppler zugeschaltet werden.

2.3.1 M-Mode-Echokardiographie

Diese Methode ist ein eindimensionales Verfahren zur Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Bewegungen des zu untersuchenden Organs. Sie wird auch als Time-Motion-Verfahren bezeichnet [75].

Es wurden bei einer Aufzeichnungsgeschwindigkeit von 100 mm/s im parasternalen Längs- bzw. Querschnitt enddiastolisch und endsystolisch die Dimensionen des linken Ventrikels sowie der endsystolische Durchmesser des linken Vorhofs bestimmt. Außerdem wurden die enddiastolischen Dicken des Ventrikelseptums und der linksventrikulären Hinterwand vermessen.

Alle Distanzen wurden konform der Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie (American Society of Echocardiography, ASE) nach der „Leading-Edge-Methode“ [92] gemessen, d.h. von der Vorderkante der jeweils zu analysierenden Echolinie aus.

Die systolische Durchmesserverkürzung des linken Ventrikels (FS, fractional shortening) konnte mit folgender Formel ermittelt werden:

- Verkürzungsfraction des linken Ventrikels (FS, fractional shortening)

$$FS[\%] = \frac{(LVEDD - LVESD)}{LVEDD} \times 100$$

LVEDD bezeichnet den enddiastolischen und LVESD den endsystolischen linksventrikulären Innendurchmesser.

2.3.2 B-Mode-Echokardiographie

Hier handelt es sich um ein zweidimensionales Verfahren, das eine maßstabsgetreue Schnittbilddarstellung des Herzens sowie eine Untersuchung der Herzklappen, des linksventrikulären Volumens und der linksventrikulären Funktion erlaubt [75].

Die Analyse der einzelnen Herzstrukturen sowie der einsehbaren Aortenabschnitte inklusive der Aortenwurzel erfolgte in den Standardschnittebenen (parasternal: lange und kurze Achse, apikal: 2-, 3- und 4-Kammerblick, subkostal, suprasternal).

Besondere Bedeutung bei den Patienten mit Marfan-Syndrom hat die morphologische Beurteilung der Aortenklappe und der Aorta ascendens. In der parasternalen Schnittebene wurden in der langen Achse der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) bei maximaler systolischer Öffnung der Aortenklappe und die Aortenwurzel auf 3 Höhen (Anulus, Sinus valsalvae und sinutubulärer Übergang) jeweils in der Systole und Diastole vermessen.

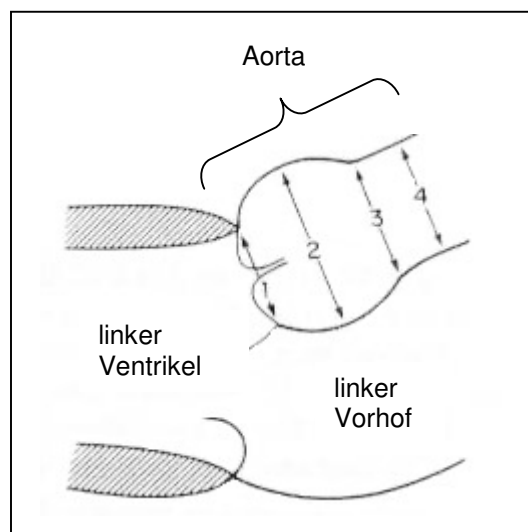


ABB. 2.10: VERMESSUNG DER AORTENWURZEL
(MODIFIZIERT NACH [90])

1 = Anulus aortae, 2 = Sinus valsalvae,
3 = sinutubulärer Übergang, 4 = proximale Aorta ascendens

Um die linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumina zu berechnen, wurden die Längs- und Querachsen des linken Ventrikels im apikalen 4-Kammerblick gemäß der modifizierten Simpson-Methode gemessen. Die systolischen Werte wurden zum Zeitpunkt der kleinsten Ventrikelgröße bestimmt, während die Diastole als Beginn des QRS-Komplexes der gleichzeitig abgeleiteten Elektrokardiographie definiert wurde. Basierend auf den Ergebnissen der Voluminaberechnungen konnten nach folgenden

Formeln die Ejektionsfraktion (nach monopolarer Volumenbestimmung und nach Teichholz [101]) sowie das linksventrikuläre Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen ermittelt werden:

- Ejektionsfraktion (EF) des linken Ventrikels nach Teichholz (EF_{TH}) [101]

$$EF_{TH}[\%] = \frac{[7/(2,4 \times LVEDD)] \times LVEDD^3 - [7/(2,4 \times LVESD)] \times LVESD^3}{[7/(2,4 \times LVEDD)] \times LVEDD^3} \times 100$$

LVEDD bezeichnet den enddiastolischen und LVESD den endsystolischen linksventrikulären Innendurchmesser.

- EF des linken Ventrikels nach monoplaner Volumenbestimmung (EF_{vol})

$$EF_{vol}[\%] = \frac{LVEDV - LVESV}{LVEDV} \times 100$$

LVEDV bezeichnet das enddiastolische und LVESV das endsystolische linksventrikuläre Volumen in ml (Bestimmung im apikalen 4-Kammerblick).

- Schlagvolumen (SV) des linken Ventrikels

$$SV[ml] = LVEDV - LVESV$$

- Herzzeitvolumen

$$HZV [l/min] = \frac{HF \times SV}{1000}$$

HF bezeichnet die Herzfrequenz.

2.3.3 Dopplerechokardiographie

Unter der Dopplerechokardiographie werden drei Systeme zusammengefasst:

- Liniendoppler (Continuous-Wave-Doppler, CW-Doppler)
- Punktdoppler (Pulsed-Wave-Doppler, PW-Doppler)
- Flächendoppler (Farbdoppler)

Diese dienen zur Ermittlung der Flussrichtung, der Flussgeschwindigkeit und der Flussqualität der Blutströme im Herzen.

Weiterhin können an den Herzklappen jeweils die maximale und die mittlere Flussgeschwindigkeit bestimmt werden. Mit Hilfe der Bernoulli-Formel wurde dann für jede Herzklappe der maximale und mittlere Druckgradient berechnet.

Die Farbdopplerechokardiographie erlaubt auch die Untersuchung der Herzklappen auf Insuffizienzen. Bei den Patienten mit Marfan-Syndrom muss ein besonderes Augenmerk auf die Aorten- und Mitralklappe gelegt werden. Bei letzterer stellt sich die Frage nach einem möglichen Mitralklappenprolaps.

Zur Quantifizierung des Schweregrads einer Aortenklappeninsuffizienz wurde mittels CW-Doppler das maximale Refluxsignal über der Aortenklappe dargestellt und der PW-Doppler diente zum Mapping, d.h. Abtasten des Refluxsignals im LVOT und im linken Ventrikel [10].

Die Aortenklappeninsuffizienz wurde graduiert nach der Ratio: Jet Höhe (JH) / Höhe des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) [83].

TAB. 2.1: GRADUIERUNG DER AORTENKLAPPENINSUFFIZIENZ

AI-Grad	Jet Höhe (JH) / Höhe LVOT
AI I°	1% - 24%
AI II°	25% - 46%
AI III°	47% - 64%
AI IV°	> 65%

2.4 Angaben zur Statistik

Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung und kategoriale Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

Für die Berechnung der p-Werte zum Vergleich einzelner Operationstechniken sowie der Operationsdringlichkeiten wurde für die qualitativen Variablen der exakte Fisher-Test und für die quantitativen Variablen der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Die quantitativen Ergebnisse der Echokardiographien zu verschiedenen Zeitpunkten wurden mittels Wilcoxon-Tests verglichen. Für den Vergleich von präoperativer und aktueller β -Blocker-Medikation wurde der McNemar-Test verwendet und die Anzahl von Folgeoperationen bei Dissektionen gegenüber alleinigen Aneurysmen wurde mit dem exakten Fisher-Test verglichen.

Im Rahmen einer explorativen Datenanalyse wurden alle p-Werte berechnet. Ein p-Wert von $<0,05$ wird als signifikantes Ergebnis definiert.

Überlebenswahrscheinlichkeit und Wahrscheinlichkeiten für Re- bzw. Folgeoperationen werden als Kaplan-Meier-Kurve graphisch dargestellt.

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Statistikprogramms SAS 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), und für die Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven wurde das Programm STATISTICA 6.1 (StatSoft, Inc.) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Präoperatives Patientenprofil

Unter den 40 Patienten befanden sich 26 Männer (65%) und 14 Frauen (35%).

Das mittlere Alter zum Operationszeitpunkt betrug $33,8 \pm 10,6$ Jahre (Minimum 14,6 Jahre, Maximum 55,5 Jahre).

Die mittlere Größe der Patienten lag bei $188,6 \pm 10,3$ cm, das Gewicht im Mittel bei $79,1 \pm 15,0$ kg.

3.1.1 Organmanifestationen des Marfan-Syndroms

Die Diagnose Marfan-Syndrom war bei allen Patienten des dargestellten Patientenkollektivs anhand der Genter Nosologie gesichert.

Bei allen 40 Patienten (100%) war das Herz-Kreislauf-System beteiligt. Das Skelettsystem war bei 30 Patienten (75%) betroffen und ophthalmologische Manifestationen fanden sich bei 24 Patienten (60%). Die Haut und tiefergelegenes Gewebe waren bei 20 Patienten (50%) in Mitleidenschaft gezogen. 19 Patienten (47,5%) wiesen eine positive Familienanamnese auf und bei 14 Patienten (35%) war eine Duraektasie diagnostiziert worden, während die Lunge nur bei 3 Patienten (7,5%) betroffen war. Bei 13 Patienten (32,5%) wurde die klinisch gesicherte Diagnose auch zusätzlich auf molekulargenetischer Ebene untersucht und bestätigt. Bei weiteren 4 Patienten (10%) war die zusätzliche genetische Analyse zum Nachuntersuchungszeitpunkt noch nicht abgeschlossen, die Diagnose jedoch anhand der klinischen Merkmale gesichert.

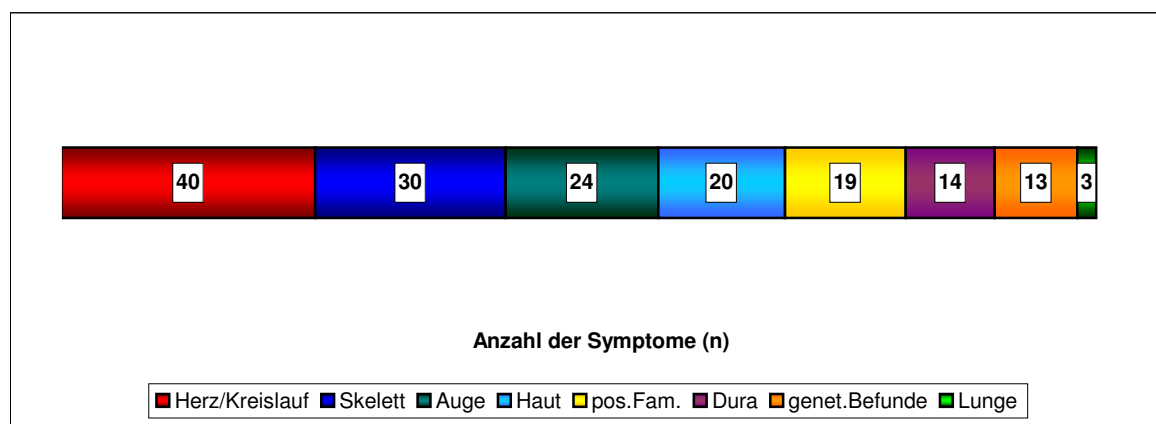


ABB. 3.1: ORGANMANIFESTATIONEN DES MARFAN-SYNDROMS

3.1.2 Präoperative Belastbarkeit

Die präoperative Belastbarkeit wurde anhand der New York Heart Association (NYHA) – Klassifikation zur Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach subjektiven Beschwerden bestimmt.

TAB. 3.1: NYHA-KLASSIFIKATION

NYHA-Stadium	Beschwerden
I	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit
II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe

Die meisten Patienten (n=23; 57,5%) befanden sich präoperativ im NYHA-Stadium I, neun Patienten (22,5%) im NYHA-Stadium II, sieben Patienten (17,5%) im NYHA-Stadium III und ein Patient (2,5%) im NYHA-Stadium IV.

Die mittleren Messwerte des Blutdruckes bei Aufnahme betrugen systolisch $124,4 \pm 17,4$ mmHg und diastolisch $72,0 \pm 12,7$ mmHg.

3.1.3 Begleiterkrankungen

Die nachfolgend aufgeführten Begleiterkrankungen lagen bei 29 Patienten anamnestisch zum Operationszeitpunkt vor. Es ist zu beachten, dass mehrere Erkrankungen bei einem Patienten auftreten können. Die Niereninsuffizienz war bei beiden Patienten kompensiert. Elf Patienten (27,5%) wiesen neben dem Marfan-Syndrom keine weiteren Begleiterkrankungen auf.

TAB. 3.2: BEGLEITERKRANKUNGEN

Erkrankung	Anzahl (n)
Myokardinfarkt	1 (2,5%)
Arterielle Hypertonie	15 (37,5%)
Pulmonale Hypertonie	3 (7,5%)
Hyperlipidämie	2 (5%)
Nikotinkonsum	9 (22,5%)
Niereninsuffizienz	2 (5%)
Positive Ulkusanamnese	2 (5%)
Gastrointestinale Erkrankungen	7 (17,5%)
Lungenerkrankungen	12 (30%)
Z.n. TIA / PRIND / Apoplex	4 (10%)

3.1.4 Kardiale und vaskuläre Voroperationen

14 Patienten (35%) waren bereits mindestens einmal am Herzen oder an der Aorta bzw. ihren Gefäßabgängen voroperiert worden.

Die Tab. 3.3 zeigt die Voroperationen (Vor-OP), welche vor der Operation in der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK S-H), Campus Lübeck, (hier als OP bezeichnet), durchgeführt worden waren.

TAB. 3.3: VOROPERATIONEN UND AKTUELLE OPERATION

Pat. Nr.	1. Vor-OP (n=14)	2. Vor-OP (n=7)	3. Vor-OP (n=1)	OP
1	Bentall + ACVB 08/2001	-	-	AKE mit aortalem Homograft + ACVB 09/2002
2	AKE 1985	Re-AKE 08/1991	-	Bentall 03/1996
9	Bentall 01/1997	-	-	Rohrproth Aorta asc.-> Aorta desc. 12/2001
10	Bentall + ACVB 02/1997	Stent A. carotis com. 04/1998	Stent A. carotis int. 08/1998	Rohrproth Bogen 11/2000
12	AKE + Aorta asc.- Interponat 08/1991	-	-	Bentall + Bogen Rohrproth 03/2000
14	Aorta asc.-Ersatz 03/1995	-	-	David 06/2004
18	Bentall 09/1997	-	-	Rohrproth Aorta asc.-> Aorta desc. 03/2002
26	Aorta asc.-Ersatz 04/1997	-	-	AKE + Teilersatz Aorta asc. 03/2001
28	AKE, Aorta asc.- + part. Bogenersatz 10/1994	Re-AKE, MKR 1995	-	MKE 05/2000
30	Bentall 02/1997	-	-	David 11/2003
33	Bentall 09/1993	Schrittmacher-Impl. 04/1999	-	Rohrproth Aorta desc. 11/2002

38	Bentall	MKE	-	Rohrproth Aorta asc. u. Bogen 05/2003
	02/1990	01/1999		
39	Bentall + MKE	-	-	AKE, MKE 10/1999
	05/1987			
40	Bentall	Stent Aorta desc.	-	Rohrproth Aorta desc. 04/2003
	1991	08/1999		

Erklärungen zu Tab. 3.3:

Aorta asc. = Aorta ascendens

Bogen = Aortenbogen

Aorta desc. = Aorta descendens

Rohrproth = Rohrprothese

part. = partieller

Impl. = Implantation

A. carotis com. = A. carotis communis

A. carotis int. = A. carotis interna

-> = bis einschließlich

3.2 Operation und postoperativer Verlauf

3.2.1 Operationsindikationen

Die Tabelle 3.4 zeigt die Operationsindikationen der 37 Patienten (92,5%), die wegen eines alleinigen Aortenaneurysmas (n=22) oder wegen einer Dissektion bei aneurysmatisch erweiterter Aorta (n=15) operiert wurden.

Von den drei nicht in der Tabelle aufgeführten Patienten wurde ein Patient (2,5%) wegen einer Dissektion Typ B, die sich vom Aortenbogen über die gesamte Aorta descendens erstreckte, bei normkalibrigem Aortendiameter operiert. Zwei Patienten (5%) hatten weder ein Aortenaneurysma noch eine Dissektion. Sie wiesen beide eine Mitralklappeninsuffizienz Grad IV auf. Einer von diesen hatte zudem eine behandlungsbedürftige Aortenklappeninsuffizienz Grad I.

TAB. 3.4: OPERATIONSINDIKATIONEN

Lokalisation des Aneurysmas	Ausdehnung der Aneurysmen n=22 (55%)	Aneurysma + Typ A-Diss. n=8 (20%)	Aneurysma + Typ B-Diss. n=7 (17,5%)
Aortenwurzel	W n=15	n=1	n=1
	W + Ao. asc. n=6	n=3	n=1
	W+ Ao. asc.+ abd. Ao. desc. n=1	n=0	n=0
	W + Bogen n=0	n=1	n=1
	W + thorak. Ao. desc. n=0	n=0	n=1
Aorta ascendens	Ao. asc. + Bogen + thorak. Ao. desc. n=0	n=1	n=0
	Ao. asc. + Bogen + throakoabd. Ao.desc. n=0	n=1	n=0
Aortenbogen	Bogen n=0	n=0	n=1
	Bogen + thorakoabd. Ao. desc. n=0	n=1	n=0
Aorta descendens	thorakoabd. Ao. desc. n=0	n=0	n=2

Erklärungen zu Tab. 3.4:

W = Aortenwurzel

Ao. asc. = Aorta ascendens

Bogen = Aortenbogen

thorak. Ao. desc. = thorakale Aorta descendens

abd. Ao. desc. = abdominale Aorta descendens

thorakoabd. Ao. desc. = thorakoabdominale Aorta descendens

Der Patient mit der Dissektion Typ A bei Aortenwurzelaneurysma hatte auswärtig als Voroperation eine Bentall-OP mit ACVB auf RCA erhalten, wobei jetzt eine Pilzinfektion der gesamten Region um die Prothese vorlag und diese inklusive des Bypasses zerstört war.

Alle Patienten, bei denen die Aorta erst in distalen Abschnitten, d.h. ab dem Aortenbogen betroffen war, waren schon an proximalen Abschnitten voroperiert.

Der Patient, bei dem nur der Aortenbogen betroffen war, war bereits an der Aorta ascendens mittels Bentall-Technik voroperiert.

Bei dem Patienten, dessen Aneurysma sich auf den Aortenbogen und die thorakoabdominale Aorta descendens erstreckte, waren schon eine Bentall-OP sowie ein ACVB und eine Stentimplantationen in die rechte A. carotis communis und interna durchgeführt worden.

Beide Patienten, bei denen das dissezierte Aneurysma nur die thorakoabdominale Aorta descendens betraf, hatten ebenfalls als Voroperation eine Bentall-OP erhalten, der eine außerdem einen Schrittmacher bei AV-Block 3°, der andere zusätzlich einen Stent in der Aorta descendens.

3.2.2 Angewendete Operationstechniken

Tabelle 3.5 zeigt alle Operationen, die bei den 40 Patienten mit Marfan-Syndrom von 1993 bis 2004 in der Klinik für Herzchirurgie des UK S-H, Campus Lübeck, angewendet wurden.

TAB. 3.5: VERWENDETE OPERATIONSTECHNIKEN

Operationstechnik	Anzahl (n)
Bentall	n=3
David	n=12
Yacoub	n=13
Suprakommissurale Rohrprothese	n=1
Rohrprothese	n=12
aortaler Homograft	n=1
MKE (31 mm SJM-Kunstklappe)	n=1
MKE (29 mm Carbo-Medics-Kunstklappe) + AKE (25 mm Carbo-Medics-Kunstklappe)	n=1

Es ist zu beachten, dass in n=4 Fällen eine Rohrprothese mit einem Verfahren zur Operation der aufsteigenden Aorta kombiniert wurde.

Dabei ereignete sich in einem Fall während eines kombinierten Aortenbogenteil- und Aorta descendens- Ersatzes intraoperativ eine akute Dissektion Typ A, so dass die Aorta ascendens durch eine suprakommissurale Rohrprothese ersetzt werden musste.

Den aortalen Homograft erhielt der Patient, bei dem sowohl Prothese als auch Bypass von einer Pilzinfektion befallen waren.

3.2.3 Begleitoperationen

Neben einer chirurgischen Intervention an der Aorta fanden bei einem Teil der Patienten gleichzeitig Operationen an den Herzklappen oder an den Herzkranzgefäßen als Begleitoperationen statt.

TAB. 3.6: BEGLEITOPERATIONEN

Begleit-OP	Anzahl
AKR	n=25
AKE	n=5
MKR	n=6
MKE	n=1
TKR	n=1
ACVB	n=3

Alle Aortenklappenrekonstruktionen erfolgten im Rahmen der Operationsverfahren nach David (n=12) bzw. Yacoub (n=13).

Unter den 5 AKE-Operationen sind n=3 Patienten, die den Aortenklappenersatz durch die Operation nach Bentall erhielten. Bei n=1 Patienten wurde die Aortenklappe mittels eines Homograft ersetzt und n=1 Patient erhielt den AKE (Carpentier-Edwards-Kunststoffklappe, 21 mm) in Kombination mit einem Teilersatz der Aorta ascendens.

Die Mitralklappenrekonstruktionen wurden in n=2 Fällen zusammen mit einer David-Operation und in n=4 Fällen mit einer Yacoub-Operation durchgeführt.

Auch der Mitralklappenersatz sowie die Trikuspidalklappenrekonstruktion fanden jeweils als Begleitoperation einer Yacoub-Operation statt.

Bei zwei Patienten, die eine Yacoub-Operation erhielten, war die rechte Koronararterie durch eine Dissektion Typ A mit einbezogen, so dass die Anlage eines aortokoronaren Bypasses notwendig war. Der dritte ACVB wurde bei einem Patienten zusammen mit dem aortalen Homograft angelegt.

3.2.4 Operationsdaten

26 Patienten (65%) konnten elektiv operiert werden, 10 Patienten (25%) mussten dringlich operiert werden und bei 4 Patienten (10%) wurde eine Notfall-Operation durchgeführt.

Definitionsgemäß ist eine elektive Operation ein geplanter Wahleingriff, bei einer dringlichen Operation muss innerhalb von 1-7 Tagen und bei einer Notfall-Operation innerhalb von 24 h nach Diagnosestellung operiert werden [38].

Alle Notfall-Operationen fanden bei Typ A-Dissektionen einer aneurysmatisch erweiterten Aorta statt.

