

Aus der
Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie
der Medizinischen Hochschule Hannover

**Single-center experience with thoracoabdominal aortic
replacement in patients with Marfan syndrome**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
in der Medizinischen Hochschule Hannover

Vorgelegt von
Osama Zahlout
aus Latakia/ Syrien
Hannover 2024

Angenommen vom Senat am 30.01.2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Hochschule Hannover

Präsident: Prof. Dr. med. Michael P. Manns

Betreuer der Arbeit: Prof. Dr. med. Malakh Shrestha

1. Referent: Prof. Dr. med. Mathias Wilhelmi

2. Referent: PD Dr.med. Jochen Tillmanns

Tag der mündlichen Prüfung: 30.01.2024

Prüfungsausschuss

Vorsitz: Prof. Dr. med. Henning Windhagen

1. Prüfer: Prof. Dr. med. Michael Winkler

2. Prüfer: PD Dr. med. Alejandro Hofmann

Inhaltsverzeichnis

1. Publikation:	3
2. Zusammenfassung:	10
2.1. Einführung:.....	10
2.2. Materialien und Methoden:	11
2.3. Ergebnisse:.....	13
3. Diskussion:	15
4. Literaturverzeichnis:	18
5. Lebenslauf:	21
6. Publikationen:	23
7. Danksagung:	24
8. Erklärung nach § 2 Abs. 2 Nr. 7 und 8 Promotionsordnung:	25

1. Publikation:

Rustum et al

Adult: Aorta

Single-center experience with thoracoabdominal aortic replacement in patients with Marfan syndrome



Saad Rustum, MD, Osama Zahlout, MD, Andreas Martens, MD, Tim Kaufeld, MD, Heike Krüger, RN, Linda Rudolph, MS, Axel Haverich, MD, PhD, Malakh Shrestha, MBBS, PhD, and Erik Beckmann, MD, PhD

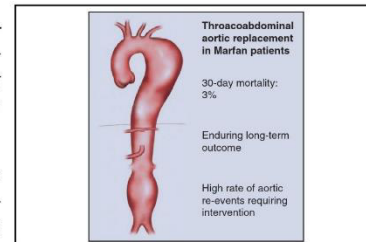
ABSTRACT

Objectives: Patients with Marfan syndrome are usually not suitable for endovascular repair of the thoracoabdominal aorta. This study was designed to analyze our center's experience with open surgical thoracoabdominal aortic replacement in Marfan patients.

Methods: This was a retrospective study with prospective follow-up. Between January 1995 and September 2021, a total of 648 patients underwent thoracoabdominal aortic replacement at our center. Of these, 60 had Marfan syndrome and were included in this study.

Results: The mean age was 39.5 ± 10.7 years, and 36 (60%) were male. Ten (17%) had aortic aneurysm, 4 (7%) acute/subacute dissection, and 46 (77%) chronic dissection. Patients presented with the following extent of aortic disease according to the Crawford classification: I-17 (28%), II-18 (30%), III-22 (37%), IV-2 (3%), and V-1 (2%). The mean cardiopulmonary bypass time was 173.9 ± 84.7 minutes. Four (7%) patients required stent graft extraction. Postoperatively, 5 (8%) patients required rethoracotomy and 6 (10%) tracheostomy. One (1.7%) patient had permanent paraplegia and 2 (3%) permanent paraparesis. Two (3%) patients had stroke. One (1.7%) patient was discharged with dialysis. The 30-day mortality was 3% ($n = 2$). Median follow-up time was 21.5 (range, 9.4-33.6) years. The 1-, 5-, and 10-year survival rate was 87%, 80%, and 68%, respectively. There were 16 aortic reinterventions in 9 patients during follow-up.

Conclusions: Thoracoabdominal aortic replacement remains a complex procedure but can be done extremely safely in Marfan patients. Perioperative mortality rates are very low, and the long-term outcomes are enduring. Because endovascular aortic repair is not recommended for patients with connective tissue disease, open surgery remains an important cornerstone of therapy. (JTCVS Open 2022;12:13-9)



Summary of the main findings of this study.

CENTRAL MESSAGE

Open surgical thoracoabdominal aortic replacement in Marfan patients can be performed with very low perioperative risk and provides enduring outcome.

PERSPECTIVE

Open surgical aortic replacement remains the gold standard for Marfan patients with thoracoabdominal aortic disease, even in the age of endovascular therapy. Thoracoabdominal aortic replacement can be performed with acceptable risk and enduring long-term outcome.

▶ Video clip is available online.

From the Department of Cardio-thoracic, Transplantation and Vascular Surgery, Hannover Medical School, Hannover, Germany.

Read at The American Association for Thoracic Surgery Aortic Symposium Workshop, Boston, Massachusetts, May 13-14, 2022.

Rustum and Zahlout contributed equally to this work.

Received for publication May 12, 2022; revisions received July 24, 2022; accepted for publication Aug 9, 2022; available ahead of print Sept 15, 2022.

Address for reprints: Erik Beckmann, MD, PhD, Department of Cardio-thoracic, Transplantation and Vascular Surgery, Hannover Medical School, Carl-Neuberg-Str 1, 30625, Hannover, Germany (E-mail: beckmann.erik@mh-hannover.de).

2666-2736

Copyright © 2022 The Author(s). Published by Elsevier Inc. on behalf of The American Association for Thoracic Surgery. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.jtcx.2022.08.005>

Marfan syndrome is a well known autosomal dominant inherited connective tissue disorder with multisystem features involving the cardiovascular system.^{1,2} These cardiovascular pathologies including aneurysms and dissections represent the leading cause of increased morbidity and mortality in patients with Marfan syndrome.³ Aortic root or ascending repair is the most common lesion affecting 75%-85% of these patients due to dilatation or type A dissection,^{4,5} and survivors of aortic root replacement, especially those with aortic dissection, might need distal aortic repair.^{6,7}

According to high failure rates at the mid- and long-term in Marfan patients, endovascular aortic repair (EVAR) is currently not recommended as a standard option for these patients.^{8,9} Endovascular repair has a high frequency of

Abbreviations and Acronyms

- EVAR = endovascular aortic repair
- TEVAR = thoracic endovascular aortic repair

reintervention. Open thoracoabdominal aortic replacement remains the gold standard treatment for aneurysms and chronic dilatations after aortic dissection in Marfan syndrome patients.¹

However, open surgical replacement of the thoracoabdominal aorta is a complex procedure and carries some risk for morbidity and mortality. Previously published studies report perioperative mortality rates ranging from 1.3% to 17%.¹⁰⁻¹² Perioperative complications, including paraplegia, stroke, renal failure, and vocal cord paralysis, remain also a matter of concern.^{13,14} The aim of this study was to present our short- and long-term results and clinical outcome of open thoracoabdominal aortic replacement in patients with Marfan syndrome.