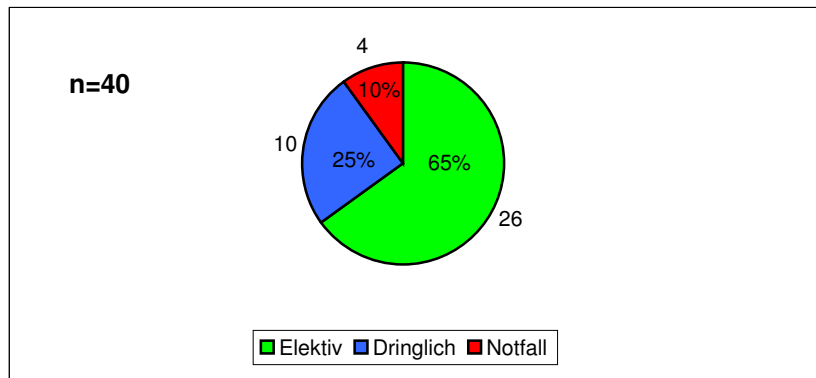


ABB. 3.2: OPERATIONSDRINGLICHKEIT

26 Patienten (65%) wurden im Kreislaufstillstand operiert, bei 8 Patienten (30,8% von den genannten) wurde währenddessen die selektive Hirnperfusion eingesetzt.

In der Gruppe der elektiv Operierten fanden 16 Operationen (61,5%) im Kreislaufstillstand statt. Bei den dringlichen Operationen waren es 6 (60%) und bei den Notfall-Operationen 4 (100%).

TAB. 3.7: OPERATIONSZEITEN DER GESAMTGRUPPE

OP-Dauer (min)	Bypasszeit (min)	Aortenabklemmzeit (min)	Kreislaufstillstanddauer (min)
388,2 ± 134,5	210,5 ± 63,5	145,0 ± 52,8	55,3 ± 66,3

Betrachtet man die Operationszeiten aufgeteilt nach der OP-Dringlichkeit, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

TAB. 3.8: OPERATIONSZEITEN VERGlichen NACH OP-DRINGLICHKEIT

	Elektiv (a) (n=26)	Dringlich (b) (n=10)	Notfall (c) (n=4)	p-Wert (a↔b)	p-Wert (b↔c)	p-Wert (a↔c)
OP-Dauer (min)	373,1 ± 128,8	395,5 ± 152,2	468,0 ± 52,8	0,73912	0,20209	0,08208
Bypasszeit (min)	204,5 ± 69,3	214,6 ± 49,6	239,0 ± 24,7	0,44046	0,45411	0,10483
Aortenabklemmzeit (min)	146,0 ± 43,2	137,0 ± 74,7	161,7 ± 11,7	0,73965	0,59020	0,50132
Kreislaufstillstand (min)	64,0 ± 74,3 n=16	44,6 ± 48,4 n=6	29,5 ± 6,3 n=4	0,58810	0,93893	0,80828

16 Patienten (40%) wurden in tiefer, 24 Patienten (60%) in moderater Perfusionshypothermie operiert. Die niedrigste Körpertemperatur während der Operationen lag im Mittel bei $23,1 \pm 4,7$ °C. 18 Patienten erhielten Fremdblut.

TAB. 3.9: BLUTTRANSFUSIONSPFLICHTIGKEIT VERGlichen NACH OP-DRINGLICHKEIT

	Elektiv (a) (n=26)	Dringlich (b) (n=10)	Notfall (c) (n=4)	p-Wert (a↔b)	p-Wert (b↔c)	p-Wert (a↔c)
Bluttransfusions- pflichtigkeit	n=8 (30,8%)	n=7 (70%)	n=3 (75%)	0,05814	1,00000	0,12644

Der Aufenthalt auf der Intensivstation aller Patienten betrug im Mittel $3,2 \pm 3,8$ Tage. Die Patienten wurden postoperativ durchschnittlich noch $25,3 \pm 34,5$ h beatmet.

Insgesamt waren alle Patienten durchschnittlich $14,3 \pm 8,9$ Tage stationär aufgenommen. Nach Notfall-Operationen war ein signifikant längerer Aufenthalt auf der Intensivstation und eine signifikant längere Beatmungsdauer nötig, als nach elektiven Operationen.

TAB. 3.10: AUFENTHALT AUF DER INTENSIVSTATION UND BEATMUNGSDAUER
VERGlichen NACH OP-DRINGLICHKEIT

	Elektiv (a) (n=26)	Dringlich (b) (n=10)	Notfall (c) (n=4)	p-Wert (a↔b)	p-Wert (b↔c)	p-Wert (a↔c)
Aufenthalt Intensiv- station (Tage)	$2,5 \pm 2,6$	$2,4 \pm 1,7$	$9,5 \pm 6,7$	0,72431	0,05536	* 0,01742
Beatmungsdauer (h)	$24,4 \pm 38,0$	$18,4 \pm 19,9$	$48,5 \pm 24,0$	0,77906	0,06103	* 0,04400

3.2.5 Mortalität

Frühmortalität

Definitionsgemäß zählen zur Frühmortalität alle Todesfälle, die während einer Operation oder innerhalb der ersten 30 Tage nach einer Operation auftreten [29].

In unserem Patientenkollektiv verstarb kein Patient in diesem Zeitraum.

Spätmortalität

Im Spätverlauf ab dem 31. Tag postoperativ verstarben zwei Patienten (5%). Ein männlicher Patient verstarb 7 Monate nach der Operation an einem septischen Schock als Folge einer Bronchopneumonie und ein ebenfalls männlicher Patient 2 Jahre nach der Operation an therapierefraktärem Multiorganversagen im Rahmen einer Herztransplantation wegen terminaler Herzinsuffizienz.

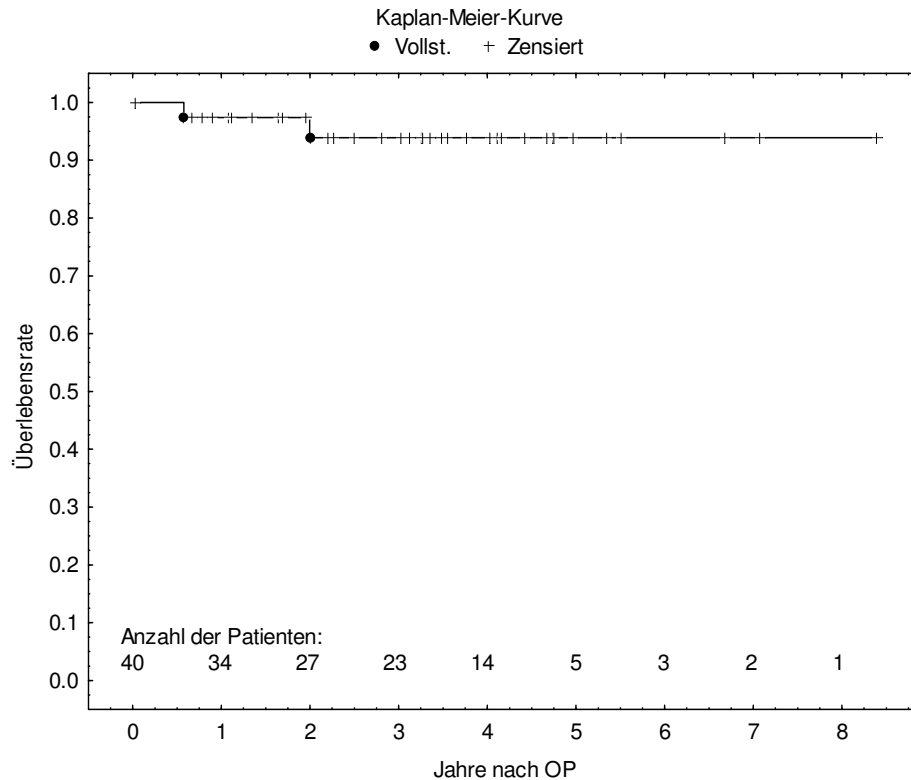


ABB. 3.3: ÜBERLEBENSRATE NACH KAPLAN-MEIER

3.2.6 Morbidität

Frühkomplikationen

Hierzu werden alle Komplikationen gezählt, die intraoperativ oder während des sich anschließenden Krankenhausaufenthaltes auftraten. Es ist zu beachten, dass mehrere Komplikationen bei einem Patienten vorliegen können.

TAB. 3.11: FRÜHKOMPLIKATIONEN

Frühkomplikation	Anzahl Patienten
Absolute Arrhythmie bei VHF	n=9 (22,5%)
Infekt, Sepsis	n=15 (37,5%)
Neurologische Komplikationen	n=10 (25%)
Katecholaminpflichtigkeit	n=14 (35%)
Bluttransfusionspflichtigkeit	n=11 (27,5%)

Bei den neurologischen Frühkomplikationen zeigten sich keine Langzeitschäden, sondern vorübergehende neurologische Ereignisse wie Amaurosis fugax (n=1), zerebraler Krampfanfall (n=1), Parese des Nervus laryngeus recurrens (n=1), hirnorganisches Psychosyndrom (HOPS) (n=6), Desorientiertheit (n=1) und Parästhesien (n=1). Ein

Patient wies zwei unterschiedliche neurologische Komplikationen auf. Neun der Patienten mit neurologischen Komplikationen (90%) waren im Kreislaufstillstand operiert worden und 4 der Patienten (40%) hatten eine selektive Hirnperfusion erhalten.

Bei keinem Patienten kam es zu Nierenversagen. Das Kreatinin lag präoperativ im Normbereich bei durchschnittlich $76,75 \pm 25,57 \mu\text{mol/l}$ und hatte sich postoperativ im Mittel mit $76,08 \pm 30,09 \mu\text{mol/l}$ nicht signifikant verändert.

Re-Interventionsbedürftige Frühkomplikationen

Bei 8 Patienten (20%) kam es zu Nachblutungen, welche bei n=6 durch eine Re-Thorakotomie und bei n=2 durch eine subxyphoidale Entlastung behandelt wurden. Ein Patient (2,5%) erhielt postoperativ eine second-look-Intervention wegen Pilzinfektion der aus einer Voroperation stammenden Aortenprothese.

Im Vergleich der Operationsdringlichkeiten zeigt sich bei den neurologischen Frühkomplikationen sowie bei der Bluttransfusionspflichtigkeit ein signifikanter Unterschied.

TAB. 3.12: FRÜHKOMPLIKATIONEN VERGLICHEN NACH OP-DRINGLICHKEIT

Frühkomplikation	Elektiv (a) n=26	Dringlich (b) n=10	Notfall (c) n=4	p-Wert (a↔b)	p-Wert (b↔c)	p-Wert (a↔c)
Absolute Arrhythmie	6 (23,1%)	3 (30%)	0 (0%)	0,68558	0,50549	0,55687
Infekt / Sepsis	8 (30,8%)	4 (40%)	3 (75%)	0,70045	0,55944	0,12644
Neurologische Komplikationen	7 (26,9%)	0 (0%)	3 (75%)	0,15469	* 0,01099	0,09524
Katecholamin-pflichtigkeit	11 (42,3%)	2 (20%)	1 (25%)	0,26984	1,00000	0,63153
Bluttransfusions-pflichtigkeit	7 (26,9%)	1 (10%)	3 (75%)	0,39677	* 0,04096	0,09524
Re-Interventionen	7 (26,9%)	1 (10%)	2 (50%)	0,64540	0,17582	0,28352

Spätkomplikationen

Die Phase nach der Entlassung aus der stationären Behandlung wurde anhand der Aktenlage und der aktuellen echokardiographischen und klinischen Nachuntersuchung analysiert. Wie im Kapitel „Material und Methoden“ beschrieben, beziehen sich die Prozentangaben hier auf jeweils 36 Patienten.

Es können ebenfalls mehrere Spätkomplikationen bei einem Patienten auftreten.

13 Patienten (36,1%) waren in dieser Phase vollständig komplikationsfrei.

TAB. 3.13: SPÄTKOMPLIKATIONEN

Spätkomplikation	Anzahl Patienten
Angina pectoris	n=2 (5,6%)
Herzrhythmusstörungen	n=14 (38,9%)
Fieber	n=8 (22,2%)
Blutungen	n=8 (22,2%)
Neurologische Komplikationen	n=1 (2,8%)

13 Patienten gaben intermittierende Herzrhythmusstörungen an, der Grundrhythmus war jedoch ein Sinus-Rhythmus. Bei einem Patienten lag eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern vor.

Die mittlere Herzfrequenz lag bei der Nachuntersuchung bei $63,5 \pm 9,2$ Schlägen / min.

Fieber trat bei allen 8 Patienten im Rahmen von unkomplizierten Infekten auf, nicht bedingt durch eine Endokarditis oder andere Komplikationen in Bezug zur Operation.

Die Blutungen traten bei n=7 Patienten als Epistaxis und bei n=1 dringlich operierten Patienten als gastrointestinale Blutung im Rahmen einer Colitis ulcerosa auf. Fünf der Patienten, die von Epistaxis betroffen waren, nahmen orale Antikoagulantien zur Gerinnungshemmung ein.

Bei dem Patienten mit neurologischen Spätkomplikationen waren rezidivierende Schlaganfälle aufgetreten. Als Residuum bestand eine Störung der Feinmotorik der rechten Hand.

Im Vergleich nach der OP-Dringlichkeit zeigt sich kein statistisch relevanter Unterschied bezüglich der Spätkomplikationen.

TAB. 3.14: SPÄTKOMPLIKATIONEN VERGlichen NACH OP-DRINGlichkeit

Spätkomplikation	Elektiv (a) n=22	Dringlich (b) n=10	Notfall (c) n=4	p-Wert (a↔b)	p-Wert (b↔c)	p-Wert (a↔c)
Angina pectoris	n=2 (9,1%)	n=0	n=0	1,00000	-	1,00000
Herzrhythmusstörungen	n=8 (36,4%)	n=3 (30%)	n=2 (50%)	1,00000	0,58042	1,00000
Fieber	n=6 (27,3%)	n=2 (20%)	n=0	1,00000	1,00000	0,54247
Blutungen (Epistaxis n=7, Colitis ulcerosa - assoziiert n=1)	n=5 (22,7%)	n=2 (20%)	n=1 (25%)	1,00000	1,00000	1,00000
Neurologische Spätkomplikationen	n=0	n=1 (10%)	n=0	0,31250	1,00000	-

3.2.7 Re- und Folgeoperationen

Reoperationen werden definiert als erneute Operationen zu einem späteren Zeitpunkt am voroperierten Herzen oder an schon operierten Aortenabschnitten, während der Begriff Folgeoperationen spätere Operationen an noch nicht operierten Abschnitten der Aorta und noch nicht operierten Bereichen des Herzens beschreibt.

Hier liegen Angaben zu 37 Patienten vor.

Neun von diesen (24,3%) hatten sich im Zeitraum bis zur Nachuntersuchung Folgeoperationen, zwei davon zusätzlich Reoperationen unterziehen müssen.

Bei n=2 Patienten (5,4%) fand jeweils eine Reoperation statt, in dem einem Fall nach 1,4 Jahren und in dem anderen Fall nach 2,1 Jahren. Es hatte sich bei beiden Patienten nach einer Yacoub-Operation eine hochgradige Aortenklappeninsuffizienz entwickelt, in einem Fall im Rahmen eines erneuten Aneurysmas der Aortenwurzel. In beiden Fällen wurde nun eine Bentall-Operation durchgeführt.

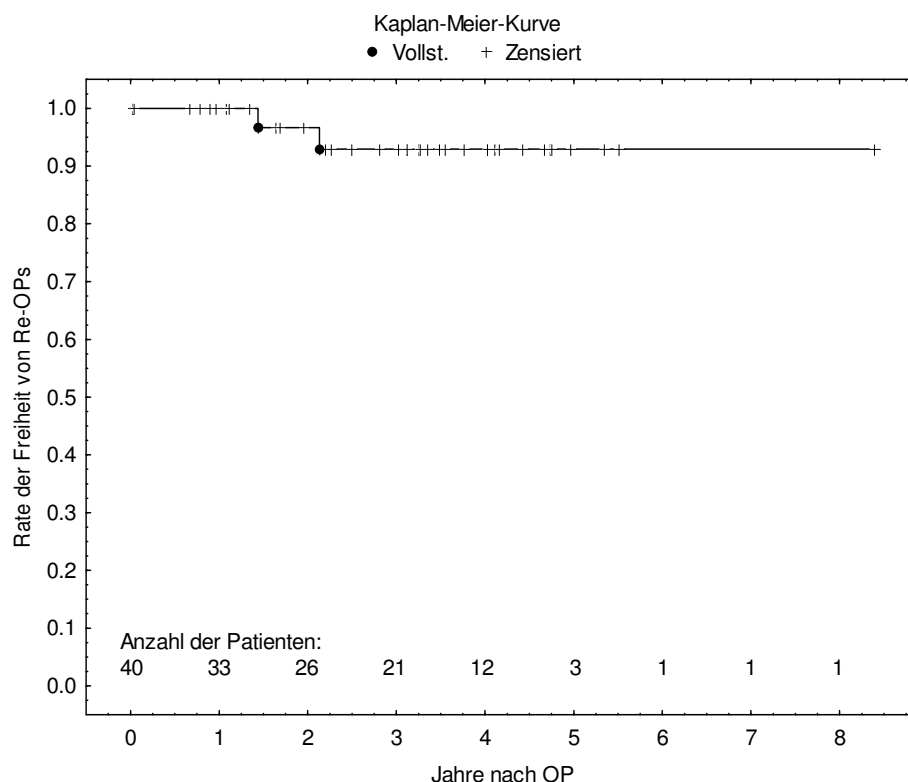


ABB 3.4: FREIHEIT VON REOPERATIONEN NACH KAPLAN-MEIER

Die insgesamt neun Patienten (24,3%) mit Folgeoperationen benötigten in n=3 Fällen eine und in n=6 Fällen zwei Folgeoperationen an weiter distal gelegenen Aortenabschnitten. Die erste Folgeoperation fand durchschnittlich $1,4 \pm 1,9$ Jahre

(Minimum 0,04 Jahre, Maximum 5,99 Jahre) nach der Primäroperation statt. Die zweite Folgeoperation wurde im Mittel $3,1 \pm 2,1$ Jahre (Minimum 1,05 Jahre, Maximum 5,90 Jahre) nach der Primäroperation durchgeführt.

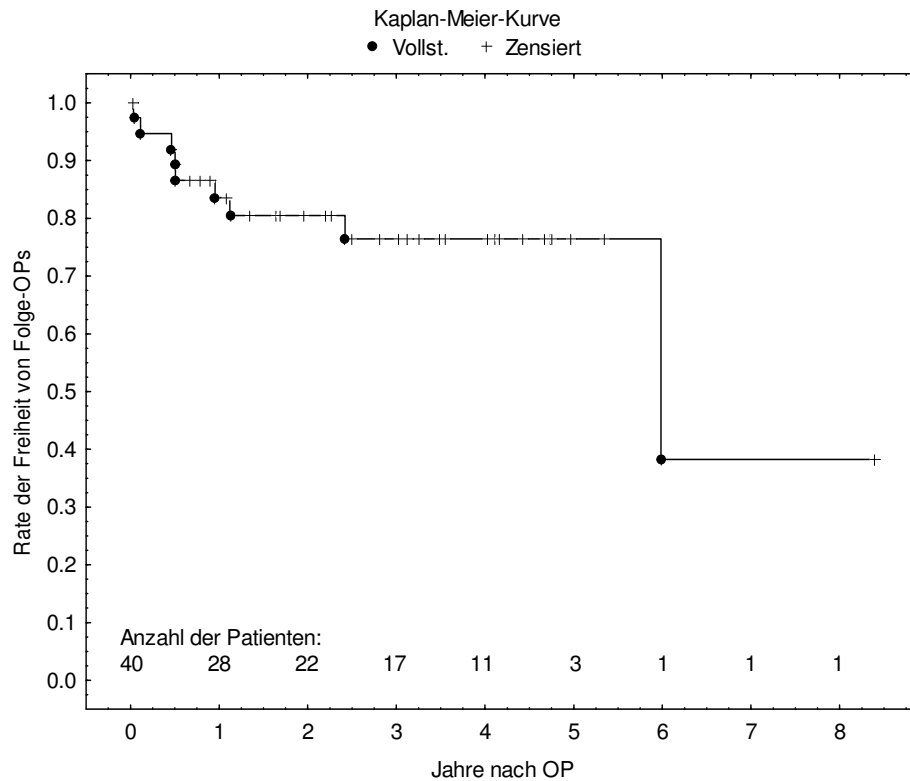


ABB. 3.5: FREIHEIT VON FOLGEOPERATIONEN NACH KAPLAN-MEIER

Tabelle 3.15 zeigt die Einzelheiten der Entwicklung pathologischer Veränderungen an der Aorta im zeitlichen Verlauf. Die Zeitangaben beziehen sich immer auf den Abstand zur Primäroperation.

TAB. 3.15: RE- UND FOLGEOPERATIONEN

Pat. Nr.	Indikation Primär-OP	Technik Primär-OP	Indikation Re-OP	Technik Re-OP	Indikation 1.Folge-OP	Technik 1. Folge-OP	Indikation 2.Folge-OP	Technik 2. Folge-OP
4	Aneur. W + Asc., 6cm, AI III°, Diss. Typ A W->Desc, N	Yacoub + Rohrproth W + Asc. + Bogen	Aneur. W 5cm, AI IV°	Bentall	Aneur. abd.Desc. 9cm	Rohrproth	Aneur.-Ruptur A. iliaca communis	Prothetobiiliakales Interponat
				1,4 J		2,4 J		5,9 J
6	Aneur. W + Asc. + abd. Desc., 5,4cm, E	David	-	-	Aneur. abd. Desc., 6 cm	Rohrproth	-	-
						0,5 J		
7	Aneur. W + thor. Desc., 5,3cm, Diss. Typ B thor./abd. Desc, E	David + Rohrproth (für Bogen)	-	-	Aneur. thor. Desc. 6cm, Diss. Typ B	Rohrproth	Aneur. thor./abd. Desc., 6cm, Diss. Typ B	Rohrproth
						0,5 J		1,1 J

3. Ergebnisse

9	Aneur. Asc. -> abd. Desc., 7,1cm, Diss. Typ A Asc.-> abd. Desc., N	Rohr- proth (Asc., Bogen, Desc.)	-	-	Aneur. thor. Desc., 7,5cm, Diss. Typ B	Rohrproth	Infektion Composite Graft (neu: Diss. A. subclavia)	Homograft + ACVB
						0,5 J		3,4 J
10	Aneur. Bogen, thor./ abd. Desc., 5,5cm, Diss. Typ A Bogen, thorak./ abd. Desc., D	Rohr- proth (Bogen)	-	-	Aneur. thor/abd. Desc., 9cm, Diss. Typ A	Rohrproth	-	-
						0,04 J		
15	Aneur. W + Asc., 5,5cm, AI II°; Diss. Typ A W + Asc., N	Yacoub	AI IV°; Aneur. Bogen, thor. Desc.	Bentall + Elephant Trunk + RIMA- Bypass auf RCA	Aneur. thor. Desc.	Rohrproth	-	-
				2,1 J		6,0 J		
16	Aneur. W + Asc., 5,8cm, Diss. Typ B thor./ abd. Desc., E	Yacoub	-	-	Aneur. thor. Desc., 10cm, Diss. Typ B	Rohrproth	Aneur. abd. Desc., 8cm, Diss. Typ B	Rohrproth
						0,1 J		1,5 J
28	MKI IV°, E	MKE	-	-	Diss. Typ B, hochgradig einge- schränkte LV- Funktion	Rohrproth+ LV-Assist- System	Infektion des LV- Assist- Systems	Herztrans- plantation
						1,1 J		1,7 J
35	Aneur. W + Asc., E	Yacoub	-	-	Diss. Typ B thor. Desc.	Endovasa- ler Graft-Stent	Aneur. abd. Desc., 5,8cm	Rohrproth
						1,0 J		5,2 J

Erklärungen zu Tab. 3.15:

J = Jahre nach der Primäroperation

-> = bis einschließlich

Aneur. = Aneurysma

Diss. = Dissektion

W = Wurzel

Asc. = Aorta ascendens

Bogen = Aortenbogen

thor. Desc. = thorakale Aorta descendens

abd. Desc. = abdominale Aorta descendens

Rohrproth = Rohrprothese

E = elektiv

D = dringlich

N = Notfall

Beim Vergleich der Operationsdringlichkeiten fanden nur nach Notfall-Operationen Reoperationen statt, was einen signifikanten Unterschied im Vergleich mit den elektiven Operationen ergab. Folgeoperationen waren signifikant häufiger nach Notfall-Operationen als nach dringlichen Operationen nötig.

TAB. 3.16: RE- UND FOLGEOPERATIONEN VERGLEICHEN NACH OP-DRINGLICHKEIT

	Elektiv (a) n=23	Dringlich (b) n=10	Notfall (c) n=4	p-Wert (a↔b)	p-Wert (b↔c)	p-Wert (a↔c)
Anzahl Reoperationen	n=0	n=0	n=2	-	0,06593	* 0,01379
Anzahl Folgeoperationen	n=7	n=1	n=5	0,33429	* 0,04096	0,05594

Die 7 Folgeoperationen wurden von 5 der elektiv operierten Patienten (21,7%) benötigt. Bei den Notfällen benötigten 3 Patienten (75%) die 5 Folgeoperationen und 2 von diesen Patienten zusätzlich die Reoperationen.

Vergleicht man die Notwendigkeit von Folgeoperationen nach verschiedenen Operationsindikationen, benötigten die Patienten mit einer Dissektion bei aneurysmatisch erweiterter Aorta signifikant mehr Folgeoperationen als diejenigen mit alleinigem Aortenaneurysma.

TAB. 3.17: VERGLEICH DER NOTWENDIGKEIT VON FOLGEOPERATIONEN BEI DISSEKTIONEN GEGENÜBER ALLEINIGEN ANEURYSMEN

	Dissektion n=16	Alleiniges Aneurysma n=22	p-Wert
Anzahl Patienten mit Folgeoperationen	n=6 (37,5%)	n=2 (9,1%)	* 0,04978

3.3 Ergebnisse der Nachuntersuchung

Die klinische und echokardiographische Untersuchung fand im Mittel $3,3 \pm 1,9$ Jahre (Minimum 0,7 Jahre, Maximum 8,4 Jahre) postoperativ statt.

3.3.1 Klinisches Patientenprofil bei der Nachuntersuchung

Die klinische Nachuntersuchung ergab eine aktuelle Durchschnittsgröße der Patienten von $189,4 \pm 10,5$ cm und ein mittleres Gewicht von $81,1 \pm 13,6$ kg. Das Sternum war bei allen Patienten palpabel stabil und die Narben reizlos verheilt. Der systolische Blutdruck betrug im Durchschnitt $131,2 \pm 17,0$ mmHg und der diastolische lag bei $77,8 \pm 11,2$ mmHg. Die durchschnittliche Herzfrequenz war $64,9 \pm 10,4$ Schläge/ min.

Belastbarkeit gemessen anhand des NYHA-Stadiums

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung befanden sich 24 Patienten (66,7%) im NYHA - Stadium I und 12 Patienten (33,3%) im NYHA - Stadium II. Es befand sich kein Patient mehr im Stadium III oder IV. Die folgende Abbildung zeigt diese Änderungen im Einzelnen. Es ist zu beachten, dass präoperativ das NYHA-Stadium aller 40 Patienten vorlag, während, wie im Kapitel „Material und Methoden“ erklärt, das aktuelle NYHA-Stadium nur bei 36 Patienten erhoben werden konnte (n=2 verstorben, n=2 lost to follow-up). Von den 4 fehlenden Patienten lagen präoperativ n=3 im NYHA-Stadium II und n=1 im NYHA-Stadium III.

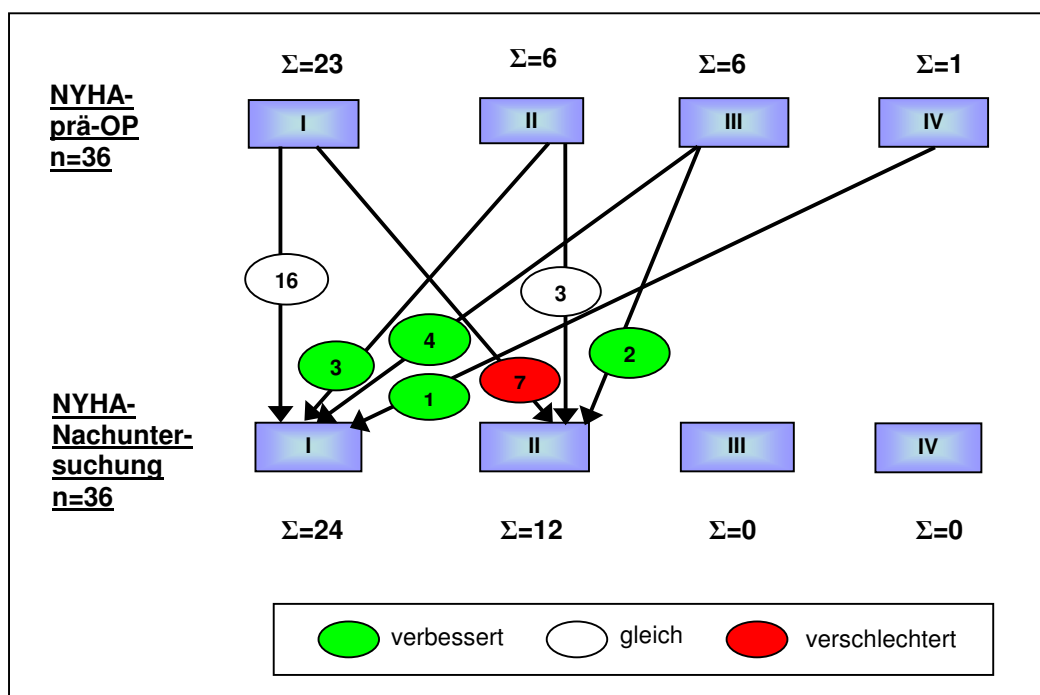


ABB. 3.6: ÄNDERUNG DES NYHA-STADIUMS

Vergleich der Berufstätigkeit präoperativ und bei der Nachuntersuchung

Die Abb. 3.7 zeigt eine Übersicht über die Berufstätigkeit präoperativ und bei der Nachuntersuchung.

Auch hier liegen präoperativ Angaben zu allen 40 Patienten vor, während die Berufstätigkeit bei der Nachuntersuchung nur bei 36 Patienten erhoben werden konnte. Von den 4 fehlenden Patienten waren n=2 präoperativ vollzeit erwerbstätig, n=1 arbeitslos und n=1 zählte zur Gruppe unter „sonstiges“.

Unter „sonstiges“ wurden Schüler, Studenten, Hausfrauen und Ableistende eines Freiwilligen Sozialen Jahres zusammengefasst.

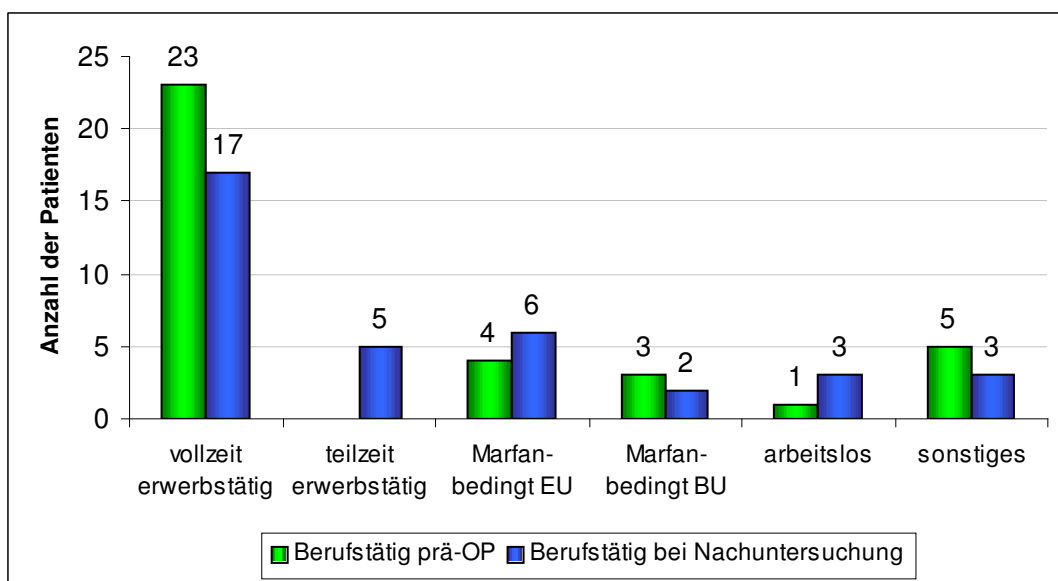


ABB. 3.7: BERUFSTÄTIGKEIT PRÄOPERATIV UND BEI DER NACHUNTERSUCHUNG

Abb. 3.8 verdeutlicht die Veränderungen der Berufstätigkeit im Einzelnen.

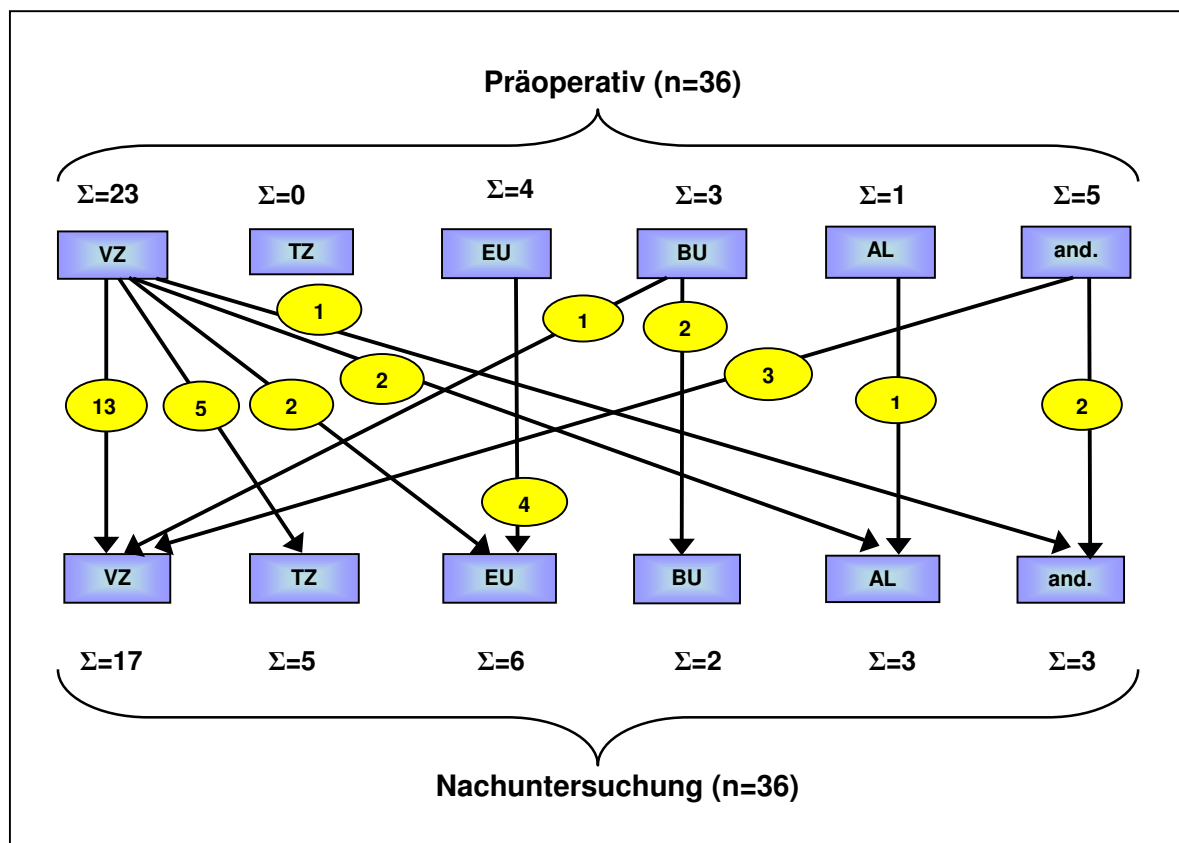


ABB. 3.8: ÄNDERUNG DER BERUFSTÄTIGKEIT

Erklärungen zu Abb. 3.8:

VZ: vollzeit erwerbstätig

TZ: teilzeit erwerbstätig

EU: erwerbsunfähig durch das Marfan-Syndrom

BU: berufsunfähig durch das Marfan-Syndrom

AL: arbeitslos

and.: sonstiges

Medikamentenanamnese präoperativ und bei der Nachuntersuchung

Vor der Operation wurden von den 40 Patienten n=36 (90%) medikamentös behandelt, während n=4 (10%) keine Medikation einnahmen.

Aktuell nehmen von den 36 nachuntersuchten Patienten n=2 (5,9%) keine Medikamente, während n=34 (94,4%) medikamentös eingestellt sind.

Folgende Medikamente werden eingenommen: β -Blocker, Diuretika, ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Kalziumantagonisten, andere Antihypertonika, CSE-Hemmer, Marcumar, ASS, Magenpräparate, Antibiotika, Thyreostatika, Allopurinol.

Im Vergleich zum präoperativen Zustand erhält kein Patient mehr Nitroglycerin, Digitalis oder Kortikosteroide.

Hervorzuheben ist, dass die Zahl der Patienten, die β -Blocker einnehmen, von präoperativ 19 (47,5%) auf aktuell 31 (86,1%) signifikant gestiegen ist (p-Wert: 0,001).

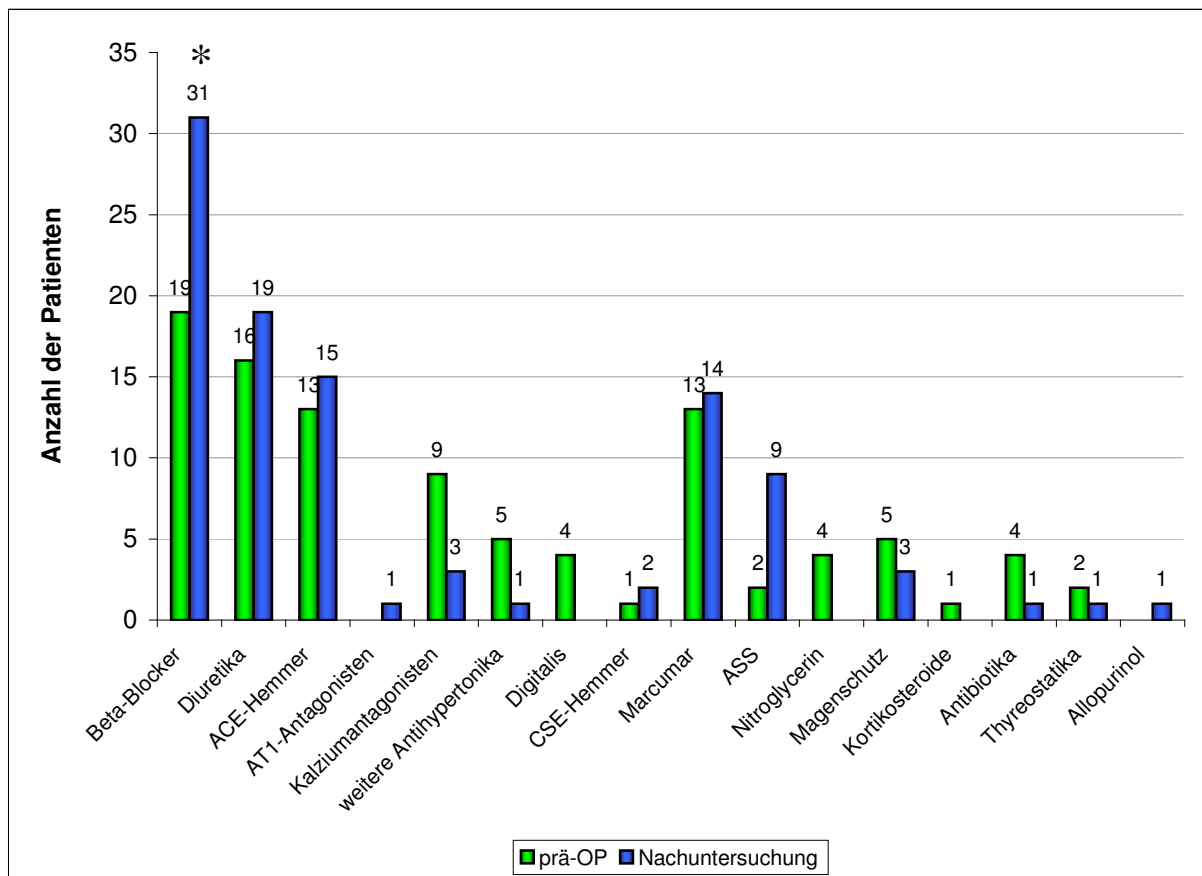


ABB. 3.9: MEDIKAMENTENANAMNESE PRÄOPERATIV UND BEI DER NACHUNTERSUCHUNG

3.3.2 Echokardiographische Befunde

Zum Vergleich mit den aktuellen Ergebnissen durchschnittlich $3,3 \pm 1,9$ Jahre nach der Operation werden präoperative und postoperative Echokardiographiebefunde herangezogen, welche aus den Patientenakten ermittelt wurden. Die präoperativen Echokardiographien wurden durchschnittlich $0,3 \pm 0,9$ Jahre vor der Operation durchgeführt und die postoperativen Echokardiographien fanden im Mittel $0,4 \pm 0,6$ Jahre nach der Operation statt.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass in den präoperativen und postoperativen Echokardiographien nicht immer wie im ausführlichen Nachuntersuchungsbefund alle Parameter gemessen wurden, da es oft um gezielte Fragestellungen im direkten Zusammenhang mit der Operation ging.

Linksventrikuläre Diameter und Funktion

Bei der aktuellen echokardiographischen Nachuntersuchung war der linke Vorhof im Vergleich zur präoperativen Messung signifikant größer. Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser zeigte sowohl im Vergleich der präoperativen mit den postoperativen Daten als auch im Vergleich der postoperativen Daten mit dem Nachuntersuchungsergebnis signifikante Veränderungen. Jeweils ein p-Wert fehlt für die Messwerte LV-EF_{TH} und HZV aufgrund von statistisch nicht sinnvoll möglichem Vergleich bei sehr unterschiedlichen Gruppengrößen.

TAB. 3.18: ECHOKARDIOGRAPHISCHE MESSWERTE

	Präoperativ (a)	Postoperativ (b)	Nachunter- suchung (c)	p-Wert (a↔b)	p-Wert (b↔c)	p-Wert (a↔c)
LA (mm)	39,8 ± 12,7 (n=11)	44,1 ± 10,4 (n=29)	45,1 ± 6,3 (n=26)	0,11719	0,25367	* 0,00391
LV-EDD (mm)	59,4 ± 10,2 (n=16)	54,3 ± 6,7 (n=27)	54,9 ± 8,6 (n=25)	* 0,04028	* 0,00632	0,54175
LV-ESD (mm)	40,25 ± 11,70 (n=13)	36,45 ± 11,11 (n=25)	36,23 ± 7,26 (n=24)	0,91699	0,68620	0,97656
IVS-EDD (mm)	12,4 ± 2,7 (n=12)	12,7 ± 2,5 (n=26)	12,4 ± 2,4 (n=25)	0,07422	0,67877	0,94531
HW-EDD (mm)	11,6 ± 2,7 (n=10)	12,8 ± 2,4 (n=25)	13,1 ± 2,0 (n=24)	0,50000	0,62878	0,07813
LV-EDV (ml)	166,1 ± 96,8 (n=3)	116,4 ± 54,3 (n=12)	135,9 ± 56,5 (n=24)	0,50000	0,07813	1,00000
LV-ESV (ml)	77,3 ± 50,5 (n=3)	52,9 ± 45,2 (n=12)	51,1 ± 28,1 (n=23)	1,00000	0,21875	1,00000
SV (ml)	77,4 ± 47,2 (n=4)	63,6 ± 21,9 (n=12)	84,1 ± 33,5 (n=23)	1,00000	0,06250	0,50000
LV-FS (%)	31,6 ± 15,2 (n=7)	30,0 ± 12,4 (n=20)	33,0 ± 6,6 (n=24)	1,00000	0,37573	1,00000
LV-EF _{vol} (%)	56,2 ± 10,6 (n=13)	55,9 ± 13,2 (n=27)	62,4 ± 7,8 (n=25)	0,94141	0,21655	0,81250

LV-EF _{TH} (%)	41,6 ± 2,8 (n=2)	53,3 ± 19,1 (n=7)	62,6 ± 7,7 (n=18)	1,00000	0,75000	-
LVOT (mm)	17,0 ± 14,5 (n=5)	11,8 ± 10,2 (n=14)	22,9 ± 3,0 (n=22)	1,00000	0,05469	1,00000
HZV (ml/min)	8,8 ± 7,8 (n=2)	4,7 ± 1,6 (n=14)	5,0 ± 2,1 (n=21)	1,00000	0,84375	-

Aortenklappeninsuffizienz (AI)

Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf 32 Patienten, von denen präoperativ und bei der Nachuntersuchung Angaben zur Aortenklappeninsuffizienz vorliegen.

Bei 19 Patienten (59,4%) hatte eine Verbesserung bzw. Beseitigung der Insuffizienz stattgefunden, bei 9 Patienten (28,1%) hatte sich der Grad des Refluxes über der Aortenklappe nicht verändert und bei 4 (12,5%) Patienten war im Zeitraum bis zur Nachuntersuchung eine Erhöhung des Insuffizienzgrades festzustellen.