METHODS

Study Design

We set up a single-center retrospective clinical study with follow-up. The main findings of this study are summarized in Figure 1 and in Video 1. The study was approved by our institution's ethics committee (10425_BO_K_2022). Patients were asked to give informed consent. We retrospectively analyzed our center database to identify patients with Marfan syndrome, who received thoracoabdominal aortic replacement.

From January 1995 to September 2021, a total of 648 patients underwent open thoracoabdominal aortic replacement at our center. Of these,

60 patients had Marfan syndrome. The Crawford classification and the DeBakey classifications were used to specify aortic pathology.

Study Definitions and Follow-up

We examined data related to patient characteristics, surgical procedures, postoperative outcome, and survival. Operative mortality was defined as death occurring within 30 days of the operation.

Operative complications were considered temporary if present at the time of hospital stay and re-treated at the discharge or within follow-up. Stroke was defined as a new-onset clinically and/or radiographically evident permanent brain injury. Paraplegia was defined as a complete loss of motor strength of the lower extremity, and paraparesis as a partial motor lower extremity deficit. Renal failure was defined as an increase of the serum creatinine ≥ 2.5 mg/dL.

Follow-up was done according to the common guidelines.¹⁵ Patients were contacted via telephone, and seen in our clinic. Primary care physicians were contacted to obtain examination results.

Surgical Technique

This section describes the current protocol at our institution. Patients at high risk for spinal cord injury underwent preoperative placement of a cerebrospinal fluid drainage. In this study, 13 patients received an intrathecal catheter the day before the operation and cerebrospinal fluid was drained if pressure increased to >10 mm Hg intra- and postoperatively. To enable the collapse of the left lung, intubation was performed with a double-lumen endotracheal tube. Patients were placed in the left helical position on a vacuum beanbag. A left lateral thoracotomy with diaphragmatic detachment and retroperitoneal dissection was used to obtain access. After systemic heparinization, extracorporeal circulation was established via femoro-femoral access, and the patient was cooled to 32 °C. The descending aorta was reconstructed from proximal to distal with a Dacron graft prosthesis (Unigraft; Braun). During the early years of our experience, the thoracoabdominal aorta was replaced using a straight Dacron prosthesis and the visceral arteries were reimplemented as an island. More recently, we prefer a 4-branched Dacron prosthesis to reconnect the visceral arteries

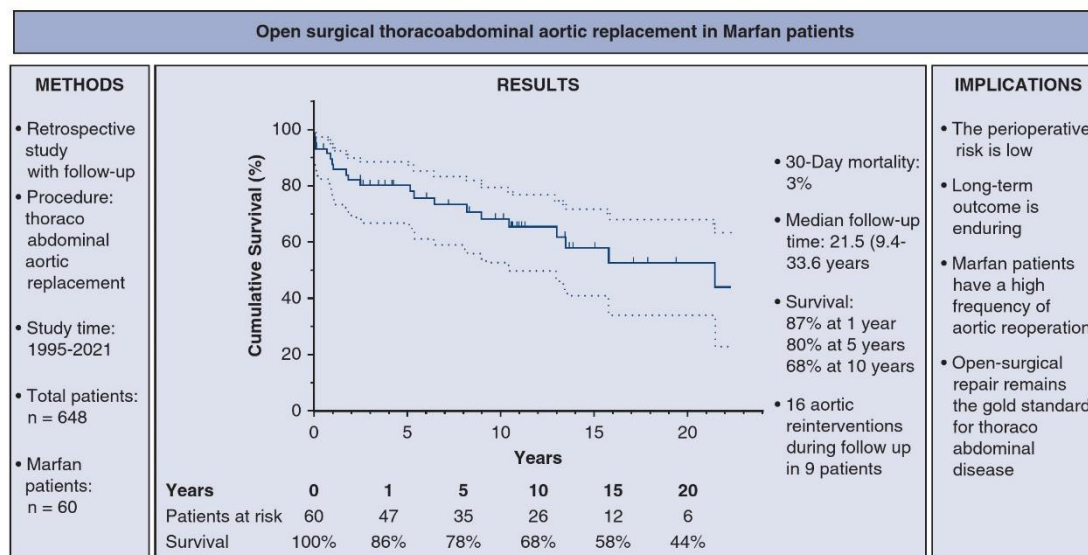


FIGURE 1. Summary of the main findings of the study.

Single-Center Experience with Thoracoabdominal Aortic Replacement in Patients with Marfan Syndrome

Saad Rustum, Osama Zahlout, Andreas Martens, Heike Krüger, Linda Rudolph, Axel Haverich, Malakh Shrestha, Erik Beckmann

Department of Cardiothoracic, Transplantation & Vascular Surgery
Hannover Medical School, Germany

VIDEO 1. The video summarizes the study, including background information, methods, results and conclusions. Video available at: [https://www.jtcvs.org/article/S2666-2736\(22\)00315-1/fulltext](https://www.jtcvs.org/article/S2666-2736(22)00315-1/fulltext).

individually. Intercostal arteries were reimplanted depending on the size and backflow. After the operation, patients were transferred to the intensive care unit. Patients underwent early wake-up trial for neurological assessment. If low-risk patients who did not undergo preoperative cerebrospinal fluid drainage placement showed symptoms of spinal cord injury, they received emergent cerebrospinal fluid drainage.

Statistical Analysis

Data analysis was done using SPSS 26 Statistics software (IBM Corp). Normal distribution of variables was analyzed via the Kolmogorov–Smirnov test. Normally distributed continuous variables are stated as mean \pm standard deviation, whereas continuous variables without normal distribution are stated as median and interquartile range. Kaplan–Meier analysis was used for evaluating survival and aortic reoperation.

RESULTS

Preoperative Patient Demographic Characteristics

The preoperative patient characteristics are presented in Table 1. The mean age of patients at the time of surgery was 39.5 ± 10.7 years. Most of our cohort was male ($n = 36$; 60%). Of our cohort, 49 patients (82%) had previously underwent cardiac surgery and 3 (5%) patients presented with endoleak after previous thoracic EVAR (TEVAR) or EVAR. Aortic dissection was present in 50 (83%) patients, and aortic aneurysm in 10 (17%). Fifty-seven procedures (95%) were scheduled electively and 3 patients (5%) underwent an emergency surgery. The extent of aortic repair is summarized in Table 2.

Intraoperative Data

Intraoperative data are summarized in Table 2. The mean operation time was 374.1 ± 126.8 minutes. Of all cases, 2 (3%) involved left heart bypass and 10 (17%) involved hypothermic circulatory arrest. Cerebrospinal fluid drainage was used in 13 patients (22%) and selective renal artery perfusion in 22 cases (36.7%). Lumbar artery reinsertion was performed in 32 patients (53%) and visceral artery bypass was used in 9 patients (15%). Extraction of previous stent graft was performed in 4 (7%) patients (2 TEVAR, 2 EVAR) and completed with aortic replacement.