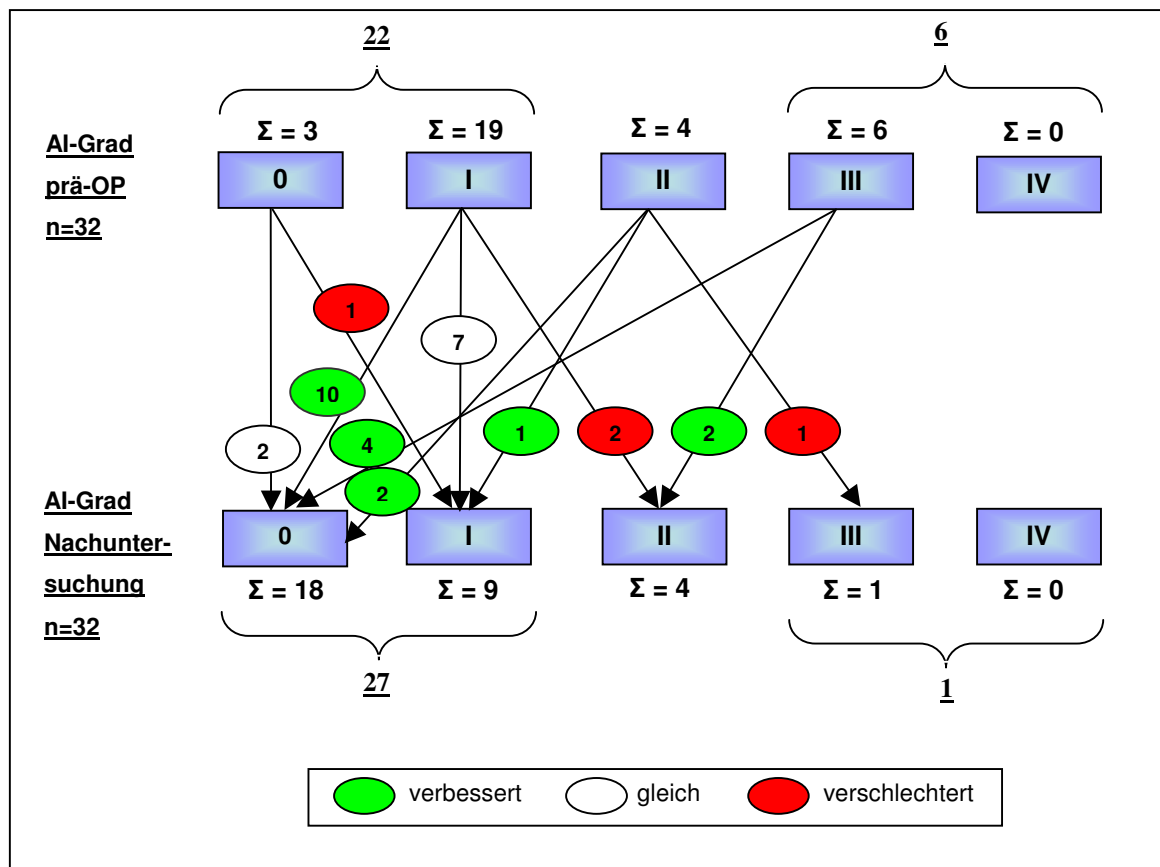


ABB. 3.10: ÄNDERUNG DER AORTENKLAPPENINSUFFIZIENZ
VOM PRÄOPERATIVEN ZUM AKTUELLEN WERT

Hervorzuheben ist, dass die Anzahl der Patienten mit einer AI III° von 6 auf 1 gesunken ist und die Anzahl der Patienten ohne AI von 3 auf 18 gestiegen ist. Der Reflux über der Aortenklappe hat sich bei 13 Patienten (40,6%) um 1 Grad verbessert, bei zwei Patienten (6,3%) um 2 Grade und bei vier Patienten (12,5%) um 3 Grade verbessert.

Die Tabelle 3.19 zeigt, in wie vielen Fällen die Aortenklappeninsuffizienz mit einem Aneurysma bzw. einer Dissektion der Aortenwurzel oder der Aorta ascendens vergesellschaftet war.

TAB. 3.19: ZUSAMMENHANG VON AORTENKLAPPENINSUFFIZIENZ
MIT ANEURYSMA UND DISSEKTION

AI-Grad präoperativ	Anzahl n=40	davon Aneurysma Aortenwurzel / Aorta asc.	davon Dissektion Aortenwurzel / Aorta asc.
0	n=7 (17,5%)	n=3 (42,9%)	n=2 (28,6%)
I°	n=20 (50%)	n=17 (85%)	n=1 (5%)
II°	n=6 (15%)	n=6 (100%)	n=1 (16,7%)
III°	n=7 (17,5%)	n=7 (100%)	n=2 (28,6%)
IV°	0		

Weitere Herzklappeninsuffizienzen

An der Mitralklappe wurden 6 Mitralklappenrekonstruktionen vorgenommen, und in 3 Fällen wurde die Mitralklappe ersetzt.

Bei einem Patienten fand eine Trikuspidalklappenrekonstruktion statt.

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeiten der Insuffizienzen im Vergleich von präoperativen Werten und denen der Nachuntersuchung.

Es ist hervorzuheben, dass alle Patienten mit einem präoperativen MI-Grad III und IV bei der Nachuntersuchung keine MI mehr aufwiesen. Bei diesen Patienten war in n=3 Fällen ein MKE und in n=4 Fällen eine MKR durchgeführt worden.

TAB. 3.20: ÄNDERUNG DER MITRAL- UND TRIKUSPIDALKLAPPENINSUFFIZIENZ

	Insuffizienzgrad	Präoperativ (n=40)	davon MK-Prolaps (n=12)	Nachuntersuchung (n=33)
MI	0	n = 17 (42,5%)	n = 2 (11,8%)	n = 18 (54,6%)
	I	n = 11 (27,5%)	n = 4 (36,4%)	n = 14 (42,4%)
	II	n = 5 (12,5%)	n = 2 (40%)	n = 1 (3%)
	III	n = 3 (7,5%)	n = 3 (100%)	n = 0
	IV	n = 4 (10%)	n = 1 (25%)	n = 0
TI	0	n = 23 (57,5%)		n = 17 (51,5%)
	I	n = 14 (35%)		n = 16 (48,5%)
	II	n = 3 (7,5%)		n = 0
	III	n = 0		n = 0
	IV	n = 0		n = 0

3.4 Vergleiche der Operationstechniken nach Bentall, David und Yacoub

Es werden die Operationstechniken zum Aortenwurzelersatz bzw. zur Aortenwurzelrekonstruktion verglichen. Dazu gehören die Operation nach Bentall, die einen Aortenklappenersatz beinhaltet, und die Operationen nach David und nach Yacoub, bei denen die Aortenklappe rekonstruiert und somit erhalten wird.

3 Patienten wurden nach der Bentall-Technik operiert, 12 Patienten erhielten eine David-Operation und 13 Patienten eine Yacoub-Operation.

3.4.1 Operationsindikationen im Vergleich

TAB. 3.21: OPERATIONSINDIKATIONEN AUFGETEILT NACH OP-TECHNIKEN

OP-Technik	Ausdehnung der Aneurysmen	Aneurysma + Typ A-Diss.	Aneurysma + Typ B-Diss.
Bentall (n=3)	W n=1	n=0	n=0
	W + Ao. asc. n=1	n=0	n=0
	W + Bogen n=0	n=1	n=0
David (n=12)	W n=6	n=0	n=0
	W + Ao. asc. n=4	n=0	n=0
	W + Ao. asc. + abd. Ao. desc. n=1	n=0	n=0
	W + thorak. Ao. desc. n=0	n=0	n=1
Yacoub (n=13)	W n=8	n=0	n=0
	W + Ao. asc. n=1	n=3	n=1

Aortendiameter

Der präoperative durchschnittliche Diameter der Aortenwurzel- und Aorta ascendens-Aneurysmen lag bei den Patienten, die eine Bentall-OP erhielten, mit $79,7 \pm 14,4$ mm tendenziell am höchsten, und zeigte im Vergleich mit den Patienten vor Yacoub-OP einen signifikanten Unterschied.

TAB. 3.22: AORTENDIAMETER PRÄOPERATIV VOR VERSCHIEDENEN OP-TECHNIKEN

	Bentall (a)	David (b)	Yacoub (c)	p-Wert (a↔b)	p-Wert (b↔c)	p-Wert (a↔c)
Aortendiameter (mm)	$79,7 \pm 14,4$	$61,9 \pm 17,9$	$56,9 \pm 9,5$	0,08112	1,00000	* 0,04158

3.4.2 Operationsdaten im Vergleich

2 der Operationen nach Bentall (66,7%) wurden als Elektiv-Eingriff vorgenommen, die dritte (33,3%) war eine dringliche OP.

Bei den David-Operationen fanden 9 Operationen (75%) elektiv und 3 (25%) dringlich statt.

Unter den Yacoub-Operationen fanden sich 10 Elektiv-Eingriffe (76,9%), eine (7,7%) dringliche OP und 2 (15,4%) Notfall-Operationen.

TAB. 3.23: OPERATIONSDATEN BEI VERSCHIEDENEN OP-TECHNIKEN

	Bentall (a) n=3	David (b) n=12	Yacoub (c) n=13	p-Wert (a↔b)	p-Wert (b↔c)	p-Wert (a↔c)
OP-Dauer (min)	383,3 ± 155,9	313,1 ± 88,1	385,9 ± 112,5	0,72360	* 0,02958	0,51077
Bypasszeit (min)	176,3 ± 60,6	186,7 ± 44,2	211,7 ± 48,2	0,67966	0,20605	0,36125
Aortenabklemmzeit (min)	118,7 ± 3,4	168,3 ± 40,5	164,4 ± 30,9	0,17634	1,00000	0,36125
Kreislaufstillstand (min)	51 (n=1)	39,8 ± 64,6 (n=5)	69,7 ± 80,0 (n=10)	0,85881	0,18224	0,35679
Bluttransfusionspflichtigkeit	n=2 (66,7%)	n=2 (16,7%)	n=5 (38,5%)	0,15385	0,37826	0,55000
Aufenthalt Intensivstation (Tage)	3,7 ± 2,1	1,5 ± 0,9	2,2 ± 2,0	0,16263	0,63753	0,34968
Beatmungsdauer (h)	64,7 ± 43,3	8,8 ± 3,1	26,7 ± 43,3	0,19114	0,28719	0,29881

Im Vergleich der beiden Techniken David und Yacoub zeigte sich eine signifikant längere Operationsdauer bei der Yacoub-Technik, während die übrigen Ergebnisse keine statistisch relevanten Unterschiede zeigten.

Begleitoperationen

Bei Durchführung der Operationen nach Bentall fanden weder weitere Interventionen an den übrigen Herzklappen noch koronarchirurgische Eingriffe statt.

Wie Tab. 3.24 zeigt, benötigten tendenziell mehr Patienten bei einer Yacoub-Operation gleichzeitig Begleiteingriffe als bei einer David-Operation.

TAB. 3.24: BEGLEITOPERATIONEN BEI DAVID- UND YACOUB-TECHNIK

		Bentall (a) n=3	David (b) n=12	Yacoub (c) n=13	p-Wert (a↔b)	p-Wert (b↔c)	p-Wert (a↔c)
Anzahl Patienten mit Begleitoperation		n=0	n=2 (16,7%)	n=7 (53,9%)	1,00000	0,09684	0,21250
davon:	MKR	-	n=2	n=3			
	MKE	-	n=0	n=1			
	MKR + TKR	-	n=0	n=1			
	ACVB	-	n=0	n=2			

3.4.3 Mortalität im Vergleich

Alle 28 Patienten (100%), die eine Bentall-Operation, eine David-Operation oder eine Yacoub-Operation erhalten hatten, überlebten die Zeit bis zur aktuellen Nachuntersuchung (im Mittel $3,3 \pm 1,9$ Jahre).

3.4.4 Morbidität im Vergleich

Frühkomplikationen

Die folgende Tabelle zeigt die aufgetretenen Frühkomplikationen nach den drei OP-Techniken getrennt. Es ist zu beachten, dass mehrere Komplikationen bei einem Patienten auftreten können.

TAB. 3.25: FRÜHKOMPLIKATIONEN NACH VERSCHIEDENEN OP-TECHNIKEN

Frühkomplikation	Bentall (a) n=3	David (b) n=12	Yacoub (c) n=13	p-Wert (a↔b)	p-Wert (b↔c)	p-Wert (a↔c)
Absolute Arrhythmie bei VHF	n=1 (33,3%)	n=5 (41,7%)	n=2 (15,4%)	1,00000	0,20156	0,48929
Infekt / Sepsis	n=1 (33,3%)	n=3 (25%)	n=4 (30,8%)	1,00000	1,00000	1,00000
Neurologische Komplikationen	n=1 (33,3%)	n=1 (8,3%)	n=4 (30,8%)	0,37143	0,32174	1,00000
Katecholaminpflichtigkeit	n=2 (66,7%)	n=2 (16,7%)	n=7 (53,9%)	0,15385	0,09684	1,00000
Bluttransfusionspflichtigkeit	n=1 (33,3%)	n=3 (25%)	n=5 (38,5%)	1,00000	0,67277	1,00000
Re-Interventionspflichtige Nachblutung	n=2 (66,7%)	n=3 (25%)	n=3 (23,1%)	0,24176	1,00000	0,21429
behandelt durch:						
-Rethorakotomie	2 (66,7%)	2 (16,7%)	2 (15,4%)			
-subxyphoidale Entlastung	0	1 (8,3%)	1 (7,7%)			

Die neurologischen Frühkomplikationen bestanden nach der Bentall-Operation in hirnnorganischem Psychosyndrom (HOPS), nach der David-Operation in Kribbelparästhesien und nach der Yacoub-Operation in Desorientiertheit (n=1), Amaurosis fugax (n=1) und hirnnorganischem Psychosyndrom (n=2).

Spätkomplikationen

Bei den Daten der aktuellen klinischen Untersuchung muss beachtet werden, dass von je einem Patienten, der nach David und einem Patienten, der nach Yacoub operiert worden war, aufgrund von Herkunft aus dem Ausland die klinischen Angaben fehlen. Auch hier können mehrere Komplikationen bei einem Patienten auftreten.

TAB. 3.26: SPÄTKOMPLIKATIONEN NACH VERSCHIEDENEN OP-TECHNIKEN

Spätkomplikation	Bentall (a) n=3	David (b) n=11	Yacoub (c) n=12	p-Wert (a↔b)	p-Wert (b↔c)	p-Wert (a↔c)
Angina pectoris	n=0	n=1 (9,1%)	n=0	1,00000	0,47826	-
Herzrhythmusstörungen	n=1 (33,3%)	n=1 (9,1%)	n=5 (41,7%)	0,39560	0,15495	1,00000
Fieber	n=2 (66,7%)	n=3 (27,3%)	n=3 (25%)	0,50549	1,00000	0,24176
Blutungen (Epistaxis n=4, Colitis ulcerosa-assoziiert n=1)	n=1 (33,3%)	n=1 (9,1%)	n=3 (25%)	0,39560	0,59006	1,00000
Neurologische Komplikationen	n=0	n=0	n=0	-	-	-

Die Blutung nach der Bentall-Operation trat in Form von Epistaxis unter Antikoagulantien-therapie auf und nach der David-Operation als Colitis ulcerosa-assoziierte Blutung.

3.4.5 Re- und Folgeoperationen im Vergleich

Angaben hierzu fehlen bei jeweils einem Patienten, der nach David und einem, der nach Yacoub operiert wurde.

Nach den Operationen nach Bentall benötigte kein Patient bis zur aktuellen Nachuntersuchung eine Re- oder Folgeoperation. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen.

TAB. 3.27: RE- UND FOLGEOPERATIONEN NACH VERSCHIEDENEN OP-TECHNIKEN

	Bentall (a) n=3	David (b) n=11	Yacoub (c) n=12	p-Wert (a↔b)	p-Wert (b↔c)	p-Wert (a↔c)
Anzahl (n) Patienten mit Reoperationen	0	0	2 (16,7%)	1,00000	0,48000	1,00000
Anzahl (n) Patienten mit Folgeoperationen	0	2 (18,2%)	4 (33,3%)	1,00000	0,64472	0,52857

Bei den Folgeoperationen nach David-Operationen handelte es sich jeweils um die Versorgung von in der Aorta descendens gelegenen, schon bei der Primär-OP bekannten Aneurysmen. In dem einem Fall musste in einer Folgeoperation eine Rohrprothese bei einem Aneurysma von 6 cm Durchmesser in der abdominalen Aorta descendens eingesetzt werden. In dem anderen Fall wurde in zwei Folgeoperationen die thorakale und abdominale Aorta descendens bei einem Aneurysmadiameter von ebenfalls 6 cm durch eine Rohrprothese ersetzt. Hier lag zusätzlich eine Dissektion Typ B vor.

Im Gegensatz dazu musste nach den Yacoub-Operationen in zwei Fällen erneut an der Aortenwurzel operiert werden. Bei beiden Reoperationen wurde aufgrund einer hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz (AI IV° Grades) nun eine Bentall-Operation durchgeführt, bei einem Patienten in Kombination mit einem Elephant-Trunk sowie einem RIMA-Bypass auf die RCA. Beide Patienten benötigten im weiteren Verlauf zusätzlich Folgeoperationen an der Aorta descendens. Der eine erhielt zunächst eine Rohrprothese bei einem Aneurysma der abdominalen Aorta descendens von 9 cm Durchmesser und später ein protheto-biliakales Interponat wegen einer Aneurysmaruptur der A. iliaca communis. Bei dem anderen Patienten trat ein Aneurysma der thorakalen Aorta descendens auf, welches durch eine Rohrprothese versorgt wurde.

Von den anderen beiden Patienten mit Folgeoperationen nach Yacoub-Operationen erhielt einer zunächst eine Rohrprothese in der thorakalen Aorta descendens bei einem Diameter von 10 cm und dann in der abdominalen Aorta descendens bei einem Diameter von 8 cm. Gleichzeitig lag eine Dissektion Typ B vor, die schon bei der Primär-OP bekannt war. Bei dem anderen Patienten lag in der thorakalen Aorta descendens eine Dissektion Typ B vor, die durch einen endovasalen Graft-Stent versorgt wurde, später trat noch ein Aneurysma der abdominalen Aorta descendens von 5,8 cm auf, das durch eine Rohrprothese ersetzt wurde.

Weitere Einzelheiten, insbesondere zum zeitlichen Verlauf der Re- und Folgeoperationen, sind Tab. 3.15 zu entnehmen.

3.4.6 Klinische Ergebnisse im Vergleich

Belastbarkeit gemessen anhand des NYHA-Stadiums

Bei den Patienten, die nach Bentall operiert wurden, lässt sich präoperativ und bei der Nachuntersuchung das gleiche durchschnittliche NYHA-Stadium von $1,3 \pm 0,5$ feststellen. Zwischen den NYHA-Stadien der Patienten mit David- und Yacoub-Operation bestand präoperativ und bei der Nachuntersuchung kein signifikanter Unterschied. Sowohl die Patienten, die eine David-OP erhielten, als auch die, die nach Yacoub operiert wurden,

zeigten innerhalb ihrer Gruppe durchschnittlich eine Verbesserung, jedoch ebenfalls ohne statistische Signifikanz. Hierbei zeigten die Patienten mit einer Yacoub-OP eine tendenziell geringere Verbesserung als diejenigen mit einer David-OP.

TAB. 3.28: ÄNDERUNG DES DURCHSCHNITTLICHEN NYHA-STADIUMS
NACH DAVID- UND YACOUB-TECHNIK

	David (a)	Yacoub (b)	p-Wert (a↔b)
NYHA präoperativ (c)	1,8 ± 0,9	1,5 ± 0,9	0,42193
NYHA Nachuntersuchung (d)	1,0 ± 0,0	1,3 ± 0,5	0,05644
p-Wert (c↔d)	0,06250	1,00000	

Tabelle 3.29 verdeutlicht die Verteilung der NYHA-Stadien im Einzelnen.

TAB. 3.29: ÄNDERUNG DES NYHA-STADIUMS BEI VERSCHIEDENEN OP-TECHNIKEN

Bentall:	NYHA	präoperativ n=3	Nachuntersuchung n=3
	I°	n = 2 (66,6%)	n = 2 (66,6%)
	II°	n = 1 (33,3%)	n = 1 (33,3%)
	III°	n = 0	n = 0
	IV°	n = 0	n = 0
David:	NYHA	präoperativ n=12	Nachuntersuchung n=11
	I°	n = 6 (50%)	n = 11 (100%)
	II°	n = 2 (16,7%)	n = 0
	III°	n = 4 (33,3%)	n = 0
	IV°	n = 0	n = 0
Yacoub:	NYHA	präoperativ n=13	Nachuntersuchung n=12
	I°	n = 8 (61,5%)	n = 8 (66,67%)
	II°	n = 4 (30,8%)	n = 4 (33,3%)
	III°	n = 0	n = 0
	IV°	n = 1 (7,7%)	n = 0

Hervorzuheben ist, dass alle Patienten mit einer David-OP aktuell bei körperlicher Belastung beschwerdefrei waren, entsprechend NYHA-Stadium I.

3.4.7 Echokardiographische Ergebnisse im Vergleich

Aortenklappeninsuffizienz

Bei allen 3 Techniken ist postoperativ und auch bei der aktuellen echokardiographischen Nachuntersuchung eine Verbesserung gegenüber der präoperativen Aortenklappeninsuffizienz zu verzeichnen.

Keiner der 3 Patienten, bei denen nach der Operationstechnik nach Bentall die Aortenklappe ersetzt worden war, wies zum Nachuntersuchungszeitpunkt noch eine AI auf. Von den 12 Patienten, die eine Operation nach David erhalten hatten, liegen aktuelle Daten zu 10 Patienten vor. Bei 7 Patienten (70%) von diesen haben sich die Befunde verbessert, während sie bei 2 Patienten (20%) gleich geblieben und bei einem Patienten (10%) schlechter geworden sind.

Von den 13 Patienten, die nach der Operationstechnik nach Yacoub operiert worden waren, liegen aktuelle Ergebnisse zu 11 Patienten vor. Von diesen zeigte sich aktuell in 5 Fällen (45,5%) eine Verbesserung des Insuffizienzgrades, in 4 Fällen (36,4%) der gleiche Insuffizienzgrad und in 2 Fällen (18,2%) ein schlechterer Insuffizienzgrad. Es ist zu beachten, dass darunter auch die 2 Patienten fallen, die zwischenzeitlich aufgrund einer Aortenklappeninsuffizienz IV. Grades reoperiert wurden und eine Bentall-OP erhalten hatten.

TAB. 3.30: ÄNDERUNG DER AORTENKLAPPENINSUFFIZIENZEN
BEI VERSCHIEDENEN OP-TECHNIKEN

Bentall	AI-Grad	AI präoperativ n=3	AI postoperativ n=3	AI Nachuntersuchung n=3
	0	n=0	n=3 (100%)	n=3 (100%)
	I°	n=2 (66,7%)	n=0	n=0
	II°	n=1 (33,3%)	n=0	n=0
	III°	n=0	n=0	n=0
	IV°	n=0	n=0	n=0
David	AI-Grad	AI präoperativ n=12	AI postoperativ n=12	AI Nachuntersuchung n=10
	0	n=0	n=10 (83,3%)	n=6 (60%)
	I°	n=7 (58,3%)	n=2 (16,7%)	n=2 (20%)
	II°	n=1 (8,3%)	n=0	n=2 (20%)
	III°	n=4 (33,3%)	n=0	n=0
	IV°	n=0	n=0	n=0
Yacoub	AI-Grad	AI präoperativ n=13	AI postoperativ n=13	AI Nachuntersuchung n=11
	0	n=0	n=8 (61,5%)	n=3 (27,3%)
	I°	n=7 (53,8%)	n=5 (38,5%)	n=5 (45,5%)
	II°	n=3 (23,1%)	n=0	n=2 (18,2%)
	III°	n=3 (23,1%)	n=0	n=1 (9,1%)
	IV°	n=0	n=0	n=0

Der Vergleich der durchschnittlichen Aortenklappeninsuffizienzen nach OP-Technik ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigte jedoch für die Yacoub-OP tendenziell den höchsten Wiederanstieg (AI präoperativ: Bentall vs. David $p=0,62847$, David vs. Yacoub $p=0,97599$, Bentall vs. Yacoub $p=0,60693$; AI postoperativ: Bentall vs. David $p=0,55067$, David vs. Yacoub $p=0,26022$, Bentall vs. Yacoub $p=0,25997$; AI Nachuntersuchung: Bentall vs. David $p=0,27646$, David vs. Yacoub $p=0,22964$, Bentall vs. Yacoub $p=0,07816$).

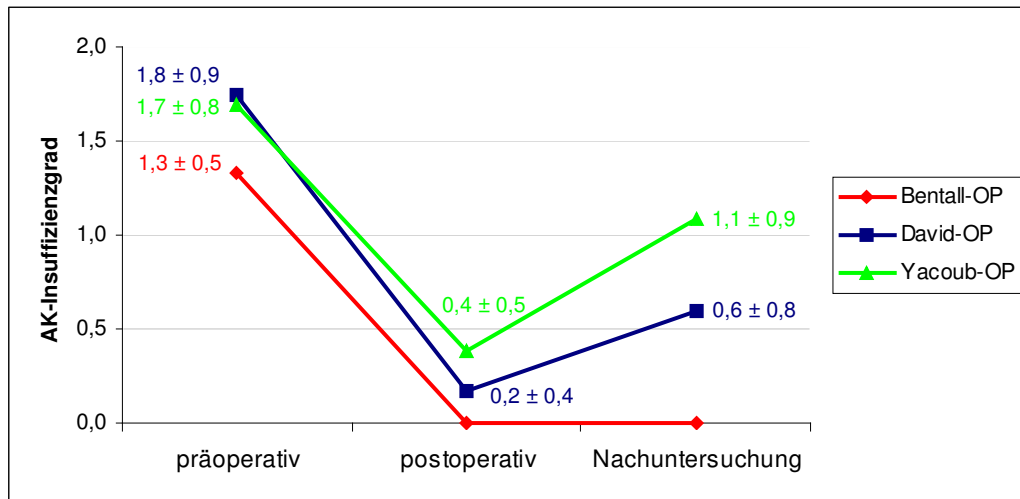


ABB. 3.11: ÄNDERUNG DER DURCHSCHNITTlichen AORTENKLAPPEN-INSUFFIZIENZ NACH VERSCHIEDENEN OP-TECHNIKEN

Druckgradient über der Aortenklappe

Die folgende Tabelle zeigt die durchschnittlichen Druckgradienten über der Aortenklappe bei der Nachuntersuchung.

TAB. 3.31: AKTUELLER DRUCKGRADIENT ÜBER DER AORTENKLAPPE

	Bentall (a) = mechanische AK-Prothese	David (b) = AK- Rekonstruktion	Yacoub (c) = AK- Rekonstruktion	p-Wert (a↔b)	p-Wert (b↔c)	p-Wert (a↔c)
ΔP max (mmHg)	17,1 ± 3,7	9,6 ± 5,9	7,1 ± 5,2	0,27877	0,35059	0,08119
ΔP mean (mmHg)	10,5 ± 3,3	5,5 ± 3,6	4,7 ± 3,5	0,19336	0,52736	0,12429

Aortendiameter bei der Nachuntersuchung der Patienten mit David- und Yacoub-Operationen

Die drei Messebenen der Aortenwurzel (Anulus, Sinus und sinutubulärer Übergang) wurden so wie im Kapitel „Material und Methoden“ unter B-Mode-Echokardiographie beschrieben gewählt.

TAB. 3.32: AKTUELLE AORTENDIAMETER DER PATIENTEN
MIT DAVID- UND YACOUB-OPERATIONEN

Messpunkt	Diameter (mm) nach David-OP	Diameter (mm) nach Yacoub-OP	p-Wert
Anulus systolisch	19,7 ± 3,0 (n=6)	22,0 ± 3,2 (n=6)	0,31948
Anulus diastolisch	22,2 ± 2,5 (n=6)	24,8 ± 3,2 (n=5)	0,15174
Sinus systolisch	25,8 ± 3,2 (n=8)	31,8 ± 5,3 (n=6)	0,06672
Sinus diastolisch	27,0 ± 3,1 (n=6)	33,7 ± 6,3 (n=5)	0,08422
sinutubulärer Übergang systolisch	23,8 ± 2,9 (n=6)	24,0 ± 3,5 (n=6)	0,58641
sinutubulärer Übergang diastolisch	26,2 ± 3,1 (n=6)	25,3 ± 3,1 (n=5)	0,78883
Aorta ascendens	25,4 ± 3,8 (n=7)	29,2 ± 6,7 (n=6)	0,40753
Aortenbogen	25,0 ± 7,0 (n=5)	24,1 ± 1,4 (n=3)	0,77294
Aorta abdominalis	22,7 ± 7,0 (n=5)	28,7 ± 10,4 (n=6)	0,38070

Hier zeigte sich zwar kein signifikanter Unterschied zwischen David- und Yacoub-Operationen, es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass tendenziell größere Aortendiameter nach den Yacoub-Operationen vorlagen, insbesondere bei der Betrachtung der Sinus valsalvae.

4. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit ist, die mittelfristigen Ergebnisse nach chirurgischen Eingriffen an der Aorta bei Patienten mit Marfan-Syndrom, insbesondere der Aortenwurzeloperationen mit Erhalt der patienteneigenen Aortenklappe, darzustellen. Besondere Bedeutung hat dabei das Fortschreiten der Aortenveränderungen sowie die Notwendigkeit von Re- und Folgeoperationen.

Im Folgenden sollen unsere Ergebnisse im Vergleich mit denen anderer Autoren in den aktuellen Forschungsstand eingeordnet werden.

Außerdem soll ein Ausblick auf aktuelle Entwicklungen neuer Therapieansätze auf dem nicht-operativen Gebiet gegeben werden, die in nächster Zeit Bedeutung erlangen könnten.

4.1 Präoperatives Patientenprofil

Unsere Patienten waren zum OP-Zeitpunkt mit $33,8 \pm 10,6$ Jahren sehr jung, was anderen Studien mit Patienten mit Marfan-Syndrom mit einem Durchschnittsalter von $34,2 \pm 9$ Jahren [27] und 32,4 Jahren [33] entspricht. Die Forschergruppe um Detter zog zum Vergleich nicht vom Marfan-Syndrom betroffene Patienten mit Aortenaneurysmen und Aortendissektionen heran und zeigte, dass das Alter der Patienten mit Marfan-Syndrom bei den Erstinterventionen signifikant geringer war [27].

Vergleich der Organmanifestationen des Marfan-Syndroms unserer Patienten mit denen anderer Patientenkollektive

In unserem Patientenkollektiv zeigten sich ähnliche Raten der Organmanifestationen des Marfan-Syndroms wie in früheren Veröffentlichungen.

Die skelettalen Manifestationen bei unseren Patienten entsprechen mit 75% fast genau den von Birks beschriebenen 76,8% [9] und liegen etwas unter den von Baumgartner beschriebenen 90% [3].

In unserer Patientengruppe zeigten sich mit 60% zwar etwas mehr ophthalmologische Manifestationen als von Baumgartner mit 53% [3], von Milewicz mit ca. 50% [72] und von Birks mit 39% [9] beschrieben, doch auch Carrel stellte eine Dislokation der Linse in 50-80% der Fälle fest [14].

Eine positive Familienanamnese wiesen in unserem Kollektiv 47,5% der Patienten auf, was dem Ergebnis von Birks mit 42,7% [9] sehr nahe ist. Allerdings geht man davon aus, dass 15-25% der Fälle Spontanmutationen sind [53,85], so dass eine positive

Familienanamnese in 75-85% zu erwarten gewesen wäre. Jedoch auch Baumgartner konnte diese nur in 58% erheben [3]. Somit stellt sich die Frage, ob in vielen Fällen andere Betroffene einer Familie nur noch nicht bekannt sind. Dies müsste in Studien mit einem Schwerpunkt auf der genetischen Untersuchung gesamter Familien näher abgeklärt werden.

Unser Resultat bezüglich der Duraektasie liegt mit 35% deutlich unter den von Milewicz beschriebenen 60% [72]. Solch unterschiedliche Ergebnisse erklären sich dadurch, dass bei Asymptomatik nicht bei allen Patienten eine tomographische Abklärung der Dura stattfindet, wenn genug Kriterien aus anderen Organsystemen für die Diagnose Marfan-Syndrom vorhanden sind.

Die pulmonale Beteiligung wird in der vorliegenden Literatur mit 4-15% beziffert und auch in unserem Patientenkollektiv spielte sie bei 7,5% der Patienten eine Rolle.

Unser Patientenkollektiv zeigte in 50% eine Beteiligung des Integuments bzw. der Haut, ebenso werden in der Literatur Striae atrophicae bei zwei Dritteln der Patienten [15] sowie ein häufiges Auftreten von Leistenhernien [53] beschrieben.

Das Problem der genetischen Diagnostik liegt darin, dass es aktuell mehr als 600 verschiedene Mutationen des Fibrillin-1-Gens gibt [12], jedoch nur 12% der Mutationen mehr als einmal bei nicht verwandten Patienten gefunden werden konnten und dadurch die molekulargenetische Diagnostik, insbesondere als Screening-Methode, erheblich erschwert wird [72]. Auch in unserem Patientenkollektiv ist das Marfan-Syndrom nur bei einem kleinen Teil der Patienten zusätzlich zur klinischen Diagnostik genetisch untersucht worden. Schließlich ist es auch eine Kostenfrage, bei eingeschränktem Nutzen der Ergebnisse diese Analyse an jedem Patienten durchzuführen.

Es ist klar, dass alle unsere Patienten eine Beteiligung des kardiovaskulären Systems aufweisen. Aber auch in der Literatur wird eine kardiovaskuläre Betroffenheit als sehr häufig beschrieben, während nur in seltenen Fällen ein Marfan-Syndrom ohne aortale Beteiligung vorliegt [63]. Baumgartner et al. beobachteten in ihrem Patientenkollektiv in 89% [3] und Nollen in 60-80% [80] der Fälle eine Aortenwurzeldilatation, was ähnlich dem Ergebnis von Roman mit 80% [90] ist. Ein Mitralklappenprolaps trat in unserem Patientenkollektiv in 30% auf, bei Pyeritz in 82% [86], Milewicz gibt Zahlen von 35-100% an [72] und Nollen beschreibt den Mitralklappenprolaps als häufigste kardiovaskuläre Manifestation [80].

Obige Vergleiche lassen die Schlussfolgerung zu, dass unser Patientenkollektiv bezüglich der Symptomausprägung als repräsentativ für Vergleiche mit anderen vom Marfan-Syndrom betroffenen Patienten anzusehen ist.

Kardiale und vaskuläre Voroperationen

Im Literaturvergleich zeigen unsere Patienten mit 35% eine höhere Rate an Voroperationen als andere Patientenkollektive, z.B. verzeichneten de Oliveira, Karck und Tambeur jeweils Raten von 15%, 8%, und 13% [25,57,100]. Der Unterschied könnte darauf beruhen, dass sich diese Autoren z.T. nur auf rein kardiale und nicht vaskuläre Voroperationen beziehen.

4.2 Operation und postoperativer Verlauf

Die Operationsindikationen zu unserer Primär-Operation bestätigen, dass bei Patienten mit Marfan-Syndrom meist zunächst die proximalen Abschnitte der Aorta betroffen sind [1,13,33,57,72,79,106] und erst später, wie ausführlich im Kapitel 4.3 beschrieben, auch die distalen Abschnitte ersetzt werden müssen. Auffällig ist, dass etwas mehr als die Hälfte der Patienten ein alleiniges Aneurysma aufwies und dieses immer von der Aortenwurzel ausging. Unsere Patienten mit Operationen an distalen Aortenabschnitten waren schon an der proximalen Aorta voroperiert worden, so dass sich auch bei diesen der Verlauf der Aortenpathologika von proximal nach distal entwickelte.

Insgesamt ist unser Patientenkollektiv mit 40 Patienten zwar relativ klein, bezüglich der angewendeten Operationstechniken wurde jedoch im Vergleich mit anderen Studien ein sehr hoher Anteil an Patienten mittels der aortenklappenerhaltenden Techniken nach David bzw. Yacoub versorgt. Während bei unseren an der Aortenwurzel operierten Patienten in 89% die aortenklappenerhaltenden Techniken angewendet wurden und nur in 11% ein Aortenklappenersatz durch die Bentall-Technik zum Einsatz kam, zeigen andere Studien eine Verteilung von 38-58% für den Aortenklappenerhalt gegenüber 42-62% für den Aortenklappenersatz [25,57,100].

Operationsdringlichkeit

Schon viele Studien konnten den Vorteil bezüglich Mortalität und Morbidität von elektiven Operationen gegenüber dringlichen bzw. notfallmäßigen Operationen zeigen [27,38,64,72,79,80,100]. Auch in vielen unserer Resultate finden sich Hinweise auf erhöhte Risiken im Zusammenhang mit einer Notfall-Operation.

Es zeigten sich in unserer Studie bei den Notfall-Operationen tendenziell längere Zeiten der Operationsdauer, Bypasszeit und Aortenabklemmzeit als bei elektiven und dringlichen Operationen, allerdings ohne statistisch signifikanten Unterschied. Während alle Patienten, die als Notfall kamen, im Kreislaufstillstand operiert wurden, wurden bei

elektiven Operationen 61,5% der Patienten und bei dringlichen 60% der Patienten im Kreislaufstillstand operiert.

Fremdblutgaben waren bei Patienten mit elektiver Operation tendenziell seltener nötig als bei dringlichen oder Notfall-Operationen.

Die Komplexität einer risikobehafteten Notfall-OP spiegelt sich in der postoperativen Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation wider. Diese Patienten mussten signifikant länger intensivmedizinisch betreut werden als die Patienten nach elektiver OP.

Früh- und Spätmortalität

Bezüglich der Frühmortalität zeigte sich bei unseren Patienten eine Überlebensrate von 100%, entsprechend einer perioperativen Mortalität von 0%. Die Spätmortalität lag bei 5%. Keiner der beiden im Spätverlauf verstorbenen Patienten verstarb in direktem Zusammenhang mit der Operation.

Beide verstorbenen Patienten waren elektiv operiert worden, aber es lässt sich daraus bezüglich der Mortalität keine generelle Schlussfolgerung ziehen, da wesentlich mehr Patienten elektiv operiert wurden als dringlich oder notfallmäßig. Andere Studien verzeichneten eine signifikant höhere Mortalität nach Notfall-Operationen [27,38]. In der Studie von Gott lag die Frühmortalität nach elektivem Eingriff bei 1,5%, nach dringlicher Operation bei 2,6% und nach Notfall-Operation bei 11,7% [38]. Hiermit bewiesen Gott und seine Kollegen, dass man elektive Operationen der Aortenwurzel mit einem sehr geringen Mortalitätsrisiko durchführen kann.

Früh- und Spätkomplikationen

Die häufigsten Frühkomplikationen bestanden in unserem Patientenkollektiv in Infekten und Katecholaminpflichtigkeit. Beachtenswert ist, dass 90% der Patienten mit neurologischen Komplikationen im Kreislaufstillstand operiert worden waren. Beim Vergleich nach der OP-Dringlichkeit traten in der Gruppe der Notfälle signifikant mehr neurologische Frühkomplikationen als bei den dringlich operierten auf, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass diese Patienten alle im Kreislaufstillstand operiert worden waren. Wichtig ist, dass es sich hier nur um vorübergehende neurologische Komplikationen handelte und es in keinem Fall zu neurologischen Langzeitschäden kam. Auch Bluttransfusionen waren nach Notfall-Operationen signifikant häufiger nötig als nach dringlichen Operationen, der Unterschied zu den elektiv Operierten war jedoch nicht signifikant. Auch eine Sepsis bzw. ein Infekt und die Notwendigkeit von Re-Interventionen kamen bei den notfallmäßig operierten prozentual häufiger vor als in der Gruppe der elektiv und dringlich operierten, allerdings ohne statistische Relevanz.

Zu den häufigsten Spätkomplikationen zählten intermittierend auftretende Herzrhythmusstörungen, in einem Fall bestand eine absolute Arrhythmie. Hervorzuheben ist, dass bei nur einem Patienten neurologische Spätkomplikationen auftraten und zwar rezidivierende Schlaganfälle mit einer Einschränkung der Feinmotorik der rechten Hand als Residuum. Bezüglich der Spätkomplikationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der OP-Dringlichkeit.

Zusammenfassend unterstützen unsere Ergebnisse die Aussagen anderer Autoren, dass die Primäroperation meist die proximalen Aortenabschnitte betrifft. Unsere Operationsergebnisse zeigen sehr gute Überlebensraten und insgesamt geringe Komplikationsraten. Wir können auch bestätigen, dass Notfall-Operationen mit einem größeren Risiko behaftet sind als dringliche oder elektive Operationen. Bei uns waren die Operationszeiten von Notfall-Operationen tendenziell am längsten, außerdem mussten die Patienten signifikant länger auf der Intensivstation versorgt werden als die elektiv operierten. Ebenso zeigten sich nach Notfall-Operationen die höchsten Raten an Frühkomplikationen. Somit muss auf die Wichtigkeit früher Diagnosestellungen durch regelmäßige Kontrollen der Aorta mittels bildgebender Verfahren hingewiesen werden, um in möglichst vielen Fällen elektive Operationen gewährleisten zu können, welche mit geringeren Risiken und weniger Komplikationen behaftet sind. Insbesondere müssen frühe Anzeichen einer Dissektion erkannt und richtig gedeutet werden, da diese in den meisten Fällen zu einer Notfall-Operation führt.

4.3 Notwendigkeit und Risikofaktoren von Re- und Folgeoperationen

Seit Durchführbarkeit des Ersatzes erkrankter Aortenabschnitte, hier insbesondere der Aortenwurzel, zeichnet sich zunehmend ab, dass in den distalen Aortenabschnitten Folgeoperationen aufgrund des Auftretens neuer Aneurysmen und Dissektionen notwendig werden können [13,33,79]. Detter beschreibt in einem Vergleich, dass Patienten mit Marfan-Syndrom nach Aortenoperationen, die einen Aortenklappenersatz beinhalten, signifikant mehr Re- und Folgeoperationen benötigen als Patienten ohne Marfan-Syndrom [27]. Die Inzidenzen der Re- und Folgeoperationen bei Patienten mit Marfan-Syndrom variieren zwischen 5 und 35% [13]. In unserer Studie benötigten 5,4% der Patienten Re- und 24,3% Folgeoperationen, was in den beschriebenen Bereich fällt. Bei Tambeur benötigten 6,4% eine Reoperation [100] und in der Studie von Gott benötigten 9,6% der Patienten Folgeoperationen an der distal gelegenen Aorta aufgrund progredienter Prozesse [39].

Beide Patienten mit Reoperationen waren bei uns zunächst nach der Technik von Yacoub operiert worden und erhielten nun aufgrund einer schwerwiegenden Aortenklappeninsuffizienz einen Aortenklappenersatz mittels Bentall-Technik.

Auch Birks et al. führten die nötigen Reoperationen nach Yacoub-Operationen als aortenklappenersetzende Techniken durch [9].

Es zeigt sich in unseren Ergebnissen, dass die Aortenwurzeldiameter nach Yacoub-Operationen tendenziell größer waren als nach den David-Operationen. In unserer relativ kleinen Patientengruppe war der Unterschied allerdings nicht signifikant. Entsprechend der Veröffentlichung von Miller [73] lässt sich hier trotzdem vermuten, dass die Rekonstruktion der Sinus valsalvae, wie es bei der Yacoub-Technik geschieht, häufiger eine erneute Aortenwurzelerweiterung mit konsekutiver Aortenklappeninsuffizienz nach sich zieht als der Aortenwurzelersatz mit einer Rohrprothese bei den David-Operationen.

Die Folgeoperationen fanden wegen Aneurysmen und Dissektionen an den distalen Aortenabschnitten statt, z.T. auch im Rahmen von zweizeitigen Operationen ausgedehnter Befunde, bei denen die proximalen Abschnitte schon therapiert worden waren.

Carrel und seine Kollegen beschreiben ein mittleres Intervall zwischen Initialoperation und erster Folgeoperation von $5,2 \pm 1,8$ Jahren [13], was deutlich über unserem Ergebnis von $1,4 \pm 1,9$ Jahren liegt. Der Abstand zwischen erster Folgeoperation und zweiter Folgeoperation liegt bei uns mit $3,1 \pm 2,1$ Jahren dagegen ähnlich wie bei Carrel mit $2,8 \pm 1,1$ Jahren [13].

Niinami et al. nennen als Ziel, bei Patienten mit Marfan-Syndrom die gesamte Aorta zu ersetzen [79]. Neue pathologische Veränderungen müssten durch regelmäßige Kontrollen kardiovaskulärer Parameter gesucht und aggressiv behandelt werden. So könne durch elektive, mit geringer Morbidität und Mortalität behaftete Operationen eine Lebensverlängerung erreicht werden [79]. Auch Detter et al. stellen Folgeoperationen und Rezidive als Risikofaktoren für Früh- und Spätmortalität dar und sprechen sich für radikale Operationen aus, um die Rezidivrate zu senken [27].

Carrel et al. versuchten, die initialen OP-Bedingungen so zu gestalten, dass sich die Notwendigkeit von erneuten Operationen minimiert [13]. Dazu führten sie eine möglichst komplette Entfernung des pathologischen Gewebes durch, wendeten die Elephant-Trunk-Technik an, und sie behandelten aggressiv Begleitpathologien wie z.B. Mitralklappeninsuffizienzen. Trotz solcher Maßnahmen lassen sich nicht alle Re- und Folgeoperationen verhindern. Insbesondere bei initial vorhandener Typ A-Dissektion besteht ein signifikant höherer Bedarf an Re- bzw. Folgeoperationen als bei alleinigem Aneurysma [13,27,33,38].

Auch in unserem Patientenkollektiv zeigte sich dieser Befund sehr deutlich. Es benötigten mit 37,5% signifikant mehr Patienten mit einer Dissektion später eine Folgeoperation als mit 9,1% diejenigen mit alleinigem Aneurysma (p-Wert = 0,04978).

Bezüglich der Operationsdringlichkeit waren bei uns nach Notfall-Operationen signifikant mehr Reoperationen als nach elektiven Operationen nötig. In allen Fällen der Gruppe der Notfall-Operationen lagen Dissektionen Typ A nach Stanford bei aneurysmatisch erweiterter Aorta vor. Die Anzahl von Folgeoperationen war nach Notfall-Operationen gegenüber den dringlichen Operationen signifikant höher, erreichte im Vergleich zu den elektiven Operationen jedoch keine statistische Signifikanz.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Ergebnisse bestätigen, dass bei Patienten mit Marfan-Syndrom die Gefahr besteht, dass sich die Aneurysmen zunächst im proximalen Teil der Aorta bilden und nach der Initial-OP meist im distalen Teil fortschreiten. Wenn bei der Initialoperation schon eine Dissektion vorlag, konnten wir eine signifikant höhere Folgeoperationsrate feststellen als bei alleinigem Aneurysma.

Wir schließen uns der Meinung vieler Publikationen [9,13,27,33,38,39,42,72,79,80,81] an, dass auch nach primärem Aortenwurzelersatz regelmäßige Kontrollen der gesamten Aorta mittels Spiral-CT oder MRT unabdingbar sind.