TABLE 1. Preoperative patient demographic characteristics (N = 60)

Characteristic	Value
Male sex	36 (60)
Age, y	39.5 ± 10.7
Height, cm	186 (180-190)
Weight, kg	87.7 ± 22.6
Endoleak	3 (5)
Stent dislocation	0 (0)
Previous cardiac surgery	49 (82)
Extent of disease	
Crawford I	17 (28)
Crawford II	18 (30)
Crawford III	22 (37)
Crawford IV	2 (3)
Crawford V	1 (2)
Aortic pathology	
Aneurysm	10 (17)
Acute dissection	2 (3)
Subacute dissection	2 (3)
Chronic dissection	46 (77)
Type of dissection	
DeBakey I	26 (43)
DeBakey II	16 (27)
Status of operation	
Elective	57 (95)
Emergent	3 (5)

Data are presented as n (%), median (interquartile range), or mean \pm SD.

Early Postoperative Outcome

The postoperative outcome is shown in Table 3. Prolonged mechanical ventilation (>96 hours) was necessary in 10 patients (16.7%), and 6 (10%) patients required tracheostomy. Postoperative bleeding complications requiring surgical revision occurred in 5 patients (8.3%). Permanent paraplegia was present in 1 (1.7%) patient, and permanent paraparesis in 2 (3.3%). Two patients suffered from stroke (3%). Six patients (10%) developed acute renal failure necessitating temporary dialysis in 3 patients (5%). At discharge, only 1 (2%) patient required dialysis. The 30-day mortality rate was 3% ($n = 2$). The first patient who died was a 40-year-old woman with mega-aortic syndrome. She underwent composite aortic root replacement and total aortic arch replacement with elephant trunk as a cardiac redo operation initially in our hospital, and had acute rupture of the descending aorta on the sixth postoperative day. She was brought emergently to the operating room with cardiopulmonary reanimation and thoracoabdominal aortic replacement was carried out. However, the patient died on the same day due to myocardial failure. The second patient was a 32-year-old woman with severe obesity (body mass index of 44) and status post aortic valve-sparing root replacement (David) at our center at the age of 20 years.

TABLE 2. Intraoperative data (N = 60)

Characteristic	Value
Operation time, min	374.1 ± 126.8
CPB time, min	173.9 ± 84.7
Crossclamp time, min	111.7 ± 66.6
Extent of repair	
I	19 (32)
II	14 (23)
III	21 (35)
IV	4 (7)
V	2 (3)
Reversed elephant trunk	2 (3)
(Frozen) elephant trunk completion	9 (15)
Lumbar artery reinsertion	32 (53)
Visceral artery bypass	9 (15)
Cerebrospinal fluid drainage	13 (22)
Left heart bypass	2 (3)
Hypothermic circulatory arrest	10 (17)
Extraction thoracic stent graft	2 (3)
Extraction abdominal stent graft	2 (3)

Data are presented as n (%) or mean ± SD. CPB, Cardiopulmonary bypass.

She underwent thoracoabdominal aortic replacement and infrarenal aorto-bi-iliac replacement. She suffered from intracranial hemorrhage due to cerebral aneurysm rupture and died on postoperative day 3.

Late Outcome

The follow-up was complete for 95% of all patients and comprised a total of 512 patient-years. The Kaplan–Meier survival curve is shown in Figure 2. The 1-, 5-, and 10-year survival rates were 87%, 80%, and 68%, respectively. The causes of late deaths were: 1 patient underwent redo mitral valve surgery 357 days after descending aortic replacement and died postoperatively due to cardiac failure. One patient died because of hemorrhagic shock due to gastrointestinal bleeding 337 days after descending aortic replacement, and 1 patient died from multiorgan failure 635 days after the index surgery. The causes of death in all other patients are unknown.

During a median follow-up time of 21.5 (range, 9.4–33.6) years, a total of 16 aortic reinterventions were performed in 9 patients. The Kaplan–Meier survival curve for freedom from reintervention is shown in Figure 3. The freedom from aortic reintervention at 1, 5, and 10 years was 96%, 70%, and 68%, respectively. The aortic reinterventions were: 1 ascending aortic replacement combined with aortic valve replacement, mitral valve surgery and left internal mammary artery bypass, 1 conventional total aortic arch replacement, 4 total aortic arch replacements with the

TABLE 3. Early postoperative outcome

Characteristic	Value
Intensive care unit stay, d	3 (2-7)
Mechanical ventilation time, d	0.8 (0.5-2.0)
Tracheostomy	6 (10)
Stroke	2 (3)
Paraplegia	
Temporary	1 (1.7)
Permanent	1 (1.7)
Paraparesis	
Temporary	0 (0.0)
Permanent	2 (3.3)
Chylothorax	0 (0)
Left vocal cord paralysis	3 (5)
Bleeding	5 (8)
Acute kidney failure	6 (10)
Dialysis	
Temporary	3 (5)
Permanent	1 (1.7)
Myocardial infarction	0 (0)
Extracorporeal membrane oxygenation	1 (1.7)
30-Day mortality	2 (3)

Data are presented as n (%) or median (interquartile range).

frozen elephant trunk procedure, 3 descending aortic replacements, 2 TEVAR, 1 infrarenal aortic replacement, 2 abdominal EVAR, 1 renal bypass due to insufficiency of the anastomosis, and 1 aorta–subclavian bypass.

DISCUSSION

Thoracoabdominal aortic replacement remains a complex procedure but this study showed that this operation can be done extremely safely in Marfan patients. Our study showed very low perioperative mortality rates, and enduring long-term outcomes. Many Marfan patients require aorta-related reinterventions, however. Because EVAR is not recommended for patients with connective tissue disease, open surgery remains an important cornerstone of therapy.