Im Vergleich der aortenklappenerhaltenden Techniken deuten unsere Ergebnisse an, dass nach einer Yacoub-OP eher größere Aortenwurzeldiameter zu erwarten sind als nach einer David-OP, was bei konsekutiver Aortenklappeninsuffizienz auf eine vermehrte Notwendigkeit von Reoperationen hinweisen könnte.

4.4 Klinische und echokardiographische Ergebnisse der Nachuntersuchung

Belastbarkeit

Die meisten unserer Patienten waren präoperativ aufgrund ihrer körperlichen Belastbarkeit dem NYHA-Stadium I zuzuordnen, 20% befanden sich in den Stadien III und IV. Auch Birks verzeichnete in ihrer Studie präoperativ einen großen Anteil von Patienten mit uneingeschränkter körperlicher Belastbarkeit, es gehörten jedoch mit 45,1% deutlich mehr Patienten als bei uns den Stadien III und IV an [9].

Bei der Nachuntersuchung ist bei uns kein Patient mehr im Stadium III oder IV zu finden. Es gilt jedoch zu beachten, dass sich nicht alle Patienten verbessert haben, 7 Patienten haben sich auch verschlechtert, allerdings nur von NYHA-Stadium I auf II.

Auch bei Birks zeigt sich postoperativ eine deutliche Verbesserung mit nur noch 2,9% im Stadium III und keinem Patienten mehr im Stadium IV [9].

Bezüglich der Berufstätigkeit findet sich in unserem Patientenkollektiv ein Rückgang der Vollzeitbeschäftigten zugunsten der Teilzeitbeschäftigten, was ein Hinweis auf die große Belastung einer solchen Operation sein könnte. Hervorzuheben ist jedoch, dass vier Patienten im Zeitraum nach der Operation eine Vollzeitbeschäftigung neu aufnehmen konnten.

Medikamentenanamnese

Die Anzahl unserer mit β -Blockern therapierten Patienten ist von präoperativ 47,5% auf aktuell 86,1% signifikant gestiegen. Hier zeigt sich die in den letzten Jahren wachsende Kenntnis und Umsetzung von Therapie- und Präventionsmöglichkeiten der Komplikationen des Marfan-Syndroms.

Shores beschrieb eine verminderte Rate von aortalen Komplikationen [98] und Salim et al. verzeichneten eine signifikant geringere jährliche Zunahme der Aortendiameter unter β -Blocker-Gabe [94]. Die maximale Zunahme des Aortendimeters stellte diese Forschergruppe bei Kindern und Jugendlichen mit Marfan-Syndrom zwischen dem 6. und 14. Lebensjahr fest. Bei Behandlung zu einem früheren Zeitpunkt konnte die Wachstumsrate des Aortendimeters in größerem Ausmaß vermindert werden, so dass sie einen frühestmöglichen Beginn einer β -Blocker-Therapie empfehlen [94]. Resultate von Birks zeigen eine Verbesserung der Überlebensraten bei präoperativem oder kurz nach der Operation beginnendem Einsatz von β -Blockern [9].

Finkbohner dagegen konnte keine signifikanten Unterschiede bei der Notwendigkeit von Reoperationen zwischen Patienten mit und ohne β -Blocker-Therapie feststellen [33] und

Legget verzeichnete keine Unterschiede hinsichtlich der Aortendilatation zwischen Patienten, die β -Blocker einnahmen, und denen, die keine β -Blocker erhielten [64].

Neuere Studien an Maus-Modellen des Marfan-Syndroms zeigen eine Überlegenheit des AT1-Antagonisten Losartan gegenüber dem β -Blocker Propranolol in Bezug auf die fortschreitenden Aortenveränderungen [43]. Mit beeindruckenden Daten und Bildern belegte diese Forschergruppe an den Maus-Modellen des Marfan-Syndroms nicht nur die Prävention von Aortenaneurysmen, sondern auch die Normalisierung des Diameters bereits erweiterter Aortenabschnitte. Losartan bewirkt nicht nur eine Blutdrucksenkung, sondern wirkt auch durch TGF- β -Antagonisierung der Fragmentierung der elastischen Fasern in der Aortenwand entgegen und erhält dadurch die normale Aortenwandstruktur bzw. stellt sie wieder her [43].

Bei der Medikamentenanamnese unserer Patienten zeigt sich, dass zum Zeitpunkt von Operation und Nachuntersuchung diese Erkenntnisse noch nicht vorlagen. Lediglich ein Patient wurde zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mit einem AT1-Antagonisten behandelt. Dies dürfte sich in naher Zukunft deutlich ändern, wenn die aktuell in den USA laufende Studie bei Patienten mit Marfan-Syndrom [108] die hoffnungsvollen Ergebnisse der Maus-Modelle bestätigen kann und die Losartan-Therapie Einzug in die klinische Praxis erhalten wird.

Linksventrikuläre Funktion

In der Literatur werden nach der aortenklappenerhaltenden Technik von Yacoub sowohl eine postoperative Reduktion der linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Diameter [9,107] als auch eine Verbesserung der Verkürzungsfraktion [9] beschrieben. Unsere echokardiographischen Ergebnisse zeigen einen signifikant größeren linken Vorhof bei der Nachuntersuchung sowie im Sinne einer linksventrikulären Funktionsverbesserung eine signifikante Verminderung des linksventrikulären enddiastolischen Diameters. Tendenziell konnten wir bei der aktuellen Nachuntersuchung ein größeres Schlagvolumen und eine höhere Ejektionsfraktion im Vergleich zu den präoperativen Befunden feststellen.

Herzklappenfunktionen

Es ist hervorzuheben, dass bei uns die Anzahl der Patienten ohne Aortenklappeninsuffizienz von 3 auf 18 gestiegen ist. Betrachtet man, in wie vielen Fällen eine Aortenklappeninsuffizienz mit einem Aortenwurzelsaneurysma bzw. einer Dissektion assoziiert ist, fällt auf, dass bei höherem Insuffizienzgrad öfter ein Aneurysma vorhanden ist. Diese Feststellung wurde in der Literatur bestätigt, indem nachgewiesen wurde, dass mit einem Aorta ascendens-Aneurysma häufig eine AI einhergeht, da die AI eine Folge

der Dilatation ist [73], und dass der Grad der AI linear vom Aortendurchmesser abhängt [103]. Alle unsere Patienten mit einer AI II. oder III. Grades zeigten gleichzeitig ein Aortenwurzel- bzw. Aorta ascendens-Aneurysma. Bei den Dissektionen war der Zusammenhang dagegen nicht so deutlich zu sehen.

Sieben Patienten zeigten präoperativ eine Mitralklappeninsuffizienz III. oder IV. Grades. Hier wurde in 3 Fällen ein Mitralklappenersatz und in 4 Fällen eine Mitralklappenrekonstruktion durchgeführt. Bei der Nachuntersuchung war bei keinem dieser Patienten mehr eine Mitralklappeninsuffizienz festzustellen. Bei unseren Patienten mit MI lag bei einem höheren Insuffizienzgrad anteilig vermehrt ein Mitralklappenprolaps vor. Dies untermauert Ergebnisse aus der Literatur, die zeigen, dass ein Mitralklappenprolaps im Rahmen des Marfan-Syndroms häufiger und schneller zu einer Mitralklappeninsuffizienz führt [14,86] als in der übrigen Bevölkerung, in der ein Mitralklappenprolaps meist asymptomatisch vorkommt.

Zusammenfassend hat sich die Belastbarkeit unserer Patienten, gemessen am NYHA-Stadium, nach der Operation deutlich gesteigert. Auch echokardiographisch konnte eine deutliche Verbesserung der Herzklappenfunktionen dargestellt werden, besonders zu beachten ist, dass ein großer Teil der Patienten bei der Nachuntersuchung keine Aortenklappeninsuffizienz mehr aufwies.

Neben der chirurgischen Therapie nimmt die medikamentöse Einstellung der Patienten mit Marfan-Syndrom eine wichtige Rolle ein. Die beschriebenen neuen Therapieansätze mit AT1-Antagonisten sind ein hoffnungsvoller Ausblick auf eventuelle konservative Möglichkeiten in der Behandlung des Marfan-Syndroms. Es bleibt jedoch abzuwarten, inwieweit die Ergebnisse der Studie an Tieren in der aktuellen Studie am Menschen bestätigt werden können.

4.5 Vergleich unterschiedlicher Operationstechniken zur Aortenwurzelrekonstruktion

Literaturüberblick

Ohne operative Therapie begrenzen Komplikationen wie Aortenaneurysma, Aortendissektion oder sogar Aortenruptur die durchschnittliche Lebenserwartung von Patienten mit Marfan-Syndrom auf etwa 32 Jahre [76].

Der häufigste Manifestationsort für diese Komplikationen ist zunächst die Aortenwurzel [1,13,33,72,79].

Seit 1968 konnte eine wesentliche Steigerung der Lebenserwartung durch die Operationstechnik nach Bentall [7] erreicht werden, bei der mittels eines Composite-Grafts die Aortenwurzel und die Aortenklappe zusammen ersetzt werden. Der Erfolg dieser Operation mit geringer perioperativer Mortalität, geringen Komplikationen und dauerhafter Beseitigung einer Aortenklappeninsuffizienz wurde in der Literatur zweifelsfrei bestätigt [27,38,55,58,61]. Die Operationstechnik entwickelte sich zum Goldstandard bei der chirurgischen Behandlung von Aortenwurzelaneurysmen.

Gott beschreibt in einer bemerkenswerten Publikation die Ergebnisse von 675 Patienten mit Marfan-Syndrom, die zwischen 1986 und 1996 einen Aortenwurzelersatz in zehn verschiedenen chirurgischen Zentren erhalten hatten [38]. 89% dieser Patienten erhielten eine Operation nach Bentall. Die Forschergruppe um Gott belegte die gute Durchführbarkeit von elektiven Operationen der Aortenwurzel. Da ein großer Teil der Patienten, die eine Dissektion Typ A aufwiesen, ein Aneurysma von 65 mm oder weniger zeigten, empfahlen sie zur Prävention von Dissektionen, einen prophylaktischen Ersatz bei aneurysmatisch erweiterter Aorta ab 55 mm vorzunehmen, unabhängig vom Vorhandensein von Symptomen [38]. Die Hauptursachen für vermindertes Langzeit-Überleben stellten in der genannten Studie Arrhythmien und Dissektionen oder Rupturen der verbleibenden Aorta dar. Als einziger Risikofaktor für Spät-Mortalität erwies sich ein präoperatives NYHA-Stadium IV. Thromboembolien bildeten die meisten Spätkomplikationen. Die Freiheit von Thromboembolien lag nach 5 Jahren bei 97%, nach 10 Jahren bei 94% und nach 20 Jahren bei 90%.

Ein wesentlicher Nachteil der OP-Technik nach Bentall besteht jedoch in der notwendigen lebenslangen Antikoagulation aufgrund der integrierten mechanischen Prothese. Besonders aufgrund des normalerweise jungen Alters der Patienten mit Marfan-Syndrom und wegen der Blutungsneigung als eine der Nebenwirkungen von Antikoagulantien sucht man Operationstechniken, die diese Notwendigkeit umgehen. Außerdem ist eine

Behandlung mit Antikoagulantien bei Patienten mit Marfan-Syndrom nachteilig, wenn man die ständige Gefahr einer Aortendissektion und die eventuell kurzfristige Notwendigkeit einer Operation eines weiter distal gelegenen Aortenabschnitts oder auch eventuelle orthopädische Operationen bedenkt [72,107]. Weitere Nachteile einer künstlichen Herzklappe bestehen in fehlendem Regenerations- und Wachstumspotential, erhöhter Gefahr thromboembolischer Komplikationen, eingeschränkter Hämodynamik, dem möglichen Auftreten paravalvulärer Lecks und einer eventuellen psychischen Belastung der Patienten durch Prothesengeräusche [30].

T. David und M. Yacoub trugen diesen Problemen Rechnung, indem sie Anfang der 90er Jahre Operationstechniken entwickelten, bei denen die patienteneigene Aortenklappe erhalten wird.

T. David veröffentlichte 1992 Ergebnisse von Operationen, bei denen er die Aortenklappe rekonstruiert hatte und diese dann in eine Aortenprothese implantierte [18]. M. Yacoub stellte 1993 eine Aortenklappenrekonstruktion mit Modellierung der Aortenwurzel vor, bei der die Sinus valsalvae durch eine passend zugeschnittene Aortenprothese nachgebildet werden [95]. Da bei beiden Techniken die native Aortenklappe erhalten bleibt, ist keine Antikoagulation nötig.

Trotz dieses großen Vorteils sind einige Chirurgen zurückhaltend bezüglich der aortenklappenerhaltenden OP-Techniken geblieben, insbesondere bei Patienten mit Marfan-Syndrom. Der Grund dafür liegt darin, dass in den Aortenklappensegeln, ebenso wie in vielen anderen Geweben des Körpers, das defekte Fibrillin vorhanden ist [34] und somit ein Fortschreiten der Gewebedegeneration in den nativen Klappensegeln vermutet wird.

Demgegenüber stehen allerdings Ergebnisse von Fuzellier, die zeigen, dass bei Mitralklappenrekonstruktionen trotz vorhandener Gewebeabnormalität stabile Resultate erzielt werden konnten und von dieser Seite keine Gefahr zu befürchten ist [36]. Gott geht davon aus, dass somit auch die Aortenklappen trotz histologischer Abnormalität funktionell intakt sind [Gott in einem Kommentar zu [36]]. Auch Birks beschreibt, dass eine Gefahr für Patienten mit Marfan-Syndrom von progredienten pathologischen Ereignissen der Aorta selber und nicht von der Aortenklappe ausgeht [9]. Es ist jedoch darauf zu achten, dass durch andauernde Insuffizienz [9] und progrediente Aortendilatation auf mehr als 60 mm eine vermehrte mechanische Belastung auf die Aortenklappensegel ausgeübt wird, die zu sekundärer Retraktion, einer Ausdünnung und Verlängerung bis hin zu Fenestrierungen der Segel führen kann [100]. In diesen Fällen muss von einer Rekonstruktion der Aortenklappe abgesehen werden.

Grande-Allen hat die die Klappensegel beanspruchenden Vorgänge an einem marfanspezifischen Modell bestätigt und gezeigt, dass mit progredienter Dilatation die Koadaptation der Segel vermindert wird [41]. Aufgrund der erläuterten Erkenntnisse wird in der Literatur eine möglichst frühzeitige Operation empfohlen [9,20,100], zu einem Zeitpunkt, an dem die Aortenklappensegel noch nicht in ihrer Funktion geschädigt und somit noch rekonstruierbar sind. Leyh et al. berichteten dagegen in ihrer Studie, dass sie keine Unterschiede in Bezug auf die Langzeitklappenfunktion zwischen Patienten mit stark dilatierten und weniger dilatierten Aortenwurzeln feststellen konnten [66].

Nach beiden aortenklappenerhaltenden Operationsverfahren konnten in der Literatur exzellente Ergebnisse gezeigt werden. Es stellt sich nun die Frage, welche Technik, die von David oder die von Yacoub, bevorzugt bei Patienten mit Marfan-Syndrom angewandt werden sollte.

Bei der Operation nach David besteht die Unzulänglichkeit, dass die physiologisch weiten Sinus valsalvae, welche eine normale Segelbewegung gewährleisten, exziiert und durch eine starre, zylindrische Aortenprothese ersetzt werden.

Leyh und seine Forschergruppe stellten die Hypothese auf, dass der Typ der Operationstechnik die Aortenklappenbewegungen und die Klappenfunktion beeinflussen kann [65]. Er beschrieb, dass die Klappenbewegung in 3 Phasen eingeteilt werden kann. Zuerst findet eine schnelle Öffnung, dann eine langsame systolische Schließbewegung und als letztes eine schnelle Schließung statt. Es zeigte sich, dass die Klappenöffnungs- und Schließungscharakteristika bei Patienten nach einer Yacoub-OP ähnlich denen der nicht operierten Kontrollgruppe waren. Bei den Patienten nach einer David-OP wurden echokardiographisch eine schnellere Öffnung, eine kürzere Zeit der maximalen Öffnung, eine größere Klappenverlagerung und eine Verlängerung der schnellen Schließung beobachtet. Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, dass nach einer David-OP in der Systole jeweils mindestens ein Segel der Aortenklappe mit der Aortenwand in Kontakt stand, was ein Hinweis auf eine erhöhte mechanische Beanspruchung für die Klappensegel sein könnte [65]. Auch Grande-Allen zeigte, dass Techniken, die eine Formation von neuen Sinus erlauben, einen geringeren Stress für die Klappensegel bedeuten [40]. Kallenbach konnte in seiner Studie allerdings weder direkt postoperativ noch nach einem Jahr Beobachtung eine Segeldegeneration oder einen Segelkontakt feststellen [55].

Weiter untersuchten Leyh et al. die zyklischen Radiusänderungen und den Elastizitätsmodulus der Aortenwurzel als Parameter der Aortenwurzeldistensibilität [65]. Bei den nach David operierten Patienten fanden sie eine signifikant verminderte Distensibilität, während die Patienten, die nach Yacoub operiert worden waren, auch hier

wieder ähnliche Ergebnisse wie die Kontrollgruppe zeigten. Diese beschriebenen Ähnlichkeiten zwischen Patienten mit einer Yacoub-Operation und der Kontrollgruppe lassen die Autoren auf eine möglicherweise verminderte Belastung der Aortenklappe nach einer Yacoub-OP im Gegensatz zu einer David-OP schließen [65].

Dem Vorteil der erhaltenen Funktion der Sinus valsalvae bei der Yacoub-Technik muss jedoch entgegengesetzt werden, dass bei diesem Verfahren der Anulus nicht fixiert wird und er somit von einer möglichen Dilatation mit resultierender Aortenklappeninsuffizienz auch nach der Operation betroffen sein kann [73].

Operationsdaten

Bei Vergleichen zwischen den Verfahren von David und Bentall wurden in der Literatur bei dem Reimplantationsverfahren nach David signifikant längere Aortenabklemmzeiten und Bypasszeiten gemessen [55,57], die jedoch keinen Einfluss auf die Mortalität hatten [55]. Bei uns zeigte sich die Operationsdauer bei der Technik nach Yacoub signifikant länger als die der David-OP. Die übrigen Operationszeiten im Vergleich der Bentall-, David- und Yacoub-Verfahren ergaben keine statistisch relevanten Unterschiede.

Hervorzuheben ist jedoch, dass sich im direkten Vergleich der beiden aortenklappenerhaltenden Techniken tendenziell eine längere Bypasszeit, ein längerer Kreislaufstillstand, mehr notwendige Fremdblutgaben sowie eine längere intensivmedizinische Betreuung und Beatmungsdauer für die Yacoub-OP zeigten.

Mortalität

Die in der Literatur beschriebenen Überlebensraten sind nach beiden aortenklappenerhaltenden OP-Techniken exzellent, und die Komplikationen sind gering. Nach der Yacoub-Technik lebten in der Studie von Birks nach 5 Jahren noch 87,3% und nach 10 Jahren noch 84,3% der Patienten [9]. Bei der David-Technik konnte Tambeur sogar ein 5-Jahres-Überleben von 100% verzeichnen [100], und in der Studie von de Oliveira lebten nach 5 und nach 10 Jahren jeweils noch 96% der Patienten [25]. Damit konnten für Patienten nach einer David-OP sogar Ergebnisse mit geringerer klappenassoziierter Morbidität und Mortalität erzielt werden als nach einer Bentall-OP [25]. Allerdings basieren diese Resultate auf einer relativ kleinen Fallzahl, so dass sie in weiteren Studien verifiziert werden müssten.

Auch unsere Ergebnisse bezüglich des Überlebens untermauern die hervorragenden Resultate anderer Publikationen. Alle Patienten (100%), die nach Bentall, David oder Yacoub operiert worden waren, lebten zum Nachuntersuchungszeitpunkt. Dieser lag durchschnittlich $3,3 \pm 1,9$ Jahre postoperativ.

Frühkomplikationen

Im Vergleich der Rate der Frühkomplikationen nach den drei unterschiedlichen Operationsverfahren ließen sich bei uns keine signifikanten Unterschiede feststellen. Auffällig ist, dass nach der Bentall-OP prozentual am meisten Infekte, neurologische Komplikationen, Katecholaminpflichtigkeit und Re-Interventionen auftraten. Insgesamt mussten nach den Aortenwurzeloperationen in 28,6% der Fälle Re-Interventionen durchgeführt werden, was sich deutlich von Angaben in der Literatur mit 8,6% [25], 8,4% [57] und 6,8% [56] unterscheidet. Hier ist zu bedenken, dass Kallenbach et al. sich nicht nur auf Patienten mit Marfan-Syndrom beziehen.

Im direkten Vergleich zwischen den Techniken von David und Yacoub lässt sich darstellen, dass in unserem Patientenkollektiv die Frühkomplikationen nach den Yacoub-Operationen tendenziell stärker ausgeprägt waren. Dabei muss jedoch angemerkt werden, dass bei den Yacoub-Operationen mehr Begleiteingriffe wie MKR, MKE, TKR und ACVB während der Operation vorgenommen wurden und dass 15,4% der Yacoub-Operationen Notfalleingriffe darstellten, während das auf die David-Operationen in keinem Fall zutraf. Die beschriebenen Faktoren könnten einen Einfluss auf den postoperativen Verlauf in Form von eher höheren Komplikationsraten ausüben.

Der Bedarf an Re-Interventionen war bei uns nach den Bentall-Operationen tendenziell höher als nach den aortenklappenerhaltenden Techniken und war nach David- und Yacoub-Operationen sehr ähnlich, während in Literaturangaben nach einer Yacoub-OP mit 18% [9] sechsmal mehr Re-Interventionen wegen einer Blutung nötig waren als nach einer David-OP mit 3% [25].

Spätkomplikationen

Bei den Spätkomplikationen zeigten sich in unserer Untersuchung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei verglichenen Operationsverfahren. Besondere Bedeutung hat die Tatsache, dass es bei keinem Patienten der drei Gruppen zu neurologischen Spätkomplikationen kam. De Oliveira verzeichnete in seiner Studie nach klappenerhaltenden Aortenwurzeloperationen ebenfalls keine neurologischen Spätkomplikationen, nach Verfahren mit Aortenklappenersatz kam es jedoch in 4,5% der Fälle zu spät aufgetretenen Schlaganfällen [25].

Insgesamt zeigen bei uns beide aortenklappenerhaltenden Operationstechniken eher geringere Komplikationsraten als die Bentall-Technik. Dieses Ergebnis wird in verschiedenen Veröffentlichungen bestätigt und lässt viele Autoren die aortenklappenerhaltenden Techniken als erste Wahl bevorzugen [25,55,57,100]. Im Vergleich zwischen David- und Yacoub-Operationen waren bei uns auch bezüglich der

Spätkomplikationen tendenziell höhere Raten nach den Yacoub-Operationen zu verzeichnen und zwar in Form von Herzrhythmusstörungen und Blutungen.