Marfan patients have an increased risks for morbidity and mortality if history of complex aortic disease is present.³ Open thoracoabdominal aortic repair remains the treatment of choice with good outcomes and associated with a low reintervention.¹⁶

Coselli and colleagues¹⁰ reported 4% mortality in 127 patients with Marfan syndrome who underwent thoracoabdominal aortic repair. Similarly, Omura and colleagues¹⁷ reported no in-hospital mortality in their experience of thoracoabdominal aortic repair in 20 patients with Marfan syndrome. Ghanta and colleagues¹⁸ reported no deaths with in 30 days of operations. With an early mortality rate

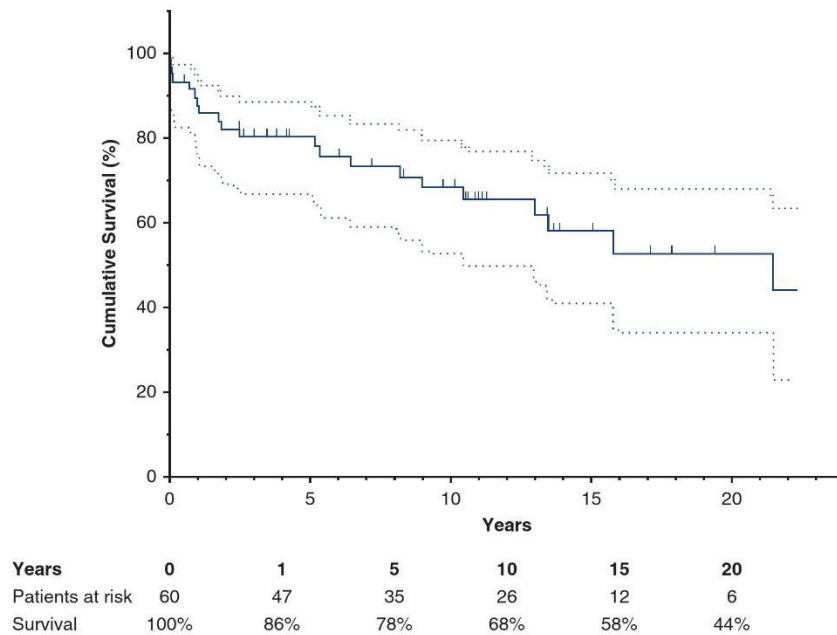


FIGURE 2. Kaplan–Meier survival curve of Marfan patients after thoracoabdominal aortic replacement. X-axis denotes time after surgery. Curve includes 95% confidence intervals.

of 3%, our study showed comparable results. We believe that the relatively young age at the time of the operation contributed to the low mortality rate. It has been previously shown that younger patients have a lower perioperative risk when undergoing thoracoabdominal aortic repair.¹¹

Although neurological complications including stroke, paraplegia, and paraparesis represent catastrophic events, most studies show that the incidence of these complications is relatively low after thoracoabdominal aortic repair in Marfan syndrome patients.^{5,17,19,20} Our study showed a very low incidence of permanent paraplegia ($n = 1$; 1.7%) and permanent paraparesis ($n = 2$; 3.3%) due to spinal cord ischemia. These results seem to be acceptable, especially against the background that some studies report spinal cord ischemia of up to 14% after descending aortic/thoracoabdominal aortic replacement.²¹ The incidence of stroke ($n = 2$; 3%) was low as well in our study. Neurological complications can be an issue, because previous studies reported stroke rates of up to 5%.²²

Acute renal failure is not uncommon after complex thoracoabdominal aortic repair. Six patients in our study (10%) developed acute renal failure postoperatively. Four patients required dialysis (6.6%) and 1 patient (1.7%) required permanent dialysis. These results are comparable with other studies published previously.¹⁰ We think that renal protection is of great importance to minimize the risk of renal failure.

Our study investigated the long-term survival, too. The 1-, 5-, and 10-year survival rates were 87%, 80%, and 68%, respectively. Although our patient cohort had a relatively young age at the time of initial surgery, Marfan patients have a reduced life expectancy. This might explain the acceptable but reduced survival rates. The causes of death are known in 3 patients, but are unknown in the remaining patients. This is because of the retrospective character of this study and represents another minor limitation.

In our study, 16 aortic reinterventions were necessary during follow-up. This underlines that patients with connective tissue disease are not cured after aortic replacement, but have a lifelong elevated risk for vascular (re-)operation with associated periprocedural risks. One might have expected an even higher number for aortic reoperation at other aortic segments. With regard to this, we mention that most of our patient cohort had already undergone a cardio (vascular) procedure in the past, mostly for acute aortic type A dissection. In these patients, the aortic root/ascending aorta had already been addressed. Also, some of the patients in the present study might have had an enlarged distal aorta, but died before reaching a diameter necessitating aortic repair.

EVAR in patients with Marfan syndrome is still controversial with little experience and lack of mid- and long-term follow-up studies. Kölbl and colleagues⁴ presented a series of 24 Marfan patients who underwent endovascular repair or hybrid procedures with a follow-up time of

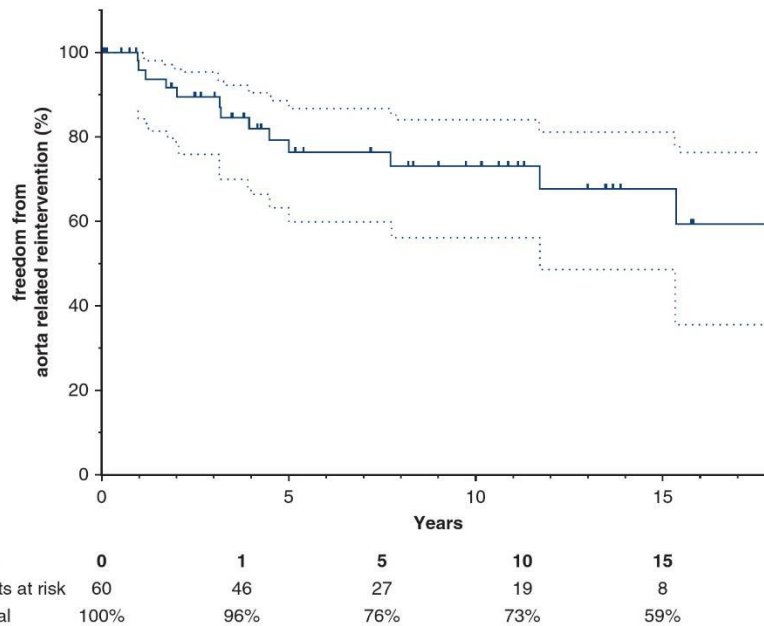


FIGURE 3. Kaplan–Meier curve for freedom from aortic reintervention of Marfan patients after thoracoabdominal aortic replacement. X-axis denotes time after initial surgery. Curve includes 95% confidence intervals.

42 months. The early mortality was 4%, and the survival was 87% at 24 months. The freedom from reintervention at 12 months was 77%. On the contrary, a small study with 6 patients and a follow-up time of 51 months showed that open surgical repair was necessary in 2 patients, and a third patient was considered for surgery. Further, 1 patient died 12 months after endovascular repair.²³ These data show that endovascular therapy is not an enduring solution for Marfan patients. As endovascular therapies improve, it might be an option in the future but not at present. However, it can be a bailout strategy in emergent situations. For instance, our group has published a study on the surgical management of patients with native and prosthetic graft infection of the thoracic aorta.²⁴ In this study, some patients underwent emergent endovascular stent graft placement because of aortic rupture or fistula formation as a bridge to open surgical repair. Similarly, we think that endovascular therapy could be an option in urgent situations for patients with connective tissue disorders. For these reasons, we think that open surgical replacement remains the preferred choice of therapy for Marfan patients with thoracoabdominal pathologies.