Re- und Folgeoperationen

Nach David-Operationen war bei de Oliveira in keinem Fall eine Reoperation nötig [25], während Birks bei 17% der Patienten nach Yacoub-Operationen Reoperationen beschreibt [9]. Das ist den Ergebnissen unserer Studie ähnlich, in der nach den David-Operationen ebenfalls keine Reoperation erforderlich war, während $n=2$ (16,7%) der Patienten nach Yacoub-Operationen eine Reoperation benötigten, allerdings war der Unterschied zwischen den beiden Operationstechniken nicht statistisch signifikant. Beide Patienten hatten eine höchstgradige Aortenklappeninsuffizienz entwickelt, was auf eine verminderte Stabilität der Aortenklappenfunktion nach Yacoub-Operationen hinweisen kann, und sie erhielten nun eine Operation nach Bentall.

Weiterhin haben wir die Notwendigkeit von Folgeoperationen untersucht. Hier benötigten 18,2% der Patienten nach David-OP und 33,3% der Patienten nach Yacoub-OP Folgeoperationen, was jedoch ebenfalls keine statistische Signifikanz ergab.

Bei den Folgeoperationen nach David-Operationen handelte es sich um die Versorgung von in der Aorta descendens gelegenen, schon bei der Primär-OP bekannten Aneurysmen, mittels Rohrprothese.

Bei den Folgeoperationen nach Yacoub-Operationen erhielt ein Patient zunächst eine Rohrprothese bei einem Aneurysma der abdominalen Aorta descendens und später ein protheto-biiliakales Interponat.

Bei zwei anderen Patienten wurde ein Aneurysma der thorakalen Aorta descendens durch eine Rohrprothese versorgt, wobei einer von diesen später auch noch einen Ersatz der abdominalen Aorta ascendens erhielt.

Bei einem weiteren Patienten wurde eine Dissektion Typ B durch einen endovasalen Graft-Stent versorgt und später ein Ersatz der abdominalen Aorta descendens mit einer Rohrprothese durchgeführt.

Hervorzuheben ist, dass nach den Bentall-Operationen weder Re- noch Folgeoperationen stattfanden, wobei zu bedenken ist, dass diese Patientengruppe sehr klein war.

Unsere Ergebnisse bezüglich der Rate der Re- und Folgeoperationen zeigen zwar keine statistische Signifikanz, könnten aber als Hinweis auf stabilere Aortenklappenverhältnisse nach Bentall- und David-Operationen gegenüber den Yacoub-Operationen gewertet werden.

Belastbarkeit

Es zeigt sich in unserer Studie, dass sich die körperliche Belastbarkeit, gemessen am durchschnittlichen NYHA-Stadium, in der Gruppe der Patienten mit Bentall-OP im Vergleich zum präoperativen Zustand nicht veränderte, während Kallenbach eine signifikante Verbesserung von $2,4 \pm 0,6$ auf $1,5 \pm 0,6$ ein Jahr nach Bentall-OP verzeichnen konnte [55]. In unserem Patientenkollektiv zeigten sich sowohl nach der David-OP als auch nach der Yacoub-OP eine Verminderung des NYHA-Stadiums, die jedoch keine statistische Relevanz erreichte. Kallenbach beschreibt in seiner Gruppe der Patienten mit David-OP einen höheren NYHA-Ausgangswert mit $2,6 \pm 0,8$ als bei unseren, nach einem Jahr hat sich dieser Wert signifikant auf $1,3 \pm 0,5$ verbessert [55]. Bei unseren Patienten zeigte sich nach der Yacoub-Technik tendenziell eine geringere Verbesserung des NYHA-Stadiums, was auf die Erlangung einer besseren postoperativen Belastbarkeit für Patienten, die eine David-OP erhalten, hindeuten könnte. Alle unsere Patienten mit einer David-OP befanden sich bei der aktuellen Nachuntersuchung im NYHA-Stadium I, was dem Ergebnis von Forteza et al. entspricht, wobei sich diese Forschergruppe mit durchschnittlich 8 Monaten auf einen kürzeren Beobachtungszeitraum bezieht [35].

Aortenklappeninsuffizienz

In der Literatur zeigte sich im Median nach einem Beobachtungszeitraum von 3 Jahren bei den nach Yacoub operierten Patienten vermehrt ein erneutes Auftreten einer Aortenklappeninsuffizienz (AI) [9], was einen Trend zu dem mit weniger Aortenklappeninsuffizienzen behafteten Verfahren nach David bewirkte [72].

Nach beiden aortenklappenerhaltenden Techniken vollzog sich bei uns vom postoperativen Zeitpunkt bis zur Nachuntersuchung ein leichter Wiederanstieg der AI, nach den Yacoub-Operationen tendenziell mehr als nach den David-Operationen, während nach der Bentall-Technik konstant keine AI mehr vorhanden war. Insbesondere nach der Yacoub-Operation entwickelte sich in 2 Fällen eine so schwere AI, dass eine Reoperation mittels der Bentall-Technik durchgeführt wurde.

Kallenbach zeigt bei der David-Technik auch eine deutliche Verminderung des Aortenklappeninsuffizienzgrades von präoperativ $2,8 \pm 0,7$ auf postoperativ $0,35 \pm 0,52$ und stellte ebenfalls einen leichten Anstieg auf $0,44 \pm 0,7$ nach einem Jahr fest [55]. Auffällig ist hier ein wesentlich höherer präoperativer Insuffizienzgrad im Vergleich zu unseren Daten. Wichtig zu berücksichtigen ist auch der unterschiedliche Beobachtungszeitraum, welcher mit einem Jahr [55] deutlich kürzer war als bei uns mit $3,3 \pm 1,9$ Jahren. Außerdem beschreibt diese Studie nicht nur Patienten mit Marfan-Syndrom, sondern auch Patienten mit Aortenaneurysmen anderer Genese [55].

Hervorzuheben ist, dass unsere Ergebnisse darauf hindeuten, dass von einer Bentall-Operation eine dauerhafte, komplette Beseitigung der Aortenklappeninsuffizienz zu erwarten ist, während nach den aortenklappenerhaltenden Verfahren ein Rest bzw. ein Wiederanstieg der Insuffizienz nicht ausgeschlossen werden kann.

Darauf haben auch schon andere Autoren hingewiesen [20,55]. Erst Langzeitstudien werden zeigen können, inwiefern die postoperative Aortenklappeninsuffizienz nach aortenklappenerhaltenden Operationen symptomatisch wird bzw. wie stark sie im Zeitverlauf ansteigt und besonders, ob sie sich zum Indikationsgrund für erneute Operationen entwickelt. Kürzlich veröffentlichte längerfristige Ergebnisse deuten zwar auf eine dauerhafte Stabilität der Operationsergebnisse hin [21,56], allerdings handelt es sich hier um Patientenkollektive bei denen nur 38% bzw. 18% der Patienten vom Marfan-Syndrom betroffen waren.

Aortendiameter

Beim Vergleich der präoperativen durchschnittlichen Diameter der Aortenwurzel- und Aorta ascendens- Aneurysmen war der Diameter bei den Patienten, die eine Bentall-Operation erhielten, präoperativ signifikant größer als bei denen, die nach Yacoub operiert wurden. Die Patienten, die nach David operiert wurden, zeigten präoperativ tendenziell ähnliche Werte wie die mit einer Yacoub-Operation. Diese Ergebnisse zeigen, wie zu erwarten, dass bei eher niedrigeren Aneurysmadiametern aortenklappenerhaltende Techniken zur Anwendung kamen, während bei den Patienten mit Diametern eher über dem empfohlenen Grenzwert für aortenklappenerhaltende Operationen der Aortenklappenersatz nach der Technik von Bentall eingesetzt wurde.

Die bei unserer Nachuntersuchung erhobenen Aortenwurzeldiameter der nach David und nach Yacoub operierten Patienten zeigten sich zwar stabil im Normbereich ohne statistisch signifikanten Unterschied, hervorzuheben ist jedoch, dass bei der sehr kleinen Fallzahl die Patienten nach Yacoub-Operationen tendenziell größere Aortendiameter, insbesondere im Bereich der Sinus valsalvae, aufwiesen, was möglicherweise eine erneute progrediente Dilatation mit konsekutiver Aortenklappeninsuffizienz begünstigen kann. Auch De Oliveira verglich Patienten nach David- und nach Yacoub-OP und zeigte nach der Reimplantationstechnik von David echokardiographisch stabile Diameter, während die Diameter nach der Yacoub-OP mit Ausnahme des sinutubulären Übergangs progredient waren [25]. Tambeur beschreibt ebenso stabilere Funktionen der Aortenklappe nach der Reimplantationstechnik von David [100].

Unsere bei der Nachuntersuchung gemessenen Diameter von der distalen Aorta zeigten keine pathologischen Werte und im Vergleich zwischen David- und Yacoub-OP keine signifikante Differenz.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse eher geringere Komplikationsraten bei den aortenklappenerhaltenden Operationsverfahren als bei der Bentall-Operation. Allerdings lässt sich nach der Bentall-Technik eine dauerhafte Beseitigung der Aortenklappeninsuffizienz erzielen, was bei den Techniken nach David und Yacoub noch nicht endgültig geklärt werden kann. In Langzeitstudien müsste untersucht werden, welche Auswirkungen ein geringer Wiederanstieg der AI mit sich bringt und inwiefern sich dieser progredient entwickelt. Nach unserer relativ kurzen Nachuntersuchungszeit lässt sich noch keine abschließende Aussage darüber machen. Die guten Werte des aktuellen NYHA-Stadiums für beide aortenklappenerhaltenden Techniken deuten jedoch darauf hin, dass ein geringer Wiederanstieg der AI nicht zu einer Einschränkung der Belastbarkeit führt.

Beim separaten Vergleich zwischen den aortenklappenerhaltenden Operationen zeigen die klinischen Ergebnisse tendenziell einen Vorteil der Technik von David gegenüber der von Yacoub. Doch auch hier lassen sich allgemeine Schlussfolgerungen erst nach Durchführung von Langzeitstudien machen, insbesondere unter dem Aspekt, ob durch Entfernung der Sinus valsalvae eine Schädigung der Aortenklappe zu erwarten ist. Nach bisherigem Kenntnisstand geben uns unsere Ergebnisse beim Vergleich zwischen David- und Yacoub-OP, besonders bezüglich der Komplikationen und der wiederaufgetretenen Aortenklappeninsuffizienz, Anlass zur Favorisierung der David-Operation.

5. Limitationen

Es müssen einige Limitationen dieser Arbeit angemerkt werden.

Zunächst handelt es sich nur um eine kleine Patientengruppe, so dass es nicht zulässig ist, allgemeine Aussagen und Schlüsse aus den beschriebenen Resultaten zu ziehen. Die Ergebnisse verstehen sich als Deskription des Verlaufes nach aortalen Eingriffen und sollen Hinweise auf Vorteile und Nachteile verschiedener Operationsverfahren geben.

Wir haben nur Patienten mit Marfan-Syndrom untersucht; eine Vergleichsgruppe mit Patienten mit Aortenaneurysmen und -dissektionen, die jedoch nicht auf der Basis eines Marfan-Syndroms beruhen, wäre wünschenswert.

Die präoperativen und früh postoperativen Echokardiographien wurden von verschiedenen Untersuchern durchgeführt, was die Vergleichbarkeit der Messwerte einschränken kann. Die Echokardiographien der Nachuntersuchung wurden aber, sofern sie nicht von einem niedergelassenen Kollegen geschickt wurden, immer von derselben Untersucherin vorgenommen. Erstrebenswert wäre eine Studiendurchführung, bei der alle Echokardiographien von demselben Untersucher gemacht würden, um Messfehler zu minimieren. Dies gestaltet sich im klinischen Alltag jedoch verständlicherweise schwierig, insbesondere wenn es sich um Echokardiographien vor einer Notfall-Operationen handelt.

6. Zusammenfassung

Das Marfan-Syndrom, zum ersten Mal 1896 von Antoine Bernard-Jean Marfan in Paris beschrieben, ist eine autosomal-dominant vererbte Bindegewebserkrankung, die nach neueren Schätzungen mit einer Prävalenz von 1:3000 bis 1:5000 auftritt. Dem klassischen Marfan-Syndrom liegt eine Mutation im Fibrillin-1-Gen des Chromosoms 15q21 zugrunde, welche eine pathologisch veränderte Struktur elastischer Fasern in verschiedenen Organsystemen des Körpers zur Folge hat. Betroffen sein können, interindividuell verschieden, das Herz-Kreislauf-System, das Skelett, die Augen, die Haut bzw. das Integument, die Dura und die Lungen. Ohne adäquate Behandlung liegt die Lebenserwartung der Patienten mit Marfan-Syndrom aufgrund von Aortenaneurysmen, Aortendissektionen und Aortenrupturen bei 32 Jahren, was die Wichtigkeit der Etablierung neuer Behandlungsmethoden erklärt. Kausal lässt sich das Marfan-Syndrom bis heute nicht behandeln, so dass eine an die Erkrankung angepasste Lebensweise sowie operative Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Komplikationen höchste Priorität haben. In der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, werden die in jüngerer Zeit von David und Yacoub entwickelten aortenklappenerhaltenden Operationsverfahren zum Ersatz der Aortenwurzel durchgeführt. Sie stellen eine Alternative zu der von Bentall entwickelten Technik dar, welche einen Aortenklappenersatz beinhaltet und den Nachteil einer lebenslang notwendigen Antikoagulation mit sich bringt. Ob die Verfahren nach David und Yacoub jedoch auf Dauer ebenso gute Ergebnisse zeigen wie die Bentall-Operation, beschäftigt die Wissenschaft intensiv.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die mittelfristigen Ergebnisse und den Verlauf durchschnittlich $3,3 \pm 1,9$ Jahre nach kardiovaskulären Operationen, welche in der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, bei 40 Patienten mit einem nach der Genter Nosologie gesicherten Marfan-Syndrom durchgeführt wurden. Die Repräsentativität unseres Patientenkollektivs konnte durch Vergleiche mit anderen Studien bezüglich der Organmanifestationen des Marfan-Syndroms dargestellt werden.

Unsere Resultate bestätigen die gute Durchführbarkeit von aortenklappenerhaltenden Operationsverfahren bei Patienten mit Marfan-Syndrom. Wir konnten sogar geringere Komplikationsraten für diese Techniken als nach einer Bentall-Operation zeigen, sind uns aber bewusst, dass bezüglich einer wieder ansteigenden Aortenklappeninsuffizienz nach David- und Yacoub-Operation eine endgültige Empfehlung noch nicht ausgesprochen werden kann.

Noch sind keine Langzeitstudien vorhanden, die den Vorteil der einen aortenklappenerhaltenden Operationstechnik gegenüber der anderen zweifelsfrei beweisen konnten. In unseren Vergleichen zwischen diesen beiden Techniken konnten wir allerdings eher bessere Ergebnisse bezüglich der Komplikationsrate und Notwendigkeit von Folgeoperationen für die David-Operation als für die Yacoub-Operation zeigen, doch es bleibt abzuwarten, ob das Entfernen der Sinus valsalvae langfristig ohne negative Folgen bleibt.

Unsere Ergebnisse untermauern die charakteristische Progredienz der Aortenpathologika beim Marfan-Syndrom, meist zunächst in der Wurzel beginnend und sich dann weiter nach distal ausbreitend, so dass die Aorta in vielen Fällen segmentweise in Folgeoperationen komplett ersetzt werden muss.

Weiterhin zeigten Notfall-Operationen, zu denen meist eine Dissektion führt, größere Komplikationsraten sowie signifikante Unterschiede bei der Notwendigkeit von Re- und Folgeoperationen gegenüber elektiven bzw. dringlichen Operationen, was in der Literatur beschriebene Resultate bestätigt. Aus diesen Gründen empfehlen wir dringend, engmaschige Kontrollen der Aortendiameter mittels Spiral-Computertomographie oder Magnetresonanztomographie, um frühzeitig Progredienzen durch elektive, risikoarme Operationen therapieren zu können.

Nach hoffnungsvoller Erfahrung mit Maus-Modellen des Marfan-Syndroms bleibt abzuwarten, inwieweit eine medikamentöse Therapie mit AT1-Antagonisten in Zukunft bei Patienten mit Marfan-Syndrom an Stellenwert gewinnt und eventuell sogar Operationen verhindern bzw. hinauszögern kann.

7. Literaturverzeichnis

- 1) Adams JN, Brooks M, Redpath TW, Smith FW, Dean J, Gray J, Walton S, Trent RJ: Aortic distensibility and stiffness index measured by magnetic resonance imaging in patients with Marfan's syndrome. *Br Heart J* 1995;73:265-269
- 2) Anagnostopoulos CE, Prabhakar MJS, Kittle CF: Aortic dissections and dissecting aneurysms. *Am J Cardiol* 1972;30:263-273
- 3) Baumgartner D, Baumgartner C, Mátyás G, Steinmann B, Löffler-Ragg J, Schermer E, Schweigmann U, Baldissera I, Frischhut B, Hess J, Hammerer I: Diagnostic power of aortic elastic properties in young patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:730-739
- 4) Baumhoer D, Steinbrück I, Götz W: Histologie mit Schemazeichnungen. 1. Aufl., Urban & Fischer, München/ Jena, 2000
- 5) Baer RW, Taussig HB, Oppenheimer EH: Congenital aneurysmal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1943;72:309-331
- 6) Beighton P, De Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, McKusick VA, Opitz JM, Pope FM, Pyeritz RE, Rimoin DL, Sillence D, Spranger JW, Thompson E, Tsipouras P, Viljoen D, Winship I, Young I: International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988;29:581-594
- 7) Bentall H, De Bono A: A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 1968;23:338-339
- 8) Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, Melton LJ, Van Peenen HJ, Cherry KJ, Joyce JW, Lie JT: Thoracic aortic aneurysms: A population-based study. *Surgery* 1982;92(6):1103-1108
- 9) Birks EJ, Webb C, Child A, Radley-Smith R, Yacoub MH: Early and Long-Term Results of a Valve-Sparing Operation for Marfan Syndrome. *Circulation* 1999;100(II):29-35

- 10) Böhmeke T, Weber K: Checkliste Echokardiographie. 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart/ New York, 1995
- 11) Börger F: Über 2 Fälle von Arachnodaktylie. Zschr Kinderheilk 1914;12:161-184
- 12) Byers PH: Determination of the molecular basis of Marfan syndrome: a growth industry. J Clin Invest 2004;114:161-163
- 13) Carrel T, Beyeler L, Schnyder A, Zurmühle P, Berdat P, Schmidli J, Eckstein FS: Reoperations and late adverse outcome in Marfan patients following cardiovascular surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2004;25(5):671-675
- 14) Carrel T, Schnyder A, Zurmühle P, Mátyás G, Velasco R, Körner F, Ammann K, Kujawski T, Steinmann B: Das Marfan-Syndrom. Schweiz Med Forum 2003;46:1096-1106
- 15) Cohen PR, Schneidermann P: Clinical Manifestations of the Marfan Syndrome. Int J Dermatol 1989;28:291-299
- 16) Cohn RD, van Erp C, Habashi JP, Soleimani AA, Klein EC, Lisi MT, Gamradt M, ap Rhys CM, Holm TM, Loeys BL, Ramirez F, Judge DP, Ward CW, Dietz HC: Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF- β -induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. Nat Med 2007;13(2):204-210
- 17) Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB, Wuerflein RD, Shumway NE: Management of acute aortic dissections. Ann Thorac Surg 1970;10(3):237-247
- 18) David TE, Feindel CM: An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:617-622
- 19) David TE: When, Why, and How Should the Native Aortic Valve Be Preserved in Patients With Annuloaortic Ectasia or Marfan Syndrome? Sem Thorac Cardiovasc Surg 1993;5:93-96
- 20) David TE, Armstrong S, Ivanov J, Feindel CM, Omran A, Webb G: Results of aortic valve-sparing operations. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122:39-46

- 21) David TE, Feindel CM, Webb GD, Colman JM, Armstrong S, Maganti M: Aortic Valve Preservation in Patients With Aortic Root Aneurysm: Results of the Reimplantation Technique. *Ann Thorac Surg* 2007;83(2):732-735
- 22) Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, Elefteriades JA: Yearly Rupture or Dissection Rates for Thoracic Aortic Aneurysms: Simple Prediction Based on Size. *Ann Thorac Surg* 2002;73:17-28
- 23) Dean JC: Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(7):724-733
- 24) De Bakey ME, McCollum CH, Crawford ES, Morris GC, Howell J, Noon GP, Lawrie G: Dissection and dissecting aneurysms of the aorta: Twenty-year follow-up of five hundred twenty-seven patients treated surgically. *Surgery* 1982;92(6):1118-1134
- 25) De Oliveira NC, David TE, Ivanov J, Armstrong S, Eriksson MJ, Rakowski H, Webb G: Results of surgery for aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:789-796
- 26) De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM, Pyeritz RE: Revised diagnostic criteria for the Marfan Syndrome. *Am J Med Genet* 1996;62(4):417-426
- 27) Detter C, Mair H, Klein HG, Georgescu C, Welz A., Reichart B: Long-term prognosis of surgically-treated aortic aneurysms and dissections in patients with and without Marfan syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:416-423
- 28) Dietz HC, Pyeritz RE, Hall BD, Cadle RG, Hamosh A, Schwartz J, Meyers DA, Francomano CA: The Marfan Syndrome Locus: Confirmation of Assignment to Chromosome 15 and Identification of Tightly Linked Markers at 15q15-q21.3. *Genomics* 1991a;9:355-361
- 29) Edmunds LH, Clark RE, Cohn LH, Miller DC, Weisel RD: Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:351-353

- 30) Erasmi AW, Stierle U, Bechtel JFM, Schmidtke C, Sievers HH, Kraatz EG: Up to 7 Years' Experience with Valve-Sparing Aortic Root Remodeling / Reimplantation for Acute Type A Dissection. *Ann Thorac Surg* 2003;76(1):99-104

- 31) Etter LE, Glover LP: Arachnodactyly complicated by dislocated lens and death from rupture of dissecting aneurysm of aorta. *JAMA* 1943;123:88-89

- 32) Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A, Biquet C, Gautier E, Callewaert B, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Kiotsekoglou A, Comeglio P, Marziliano N, Dietz HC, Halliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Muti C, Plauchu H, Robinson PN, Adès LC, Biggin A, Benetts B, Brett M, Holman KJ, De Backer J, Coucke P, Francke U, De Paepe A, Jondeau G, Boileau C: Effect of Mutation Type and Location on Clinical Outcome in 1013 Probands with Marfan Syndrome or Related Phenotypes and FBN1 Mutations: An International Study. *Am J Hum Genet* 2007;81(3):454-466

- 33) Finkbohner R, Johnston D, Crawford ES, Coselli J, Milewicz DM: Marfan Syndrome: Long-term Survival and Complications After Aortic Aneurysm Repair. *Circulation* 1995;91:728-733

- 34) Fleischer KJ, Nousari HC, Anhalt GJ, Stone CD, Laschinger JC: Immunohistochemical Abnormalities of Fibrillin in Cardiovascular Tissues in Marfan's Syndrome. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1012-1017

- 35) Forteza A, Cortina JM, Sánchez V, Centeno J, López MJ, Pérez de la Sota E, Rofilanchas JJ: Aortic valve preservation in Marfan syndrome. Initial experience. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(5):471-475

- 36) Fuzellier JFG, Chauvaud SM, Fornes P, Berrebi AJ, Lajos PS, Bruneval P, Carpentier AF: Surgical Management of Mitral Regurgitation Associated With Marfan's Syndrome. *Ann Thorac Surg* 1998;66:68-72