CONCLUSIONS

We believe that open surgical repair remains the gold standard of treatment for the thoracic and thoracoabdominal aorta in patients with Marfan syndrome. This study showed that open surgical repair in modern times can be performed

with extremely low perioperative risks. We think that endovascular repair in connective tissue disease can be considered for emergent bailout situations, for instance, as bridge to open repair. However, endovascular repair still remains to show enduring long-term outcome in Marfan patients.

Conflict of Interest Statement

The authors reported no conflicts of interest.

The *Journal* policy requires editors and reviewers to disclose conflicts of interest and to decline handling or reviewing manuscripts for which they may have a conflict of interest. The editors and reviewers of this article have no conflicts of interest.

References

1. Pellenc Q, Girault A, Roussel A, De Blic R, Cerceau P, Raffoul R, et al. Optimising aortic endovascular repair in patients with Marfan syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59:577-85.
2. Ugurlucan M, Onal Y, Ali Sayin O, Ekiz F, Oztas DM, Basaran M, et al. Endovascular thoracoabdominal replacement after total abdominal aortic debranching. *Aorta (Stamford).* 2018;6:43-5.
3. Miyahara M, Okita Y. Overview of current surgical strategies for aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Surg Today.* 2016;46:1006-18.
4. Kölbl T, Eleshra A, Aldag M, Rohlfs F, Debus SE, Honig S, et al. Endovascular treatment of aortic pathologies in patients with Marfan syndrome: single-center experience. *J Endovasc Ther.* 2022;29:602-10.
5. Mommertz G, Sigala F, Langer S, Koeppel TA, Mess WH, Schurink GWH, et al. Thoracoabdominal aortic aneurysm repair in patients with Marfan syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35:181-6.
6. Schoenhoff FS, Jungi S, Czerny M, Roost E, Reineke D, Matyas G, et al. Acute aortic dissection determines the fate of initially untreated aortic segments in Marfan syndrome. *Circulation.* 2013;127:1569-75.

7. Kari FA, Russe MF, Peter P, Blanke P, Rylski B, Euringer W, et al. Late complications and distal growth rates of Marfan aortas after proximal aortic repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44:163-71.
8. Gagné-Loranger M, Voisine P, Dagenais F. Should endovascular therapy be considered for patients with connective tissue disorder? *Can J Cardiol.* 2016; 32:1-3.
9. Waterman AL, Feezor RJ, Lee WA, Hess PJ, Beaver TM, Martin TD, et al. Endovascular treatment of acute and chronic aortic pathology in patients with Marfan syndrome. *J Vasc Surg.* 2012;55:1234-40; discussion: 1240-1.
10. Coselli JS, Green SY, Price MD, Hash JA, Ouyang Y, Volguina IV, et al. Results of open surgical repair in patients with Marfan syndrome and distal aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:2193-201.
11. Tanaka A, Leonard SD, Sandhu HK, Afifi RO, Miller CC III, Charlton-Ouw KM, et al. Open descending and thoracoabdominal aortic repairs in patients younger than 50 years old. *Ann Thorac Surg.* 2019;108:693-9.
12. Frankel WC, Song HK, Milewski RK, Shalhub S, Pugh NL, Eagle KA, et al. Open thoracoabdominal aortic repair in patients with heritable aortic disease in the GenTAC registry. *Ann Thorac Surg.* 2020;109:1378-84.
13. Coselli JS, LeMaire SA, Preventza O, de la Cruz KI, Cooley DA, Price MD, et al. Outcomes of 3309 thoracoabdominal aortic aneurysm repairs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151:1323-37.
14. Coselli JS, LeMaire SA, Conklin LD, Köksoy C, Schmittling ZC. Morbidity and mortality after extent II thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1107-15; discussion: 1115-6.
15. Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:523-8.
16. Afifi RO, Tanaka A, Yazji I, Safi HJ, Estrera AL. Thoracoabdominal aortic aneurysm repair in Marfan syndrome: how we do it. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6: 709-11.
17. Omura A, Tanaka A, Miyahara S, Sakamoto T, Nomura Y, Inoue T, et al. Early and late results of graft replacement for dissecting aneurysm of thoracoabdominal aorta in patients with Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2012;94: 759-65.
18. Ghanta RK, Green SY, Price MD, Arredondo CC, Wainwright D, Preventza O, et al. Midterm survival and quality of life after extent II thoracoabdominal aortic repair in Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:1402-9; discussion: 1409.
19. Dardik A, Krosnick T, Perler BA, Roseborough GS, Williams GM. Durability of thoracoabdominal aortic aneurysm repair in patients with connective tissue disorders. *J Vasc Surg.* 2002;36:696-703.
20. Kalkat MS, Rahman I, Kotidis K, Davies B, Bonser RS. Presentation and outcome of Marfan's syndrome patients with dissection and thoracoabdominal aortic aneurysm. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32:250-4.
21. Bavaria JE, Appoo JJ, Makaroun MS, Verter J, Yu ZF, Mitchell RS. Endovascular stent grafting versus open surgical repair of descending aortic aneurysms in low-risk patients: a multicenter comparative trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133:369-77.
22. Keschenau PR, Kotelis D, Bisschop J, Barbati ME, Grommes J, Mees B, et al. Editor's choice - open thoracic and thoraco-abdominal aortic repair in patients with connective tissue disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;54:588-96.
23. Ince H, Rehders TC, Petzsch M, Kische S, Nienaber CA. Stent-grafts in patients with Marfan syndrome. *J Endovasc Ther.* 2005;12:82-8.
24. Rustum S, Beckmann E, Martens A, Krüger H, Arar M, Kaufeld T, et al. Native and prosthetic graft infection of the thoracic aorta: surgical management. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;60:633-41.

Key Words: thoracoabdominal aortic repair, descending aortic repair, Marfan syndrome

2. Zusammenfassung:

2.1. Einführung:

Bindegewebserkrankungen stellen eine seltene erbliche Ursache für die Ausbildung von Aortenaneurysmen und -dissektionen dar. Das Marfan-Syndrom ist eine bekannte autosomal dominant vererbte Bindegewebsstörung mit Multisystem-Merkmalen, an denen auch das kardiovaskuläre System beteiligt ist (1, 2).

Diese kardiovaskulären Pathologien, einschließlich Aneurysmen und Dissektionen der Aorta, sind die häufigste Ursache für eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Marfan -Syndrom (3). Die am häufigsten durchgeführte kardiovaskuläre Operation bei Patienten mit Marfan-Syndrom ist ein Ersatz der Aortenwurzel bzw. der Aorta ascendens. Diese Operation ist bei etwa 75 bis 85% der Patienten erforderlich, und zwar aufgrund einer Dilatation oder einer Dissektion der Aorta (4,5). Darüberhinaus weisen viele Marfan-Patienten – insbesondere solche mit persistierender Aortendissektion – auch eine Dilatation der Aorta descendens auf. Diese Patienten benötigen häufig einen Ersatz der Aorta descendens (6,7).

Aufgrund eines hohen Risikos mittel- bis langfristiger Komplikationen bei Marfan -Patienten wird die endovaskuläre Aortenreparatur derzeit nicht als Standardoption für diese Patienten empfohlen (8,9). Die endovaskuläre Reparatur geht mit einem hohen Risiko einer Reintervention einher. Der offene thorakoabdominelle Aortenersatz gilt daher als der Goldstandard zur Behandlung von thorakoabdominellen Aneurysmen und chronischen Dilatationen nach Aortendissektion bei Patienten mit Marfan-Syndrom (1).

Der offen-chirurgische Ersatz der thorakoabdominellen Aorta stellt ein komplexes Operationsverfahren dar und birgt ein gewisses Risiko für Morbidität und Mortalität. Zuvor veröffentlichte Studien berichten über perioperative Sterblichkeitsraten von 1,3 bis 17% (10, 11,12). Potentielle perioperative Komplikationen umfassen Paraplegie, Schlaganfall, Nierenversagen und Stimmbandlähmung (13,14).

Ziel dieser Studie ist es, die kurz- und langfristigen Ergebnisse sowie das klinische Outcome des offenen Ersatzes der thorakoabdominellen Aorta bei Patienten mit Marfan-Syndrom zu untersuchen, die an der Medizinischen Hochschule Hannover operiert worden sind.

2.2. Material und Methoden:

Studiendesign:

Die geplante Arbeit stellt eine retrospektive klinische monozentrische Studie mit prospektivem Follow-up dar. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover genehmigt (Nr. 10425_BO_K_2022). In dem Zeitraum von 01.01.1995 - 09.09.2021 wurden in unserem Zentrum insgesamt 648 Patienten operiert, die einen thorakoabdominellen Aortenersatz erhielten. Von diesen waren 60 Patienten vom Marfan -Syndrom betroffen. Die Crawford -Klassifikation und die DeBakey-Klassifikation wurden verwendet, um die Aortenpathologien zu spezifizieren.

Studiendefinitionen und Follow-up:

Wir erhoben und analysierten präoperative Patientenmerkmale, intraoperative Variablen sowie Merkmale des chirurgischen Eingriffes, und postoperatives Outcome-Variablen. Die operative Mortalität wurde als Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Operation definiert. Die operativen Komplikationen wurden als vorübergehend angesehen, wenn sie sich bis zum Zeitpunkt der Entlassung oder während des Follow-ups zurückbildeten. Schlaganfall wurde als eine klinisch und/ oder radiologisch offensichtlich dauerhafte Hirnverletzung definiert. Paraplegie wurde als vollständiger Verlust der motorischen Stärke der unteren Extremität und Paraparese als teilweises motorisches Defizit der unteren Extremitäten definiert. Nierenversagen wurde als Erhöhung des Serumkreatinins auf $\geq 2,5$ mg/dl definiert.

Nach den gemeinsamen Richtlinien wurde das Follow-up durchgeführt (15). Die Patienten wurden telefonisch kontaktiert und in unserer Klinik nachuntersucht. Hausärzte wurden kontaktiert, um Untersuchungsergebnisse zu erhalten.

Chirurgische Technik:

Um die einseitige Beatmung der rechten Lunge zu ermöglichen, wird die Intubation mit einem Doppellumentubus durchgeführt. 13 Patienten erhielten am Tag vor der Operation einen intrathekalen Katheter und die Cerebrospinalflüssigkeit wurde drainiert, wenn der Druck über 10 mmHg zunahm. Die Patienten wurden im Operationssaal in einer links-helikalen Position auf einer Vakuummatratze platziert. Eine linkslaterale Thorakophrenicolaparotomie und retroperitonealer Dissektion wurde durchgeführt, um den chirurgischen Zugang zu ermöglichen. Nach systemischer Heparinisierung wurde die

extrakorporale Zirkulation über einen femoralen Zugang etabliert, und der Patient wurde auf 32 ° C gekühlt. Die thorakoabdominelle Aorta wurde von proximal nach distal mit einer Dacron-Prothese (Unigraft, Braun, Melsungen, Deutschland oder Hemashield, Marlborough, MA, USA) rekonstruiert. In den frühen Jahren unserer Praxis wurden die viszerale Arterien als Insel re-implantiert. In neuerer Zeit bevorzugen wir eine Dacron-Prothese mit Seitenarmen, um die viszerale Arterien einzeln zu anastomosieren. Intercostalarterien wurden je nach Größe und Rückfluss re-implantiert. Nach der Operation wurden die Patienten auf die Intensivstation verlegt.

Statistische Analyse:

Die Datenanalyse wurde unter Verwendung von SPSS 26 Statistics Software (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) IBM Corp.). Die Normalverteilung der Variablen wurde über den Kolmogorov-Smirnov-Test analysiert. Normal verteilte kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, während kontinuierliche Variablen ohne Normalverteilung als Median- und Interquartilbereich angegeben werden. Die Kaplan-Meier-Analyse wurde zur Bewertung des Überlebens und der Folgeeingriffe an der Aorta verwendet.

2.3. Ergebnisse:

Präoperative Patientendemografie:

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation betrug 39,5 ±10,7 Jahre. Der Großteil unserer Kohorte war männlich (n = 36, 60%). Von unserer Kohorte waren 49 Patienten (82 %) kardial voroperiert. 3 (5 %) Patienten hatten ein Endoleak nach vorheriger thorakaler endovaskulärer Aortenreparatur (TEVAR) oder endovaskulärer Aortenreparatur (EVAR). Eine Aortendissektion war bei 50 (83%) Patienten und Aortenaneurysma bei 10 (17%) vorhanden. 57 Operationen (95%) wurden elektiv geplant und 3 Patienten (5%) wurden einer Notfalloperation unterzogen.

Intraoperative Daten:

Die mittlere Operationszeit betrug 374,1 ±126,8 Minuten. 2 (3 %) Patienten wurden mit Linksherz-Bypass operiert und 10 (17 %) im hypothermen Kreislaufstillstand. Eine selektive Nierenarterienperfusion wurde in 22 Fällen (36,7 %) angewandt. Bei 32 Patienten (53%) wurde eine Reinsertion der Lumbalarterien durchgeführt und bei 9 Patienten (15%) ein Bypass der viszeralen Arterien. Die Extraktion eines zuvor implantierten Stentgrafts wurde bei 4 (7%) Patienten (2 Tevar, 2 EVAR) durchgeführt.