- 37) Geva T, Sanders SP, Diogenes MS, Rockenmacher S, Van Praagh R: Two-Dimensional and Doppler Echocardiographic and Pathologic Characteristics of the Infantile Marfan Syndrome. *Am J Cardiol* 1990;65:1230-1237

- 38) Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, Gillinov AM, Laschinger JC, Pyeritz RE: Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1999;340(17):1307-1313
- 39) Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, Greene PS, Shake JG, Caparrelli DJ, Dietz HC: Aortic Root Replacement in 271 Marfan Patients: A 24-Year Experience. *Ann Thorac Surg* 2002;73:438-443
- 40) Grande-Allen KJ, Cochran RP, Reinhall PG, Kunzelman KS: Re-creation of sinuses is important for sparing the aortic valve: a finite element study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:753-762
- 41) Grande-Allen KJ, Cochran RP, Reinhall PG, Kunzelman KS: Mechanisms of aortic valve incompetence: Finite-element modeling of Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:946-954
- 42) Groenink M, Lohuis TAJ, Tijssen JGP, Naeff MSJ, Hennekam RCM, van der Wall EE, Mulder BJM: Survival and complication free survival in Marfan's syndrome: implications of current guidelines. *Heart* 1999;82:499-504
- 43) Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, Myers L, Klein EC, Liu G, Calvi C, Podowski M, Neptune ER, Halushka MK, Bedja D, Gabrielson K, Rifkin DB, Carta L, Ramirez F, Huso DL, Dietz HC: Losartan, an AT1 Antagonist, Prevents Aortic Aneurysm in a Mouse Model of Marfan Syndrome. *Science* 2006;312:117-121
- 44) Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, Evangelista A, Fattori R, Suzuki T, Oh JK, Moore AG, Malouf JF, Pape LA, Gaca C, Sechtem U, Lenferink S, Deutsch HJ, Diedrichs H, Marcos y Robles J, Llovet A, Gilon D, Das SK, Armstrong WF, Deeb GM, Eagle KA: The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): New Insights Into an Old Disease. *JAMA* 2000;283(7):897-903
- 45) Harlan BJ, Starr A, Harwin FM: *Manual der Herzchirurgie*. 1. Aufl., Springer-Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York, 1983
- 46) Heinemann M, Borst HG: Kardiovaskuläre Erkrankungen des Marfan-Syndroms: Möglichkeiten der chirurgischen Behandlung. *Dt Arztebl* 1996;93(18):1182-1189

- 47) Henry WL, Gardin JM, Ware JH: Echocardiographic Measurements in Normal Subjects from Infancy to Old Age. *Circulation* 1980;62:1054-1061
- 48) Hwa J, Richards JG, Huang H, McKay D, Pressley L, Hughes CF, Jeremy RW: The natural history of aortic dilatation in Marfan syndrome. *Med J Aust* 1993;158:558-562
- 49) Immer FF, Bansi AG, Immer-Bansi AS, McDougall J, Zehr KJ, Schaff HV, Carrel TP: Aortic Dissection in Pregnancy: Analysis of Risk Factors and Outcome. *Ann Thorac Surg* 2003;76:309-314
- 50) Ince H, Nienaber CA: Endovaskuläre Stentgraft-Prothesen beim Aortenaneurysma. *Z Kardiologie* 2001;90:67-72
- 51) Ince H, Rehders TC, Petzsch M, Kische S, Nienaber CA: Stent-grafts in patients with marfan syndrome. *J Endovasc Ther* 2005;12(1):82-88
- 52) Isogai Z, Ono RN, Ushiro S, Keene DR, Chen Y, Mazzieri R, Charbonneau NL, Reinhardt DP, Rifkin DB, Sakai LY: Latent Transforming Growth Factor β -binding Protein 1 Interacts with Fibrillin and Is a Microfibril-associated Protein. *J Biol Chem* 2003;278(4):2750-2757
- 53) Judge DP, Dietz HC: Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;366:1965-1976
- 54) Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, Kaitila I, Peltonen L: Location on Chromosome 15 of the Gene Defect Causing Marfan Syndrome. *N Engl J Med* 1990;323:935-939
- 55) Kallenbach K, Pethig K, Schwarz M, Milz A, Haverich A, Harringer W: Valve sparing aortic root reconstruction versus composite replacement – perioperative course and early complications. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2001;20:77-81
- 56) Kallenbach K, Baraki H, Khaladj N, Kamiya H, Hagl C, Haverich A, Karck M: Aortic Valve-Sparing Operation in Marfan Syndrome: What Do We Know After a Decade? *Ann Thorac Surg* 2007;83(2):764-768

- 57) Karck M, Kallenbach K, Hagl C, Rhein C, Leyh C, Haverich A: Aortic root surgery in Marfan syndrome: Comparison of aortic valve-sparing reimplantation versus composite grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127:391-398
- 58) Kindo M, Billaud P, Gerelli S, Levy F, Mazzucotelli JP, Eisenmann B: Twenty-Seven-Year Experience with Composite Valve Graft Replacement of the Aortic Root. J Heart Valve Dis 2007;16(4):370-377
- 59) Kirchhof B: Veränderungen im hinteren Augenabschnitt. In: Marfan Hilfe (Deutschland) e.V. (Hrsg.): Marfan-Syndrom. 1. Aufl., 77-84, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2007
- 60) Koch HR, Kulus S: Veränderungen im vorderen Augenabschnitt. In: Marfan Hilfe (Deutschland) e.V. (Hrsg.): Marfan-Syndrom. 1. Aufl., 57-76, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2007
- 61) Kouchoukos NT, Marshall WG, Wedige-Stecher TA: Eleven-year experience with composite graft replacement of the ascending aorta and aortic valve. J Thorac Cardiovasc Surg 1986;92:691-705
- 62) Kriegelstein GK, Jonescu-Cuypers CP, Severin M: Atlas der Augenheilkunde. 1. Aufl., Springer-Verlag, Berlin/ Heidelberg/ New York, 1999
- 63) Laudahn BM, Gyürüs P, Orth U, Gal A, Nienaber CA: Die indirekte Genotypanalyse als diagnostisches Verfahren beim Marfan-Syndrom. Z Kardiol 2000;89:939-948
- 64) Legget ME, Unger TA, O'Sullivan CK, Zwink TR, Bennett RL, Byers PH, Otto CM: Aortic root complications in Marfan's syndrome: identification of a lower risk group. Heart 1996;75:389-395
- 65) Leyh RG, Schmidtke C, Sievers HH, Yacoub MH: Opening and Closing Characteristics of the Aortic Valve After Different Types of Valve-Preserving Surgery. Circulation 1999;100:2153-2160
- 66) Leyh RG, Kallenbach K, Karck M, Hagl C, Fischer S, Haverich A: Impact of Preoperative Aortic Root Diameter on Long-Term Aortic Valve Function After Valve Sparing Aortic Root Reimplantation. Circulation 2003;108(II):285-290

- 67) Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, Meyers J, Leitch CC, Katsanis N, Sharifi N, Xu FL, Myers LA, Spevak PJ, Cameron DE, De Backer J, Hellemans J, Chen Y, Davis EC, Webb CL, Kress W, Coucke P, Rifkin DB, De Paepe AM, Dietz HC: A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005; 37(3):275-281
- 68) Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, De Backer JF, Oswald GL, Symoens S, Manouvrier S, Roberts AE, Faravelli F, Greco MA, Pyeritz RE, Milewicz DM, Coucke PJ, Cameron DE, Braverman AC, Byers PH, De Paepe AM, Dietz HC: Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006; 355(8):788-798
- 69) Lüttke-Handjery A: Gefäßchirurgische Notfälle. 1. Aufl., Springer-Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York, 1981
- 70) Marfan AB: Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull Mem Soc Méd Hôp Paris*. 1896;13:220-226
- 71) Maslen CL, Glanville RW. Review: The molecular basis of Marfan syndrome. *DNA Cell Biol* 1993;12:561-572
- 72) Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC: Treatment of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome. *Circulation* 2005;111(e):150-157
- 73) Miller C: Valve-sparing aortic root replacement in patients with the Marfan Syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:773-778
- 74) Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, Harada N, Morisaki T, Allard D, Varret M, Claustres M, Morisaki H, Ihara M, Kinoshita A, Yoshiura K, Junien C, Kajii T, Jondeau G, Ohta T, Kishino T, Furukawa Y, Nakamura Y, Niikawa N, Boileau C, Matsumoto N: Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2004;36(8):855-860
- 75) Moltzahn S, Zeydabadinejad M: Ein- und zweidimensionale Echokardiographie. 1. Aufl., Thieme, Stuttgart/ New York, 1992

- 76) Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma Jw, McKusick VA: Life Expectancy and Causes of Death in the Marfan Syndrome. *N Engl J Med* 1972;286(15):804-808
- 77) Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, Ramirez F, Sakai LY, Dietz HC: Dysregulation of TGF- β activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003;33:407-411
- 78) Netter FH: Atlas der Anatomie des Menschen. 1. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1997
- 79) Niinami H, Aomi S, Tagusari O, Hashimoto A, Koyanagi H: Extensive Aortic Reconstruction for Aortic Aneurysms in Marfan Syndrome. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1864-1867
- 80) Nollen GJ, Mulder BJM: What is new in the Marfan syndrome? *Int J Cardiol* 2004;97:103-108
- 81) Pasic M, Bauer M, Hetzer R: Marfan-Syndrom und Herzklappenerkrankungen. *Z Kardiol* 2001;90(6):105-111
- 82) Perko MJ, Nørgaard M, Herzog TM, Olsen PS, Schroeder TV, Pettersson G: Unoperated Aortic Aneurysm: A Survey of 170 Patients. *Ann Thorac Surg* 1995;59(5):1204-1209
- 83) Perry GJ, Helmcke F, Nanda NC, Byard C, Soto B: Evaluation of Aortic Insufficiency by Doppler Color Flow Mapping. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:952-959
- 84) Pyeritz RE, McKusick VA: The Marfan Syndrom: Diagnosis and Management. *N Engl J Med* 1979;300:772-777
- 85) Pyeritz RE: Diagnosis and management of cardiovascular disorders in the Marfan syndrome. *J Cardiovasc Med* 1980;5:759-769
- 86) Pyeritz RE, Wappel MA: Mitral Valve Dysfunction in the Marfan Syndrome: Clinical and Echocardiographic Study of Prevalence and Natural History. *Am J Med* 1983; 74:797-807

- 87) Pyeritz RE: Marfan Syndrome: Current and Future Clinical and Genetic Management of Cardiovascular Manifestations. *Sem Thorac Cardiovasc Surg* 1993;5(1):11-16
- 88) Ragunath M, Nienaber C, von Kodolitsch Y: 100 Jahre Marfan-Syndrom – eine Bestandsaufnahme. *Dt Ärzteblatt* 1997;94(13):821-830
- 89) Ramirez F, Dietz HC: Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17(3):252-258
- 90) Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J, Spitzer M, Robins J: Two-Dimensional Echocardiographic Aortic Root Dimensions in Normal Children and Adults. *Am J Cardiol* 1989;64:507-512
- 91) Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Devereux RB: Prognostic Significance of the Pattern of Aortic Root Dilation in the Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1470-1476
- 92) Sahn DJ, de Maria A, Kisslo J, Weyman A: Recommendations Regarding Quantitation in M-mode Echocardiography: Results of a Survey of Echocardiographic Measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083
- 93) Sakai LY, Keene DR, Engvall E: Fibrillin, A New 350-kD Glycoprotein, Is a Component of Extracellular Microfibrils. *J Cell Biol* 1986;103:2499-2509
- 94) Salim MA, Alpert BS, Ward JC, Pyeritz RE: Effect of Beta-Adrenergic Blockade on Aortic Root Rate Dilation in the Marfan Syndrome. *Am J Cardiol* 1994;74:629-633
Sarsam MAI, Yacoub M: Remodeling of the aortic valve Annulus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:435-438
- 95) Sarsam MAI, Yacoub M: Remodeling of the aortic valve anulus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:435-438
- 96) Schiebeler TH, Schmidt W, Zilles K: Anatomie. 6. Aufl., Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/ New York, 1995
- 97) Schmid C: Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie. 2. Aufl., Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2007

- 98) Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE: Progression of Aortic Dilatation and the Benefit of Long-Term β -Adrenergic Blockade in Marfan's Syndrome. N Engl J Med 1994;330:1335-1341
- 99) Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, Boxer M, Devereux RB, Tsipouras P: Life Expectancy in the Marfan Syndrome. Am J Cardiol 1995; 75:157-160
- 100) Tamber L, David TE, Unger M, Armstrong S, Ivanov J, Webb G: Results of surgery for aortic root aneurysm in patients with the Marfan syndrome. Eur J Cardio-thorac Surg 2000;17:415-419
- 101) Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R: Problems in Echocardiographic Volume Determinations: Echocardiographic-Angiographic Correlations in the Presence or Absence of Asynergy. Am J Cardiol 1976;37(1):7-11
- 102) Vasan RS, Larson MG, Levy D: Determinants of Echocardiographic Aortic Root Size. Circulation 1995;91:734-740
- 103) Von Kodolitsch Y, Raghunath M, Nienaber CA: Das Marfan-Syndrom: Prävalenz und natürlicher Verlauf der kardiovaskulären Manifestationen. Z Kardiol 1998;87:150-160
- 104) Von Kodolitsch Y, Raghunath M, Dieckmann C, Nienaber CA: Das Marfan-Syndrom: Diagnostik der kardiovaskulären Manifestationen. Z Kardiol 1998;87:161-172
- 105) Von Kodolitsch Y, Raghunath M, Karck M, Haverich A, Nienaber CA: Das Marfan-Syndrom: Therapie bei kardiovaskulären Manifestationen. Z Kardiol 1998;87:173-184
- 106) Westaby S: Aortic Dissection in Marfan's Syndrome. Ann Thorac Surg 1999;67:1861-1863
- 107) Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran V, Birks EJ, Child A, Radley-Smith R: Late Results of a Valve-Preserving Operation in Patients with Aneurysms of the Ascending Aorta and Root. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115:1080-1090
- 108) Internetquelle: http://www.marfan.org/nmf/GetSubContentRequestHandler.do?sub_menu_item_content_id=207&menu_item_id=91 (Stand 03.12.2007)

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1	Positives Murdoch-Zeichen	S. 3
Abb. 1.2	Linsensubluxation	S. 4
Abb. 1.3	Anatomie der Aortenklappe von oben	S. 10
Abb. 1.4	Anatomie der Aorta	S. 11
Abb. 1.5	Aortenwurzelaneurysma (Operationsfoto)	S. 12
Abb. 1.6	Klassifikationen der Aortendissektion	S. 15
Abb. 2.1	Operation nach Bentall	S. 20
Abb. 2.2	Operation nach David	S. 21
Abb. 2.3	Operationsfoto David-OP von oben	S. 21
Abb. 2.4	Operationsfoto David-OP von seitlich	S. 21
Abb. 2.5	Operation nach Yacoub	S. 22
Abb. 2.6	Operationsfoto Yacoub-OP	S. 22
Abb. 2.7	Aortenbogenersatz	S. 23
Abb. 2.8	Elephant-Trunk	S. 24
Abb. 2.9	Ersatz der Aorta descendens	S. 24
Abb. 2.10	Vermessung der Aortenwurzel	S. 27
Abb. 3.1	Organmanifestationen des Marfan-Syndroms	S. 31
Abb. 3.2	Operationsdringlichkeit	S. 38
Abb. 3.3	Überlebensrate nach Kaplan-Meier	S. 40
Abb. 3.4	Freiheit von Reoperationen nach Kaplan-Meier	S. 43
Abb. 3.5	Freiheit von Folgeoperationen nach Kaplan-Meier	S. 44
Abb. 3.6	Änderung des NYHA-Stadiums	S. 47
Abb. 3.7	Berufstätigkeit präoperativ und bei der Nachuntersuchung	S. 48
Abb. 3.8	Änderung der Berufstätigkeit	S. 49
Abb. 3.9	Medikamentenanamnese präoperativ und bei der Nachuntersuchung	S. 50
Abb. 3.10	Änderung der Aortenklappeninsuffizienz vom präoperativen zum aktuellen Wert	S. 52
Abb. 3.11	Änderung der durchschnittlichen Aortenklappeninsuffizienz nach verschiedenen OP-Techniken	S. 61

9. Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1	Diagnosekriterien für das Marfan-Syndrom nach der Genter Nosologie	S. 6
Tab. 1.2	Klassifikation nach Stanford	S. 14
Tab. 1.3	Klassifikation nach de Baakey	S. 14
Tab. 2.1	Graduierung der Aortenklappeninsuffizienz	S. 29
Tab. 3.1	NYHA-Klassifikation	S. 32
Tab. 3.2	Begleiterkrankungen	S. 32
Tab. 3.3	Voroperationen und aktuelle Operation	S. 33
Tab. 3.4	Operationsindikationen	S. 35
Tab. 3.5	Verwendete Operationstechniken	S. 36
Tab. 3.6	Begleitoperationen	S. 37
Tab. 3.7	Operationszeiten der Gesamtgruppe	S. 38
Tab. 3.8	Operationszeiten verglichen nach OP-Dringlichkeit	S. 38
Tab. 3.9	Bluttransfusionspflichtigkeit verglichen nach OP-Dringlichkeit	S. 39
Tab. 3.10	Aufenthalt auf der Intensivstation und Beatmungsdauer verglichen nach OP-Dringlichkeit	S. 39
Tab. 3.11	Frühkomplikationen	S. 40
Tab. 3.12	Frühkomplikationen verglichen nach OP-Dringlichkeit	S. 41
Tab. 3.13	Spätkomplikationen	S. 42
Tab. 3.14	Spätkomplikationen verglichen nach OP-Dringlichkeit	S. 42
Tab. 3.15	Re- und Folgeoperationen	S. 44
Tab. 3.16	Re- und Folgeoperationen verglichen nach OP-Dringlichkeit	S. 46
Tab. 3.17	Vergleich der Notwendigkeit von Folgeoperationen bei Dissektionen gegenüber alleinigen Aneurysmen	S. 46
Tab. 3.18	Echokardiographische Messwerte	S. 51
Tab. 3.19	Zusammenhang von Aortenklappeninsuffizienz mit Aneurysma und Dissektion	S. 53
Tab. 3.20	Änderung der Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz	S. 53
Tab. 3.21	Operationsindikationen aufgeteilt nach OP-Techniken	S. 54
Tab. 3.22	Aortendiameter präoperativ vor verschiedenen OP-Techniken	S. 54
Tab. 3.23	Operationsdaten bei verschiedenen OP-Techniken	S. 55
Tab. 3.24	Begleitoperationen bei David- und Yacoub-Technik	S. 56
Tab. 3.25	Frühkomplikationen nach verschiedenen OP-Techniken	S. 56
Tab. 3.26	Spätkomplikationen nach verschiedenen OP-Techniken	S. 57

Tab. 3.27	Re- und Folgeoperationen nach verschiedenen OP-Techniken	S. 57
Tab. 3.28	Änderung des durchschnittlichen NYHA-Stadiums nach David- und Yacoub- Technik	S. 59
Tab. 3.29	Änderung des NYHA-Stadiums bei verschiedenen OP-Techniken	S. 59
Tab. 3.30	Änderung der Aortenklappeninsuffizienzen bei verschiedenen OP-Techniken	S. 60
Tab. 3.31	Aktueller Druckgradient über der Aortenklappe	S. 61
Tab. 3.32	Aktuelle Aortendiameter der Patienten mit David- und Yacoub-Operationen	S. 62

10. Danksagung

Bei Frau PD Dr. med. C. Schmidtke, MBA, bedanke ich mich herzlich für die Bereitstellung des Themas und die Betreuung dieser Dissertation sowie insbesondere für ihr großes Engagement bei der Durchführung der Echokardiographien. Für ihre umfangreiche fachliche Unterstützung, ihre richtungsweisenden Ratschläge sowie ihr Verständnis bin ich sehr dankbar.

Als Leiter der Klinik für Herzchirurgie in Lübeck hat Herr Prof. Dr. med. H.-H. Sievers die Rahmenbedingungen für die Erstellung meiner Dissertation geschaffen. Ich bedanke mich für die Bereitstellung eines gut ausgestatteten Arbeitsplatzes sowie für die Möglichkeit, die Patienten in der Klinik für Herzchirurgie nachuntersuchen zu können. Außerdem danke ich dafür, dass mir die Operationsfotos zur Verfügung gestellt wurden.

Frau Dr. G. Dahmen und Frau K. Blankenberg danke ich herzlich für die hervorragende statistische Beratung und ihre wertvollen Ratschläge.

Weiterhin danke ich Frau J. Engelmann aus der Abteilung für Dokumentation und Frau K. Meyer aus der Herzchirurgischen Ambulanz für ihre große Hilfsbereitschaft und freundliche Unterstützung.

Ich bedanke mich auch bei Frau Dr. med. Regina Böhme dafür, dass Sie mir immer hilfreich zur Seite gestanden hat. Ihr Ansporn und ihr Rat waren mir eine wichtige Hilfe.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Herrn Rafael Martínez Carrasco für seine stetige Unterstützung sowie für seine Ermutigungen und seine guten Ideen und Lösungen, insbesondere bei computertechnischen Fragen.

Besonders danke ich meinem Vater Dr. med. Bernhard Schürhaus und meinem Bruder Christoph Schürhaus, dass sie mich motiviert haben und durch ihren Rückhalt und ihre konstruktiven und kritischen Vorschläge zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

11. Lebenslauf

Name:	Andrea Elisabeth Luzia Schürhaus
Geburtsdatum:	11.11.1980
Geburtsort:	Recklinghausen
Schulbildung:	
1987-1991	Grundschule „In der Wüste“, Osnabrück
1991-1993	Orientierungsstufe „In der Wüste“, Osnabrück
1993-2000	Gymnasium Carolinum, Osnabrück, Abitur im Juli 2000
Studium:	Humanmedizin
Okt. 2000 - März 2006	Universität zu Lübeck
	09/2002: Physikum
	08/2003: Erstes Staatsexamen
	WS 2003/2004: Auslandssemester an der Universität Murcia, Spanien (Stipendium des Europäischen Sokrates/Erasmus-Programms)
	03/2006: Zweites Staatsexamen
April 2006 - Mai 2007	Praktisches Jahr an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
	▪ April - August 2006: Innere Medizin (Klinikum Osnabrück)
	▪ August - November 2006: Chirurgie (Klinikum Osnabrück)
	▪ November 2006 - März 2007: Wahlfach Augenheilkunde (Universitätsklinikum Münster)
	05/2007: Drittes Staatsexamen
4. Juni 2007	Erhalt der Approbation als Ärztin
Berufliche Tätigkeit:	Seit 15. September 2007 Assistenzärztin in der Klinik für Augenheilkunde des Marienhospitals Osnabrück
Zeitlicher Rahmen der Dissertation:	
April 04 - Juli 04:	Vergabe des Themas, Literaturrecherche, Einbestellung der Patienten
Aug. 04 - Okt. 05:	Nachuntersuchungen und Datenerfassungen
Mai 05 - Aug. 05 /	
Juni 07 - Aug. 07:	Schriftliche Ausarbeitung der Dissertation mit Unterbrechung durch 2. Staatsexamen, Praktisches Jahr und 3. Staatsexamen
Jan. 08:	Abgabe der Dissertation