Frühes postoperatives Ergebnis:

Bei 10 Patienten (16,7%) war eine längere mechanische Beatmung (> 96 Stunden) erforderlich, und 6 (10%) Patienten benötigten eine Tracheotomie. Bei 5 Patienten traten postoperative Blutungskomplikationen auf, die eine chirurgische Revision erforderten. Eine permanente Paraplegie war bei 1 (1,7%) Patienten und permanente Paraparese bei 2 (3,3%) vorhanden. Zwei Patienten litten unter Schlaganfall (3%). Sechs Patienten (10 %) entwickelten ein akutes Nierenversagen, dass bei 3 Patienten (5 %) eine vorübergehende Dialyse erforderte. Bei der Entlassung benötigte nur ein (2%) Patient Dialyse.

Die 30-Tage-Sterblichkeit betrug 3 % (n = 2). Die erste Patientin, die starb, war eine 40-jährige Frau mit Mega-Aorten-Syndrom. Sie wurde zuvor mit einem Komposit-Aortenwurzelsatz und einem totalen Aortenbogenersatz mit Elefant trunk als kardiale Reoperation in unserer Klinik versorgt. Am sechsten postoperativen Tag erlitt sie eine akute Ruptur der Aorta descendens. Sie wurde unter kardiopulmonaler Reanimation notfallmäßig in den Operationssaal gebracht und es wurde ein thorakoabdomineller Aortenersatz

durchgeführt. Die Patientin verstarb jedoch noch am selben Tag an kardialem Pumpversagen.

Die zweite Patientin war eine 32-jährige Frau mit schwerer Adipositas (BMI 44) und Status nach aortenklappenerhaltendem Wurzelersatz (David) in unserem Zentrum im Alter von 20 Jahren. Sie mit einem thorakoabdominellen Aortenersatz und einem infrarenalen aorto-biiliacalen-Ersatz versorgt. Sie litt an einer intrakraniellen Blutung aufgrund einer Ruptur eines zerebralen Aneurysmas und starb am dritten postoperativen Tag.

Spätes postperatives Ergebnis:

Das Follow-up war bei 95 % aller Patienten vollständig und umfasste insgesamt 512 Patientenjahre.

Die 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten betragen 87 %, 80 % bzw. 68 %. In einer mittleren Follow-up Zeit von 21,5 Jahren wurden bei unseren Patienten insgesamt 16 Aorteninterventionen durchgeführt.

Die Freiheit von der Aortenintervention nach 1, 5 und 10 Jahren betrug 96%, 70% bzw. 68%.

3. Diskussion:

Der Ersatz der thorakoabdominellen Aorta bleibt ein komplexes Verfahren, aber diese Studie zeigt, dass diese Operation bei Marfan-Patienten äußerst sicher durchgeführt werden kann. Unsere Studie zeigte eine sehr niedrige perioperative Mortalität und gutes Langzeitergebnis. Viele Marfan-Patienten benötigen jedoch Reinterventionen im Bereich der Aorta. Da die endovaskuläre Aortenreparatur für Patienten mit Bindegewebserkrankungen nicht empfohlen wird, bleibt die offene Operation ein wichtiger Eckpfeiler der Therapie.

Gleichwohl bleiben Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Marfan-Syndrom erhöht (3), auch wenn die Aortenerkrankung therapiert ist. Der offene thorakoabdominelle Aortenersatz bleibt die Behandlung der Wahl mit guten Ergebnissen und verbunden mit einer geringen Reinterventionsrate (16).

Coselli und Kollegen berichteten von 4% Mortalität bei 127 Patienten mit Marfan-Syndrom, die einem thorakoabdominellen Aortenersatz unterzogen wurden (10). In ähnlicher Weise berichteten Omura et al. in ihrer Erfahrung mit dem thorakoabdominellen Aortenersatz bei 20 Patienten mit Marfan-Syndrom über keine Krankenhaussterblichkeit (17). Ghanta et al. berichteten über keinen Todesfall innerhalb von 30 Tagen nach der Operation (18).

Mit einer Frühsterblichkeitsrate von 3 % zeigte die vorliegende Studie vergleichbare Ergebnisse.

Man kann davon ausgehen, dass das relativ junge Alter der Marfan-Patienten zum Zeitpunkt der Operation zu der niedrigen Sterblichkeit beigetragen hat. Es wurde bereits gezeigt, dass jüngere Patienten ein geringeres perioperatives Risiko haben, wenn sie sich einem thorakoabdominellen Aortenersatz unterziehen (11).

Obwohl neurologische Komplikationen wie Schlaganfall, Paraplegie und Paraparese katastrophale Ereignisse darstellen, zeigen die meisten Studien, dass die Inzidenz dieser Komplikationen nach thorakoabdominalem Aortenersatz bei Patienten mit Marfan-Syndrom relativ gering ist (5, 17, 18, 19). Die vorliegende Studie zeigte eine sehr niedrige Inzidenz der permanenten Paraplegie-Rate (n = 1, 1,7%) oder dauerhafter Paraparese (n = 2, 3,3%) aufgrund einer spinalen-Ischämie. Diese Ergebnisse scheinen akzeptabel zu sein, insbesondere vor dem Hintergrund, dass einige Studien nach einer spinalen -Ischämie von bis zu 14% nach Aorta descendens- bzw thorakoabdominellem Aortenersatz berichten(21). Die Inzidenz des Schlaganfall (n = 2, 3%) war in der vorliegenden Studie ebenso niedrig.

Neurologische Komplikationen können ein Problem darstellen, da frühere Studien Schlaganfallraten von bis zu 5% angaben (22).

Ein akutes Nierenversagen ist nach komplexer Reparatur der thorakoabdominellen Aorta nicht ungewöhnlich. Sechs Patienten der vorliegenden Studie (10 %) entwickelten postoperativ ein akutes Nierenversagen. Vier Patienten benötigten vorübergehend Dialyse (6,6 %) und ein Patient (1,7 %) dauerhafte Dialyse. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen zuvor veröffentlichten Studien (10). Man kann davon ausgehen, dass die Nephroprotektion von großer Bedeutung ist, um das Risiko eines Nierenversagens zu minimieren.

Die vorliegende Studie untersuchte auch das langfristige Überleben. Die Überlebensraten von 1-, 5 und 10 Jahren betragen 87%, 80% bzw. 68%. Obwohl unsere Patientenkohorte zum Zeitpunkt der Erstoperation ein relativ junges Alter hatte, haben die Patienten mit Marfan eine verringerte Lebenserwartung. Dies könnte die akzeptablen, aber reduzierten Überlebensraten erklären. Die Todesursachen sind bei 3 Patienten bekannt, bei den übrigen Patienten unbekannt. Die Ursache für diese unbekanntenen Daten liegt am retrospektiven Charakter dieser Studie und stellt eine geringfügige Limitation der vorliegenden Studie dar. In der vorliegenden Studie waren während der Nachuntersuchung 16 Aorten-Neuinterventionen erforderlich. Dies unterstreicht, dass Patienten mit Bindegewebeerkrankungen nach Aortenersatz nicht geheilt werden, sondern ein lebenslanges erhöhtes Risiko für eine vaskuläre (Re-)Operation mit den damit verbundenen peri-proceduralen Risiken haben. Man hätte eine noch höhere Zahl für Aortenreoperationen an anderen Aortenabschnitten erwarten können. Dies kann dadurch erklärt werden, dass der Großteil unseres Patientenkollektivs in der Vergangenheit bereits einem kardiovaskulären Eingriff unterzogen wurde, meist wegen einer akuten Aortendissektion vom Typ A nach Stanford. Bei diesen Patienten war die Aortenwurzel bzw. die Aorta ascendens bereits ersetzt worden. Einige der Patienten in der vorliegenden Studie hatten möglicherweise auch eine vergrößerte distale Aorta, starben jedoch, bevor sie einen Durchmesser erreichten, der einen Aortenersatz erforderlich machte.

Die endovaskuläre Aortenreparatur beim Marfan-Syndrom ist immer noch umstritten mit wenig Erfahrung und Mangel an mittelfristigen und Langzeit-Follow-up-Studien. Koelbel et al. stellte eine Reihe von 24 Marfan-Patienten vor, die eine endovaskuläre Reparatur oder ein Hybridverfahren erhielten. Die Follow-up-Zeit betrug 42 Monate. Die frühe Sterblichkeit betrug 4% und das Überleben 87% nach 24 Monaten. Die Freiheit von Neuinterventionen

nach 12 Monaten betrug 77% (4). Eine andere kleine Studie mit 6 Patienten und eine Nachbeobachtungszeit von 51 Monaten zeigte jedoch, dass bei zwei Patienten eine offene chirurgische Reparatur erforderlich war und ein dritter Patient für die Operation in Betracht gezogen wurde. Ferner starb ein Patient 12 Monate nach endovaskulärer Reparatur (23). Diese Daten zeigen, dass eine endovaskuläre Therapie keine dauerhafte Lösung für Marfan-Patienten darstellt. Da sich endovaskuläre Therapien verbessern, könnte dies in Zukunft eine Option sein, aber derzeit nicht. Es kann jedoch eine Rettungsstrategie in kritischen Situationen sein, welche eine offene Operation ausschließen. Diesbetüglich hat unsere Gruppe eine Studie zum chirurgischen Management von Patienten mit nativer und prothetischer Infektion der thorakalen Aorta veröffentlicht (24). In dieser Studie wurden einige Patienten aufgrund von Aortenruptur oder Fistelbildung als Brücke zur offen-chirurgischen Reparatur mit einer endovaskulären Stentgraftimplantation versorgt. In ähnlicher Weise kann man die endovaskuläre Therapie in dringlichen Situationen für Patienten mit Bindegewebestörungen als eine Notfall-Option ansehen, um diese kritisch kranken Patienten bis zu einer offen-chirurgischen Operation zu ‚bridgen‘. Aus diesen Gründen muss man festhalten, dass der offene chirurgische Ersatz die bevorzugte Therapiewahl für Marfan-Patienten mit thorakoabdominellen Pathologien bleibt.

Zusammenfassend legt die vorliegende Studie dar, dass ein offen-chirurgischer Ersatz der Goldstandard für die Therapie von thorakoabdominellen Aortenpathologien bei Patienten mit Marfan-Syndrom bleibt. Diese Studie zeigt, dass ein offen-chirurgischer Ersatz in der modernen Zeit mit extrem niedrigen perioperativen Risiken durchgeführt werden kann. Die endovaskuläre Reparatur kann bei Patienten mit Bindegewebeerkrankungen für Notfallsituationen in Betracht gezogen werden, beispielsweise als ‚Bridge‘ zu einer offen-chirurgischen Operation. Die endovaskuläre Reparatur kann jedoch nicht als Standardtherapie für Marfan-Patienten fungieren.

4. Literaturverzeichnis:

1. Quentin Pellenc, Antoine Girault, Arnaud Roussel, Romain De Blic, Pierre Cerceau, Richard Raffoul, et al. Optimising Aortic Endovascular Repair in Patients with Marfan Syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020 Apr;59(4):577-585.
2. Murat Ugurlucan, Yilmaz Onal, Omer Ali Sayin, Feza Ekiz, Didem Melis Oztas, Murat Basaran, et al. Endovascular Thoracoabdominal Replacement after Total Abdominal Aortic Debranching. *Aorta (Stamford).* 2018 Feb;6(1):43-45.
3. Shunsuke Miyahara, Yutaka Okita. Overview of current surgical strategies for aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Surg Today.* 2016 Sep;46(9):1006-18.
4. Tilo Kölbel, Ahmed Eleshra, Mustafa Aldag, Fiona Rohlffs, Sebastian E Debus, Susanne Honig, et al. Endovascular Treatment of Aortic Pathologies in Patients With Marfan Syndrome: Single-Center Experience. *J Endovasc Ther.* 2021 Dec 30;15266028211067733.
5. G Mommertz, F Sigala, S Langer, T A Koeppel, W H Mess, G W H Schurink, et al. Thoracoabdominal aortic aneurysm repair in patients with marfan syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008 Feb;35(2):181-6.
6. Florian S Schoenhoff, Silvan Jungi, Martin Czerny, Eva Roost, David Reineke, Gabor Matyas, et al. Acute aortic dissection determines the fate of initially untreated aortic segments in Marfan syndrome. *Circulation.* 2013 Apr 16;127(15):1569-75.
7. Fabian A Kari, Maximilian F Russe, Prisca Peter, Philipp Blanke, Bartosz Rylski, Wulf Euringer, et al. Late complications and distal growth rates of Marfan aortas after proximal aortic repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 Jul;44(1):163-71.
8. Maude Gagné-Loranger, Pierre Voisine, François Dagenais. Should Endovascular Therapy Be Considered for Patients With Connective Tissue Disorder. *Can J Cardiol.* 2016 Jan;32(1):1-3.
9. Alyson Lee Waterman, Robert Joseph Feezor, W Anthony Lee, Philip J Hess, Thomas M Beaver, Tomas D Martin, et al. Endovascular treatment of acute, and chronic aortic pathology in patients with Marfan syndrome. *J Vasc Surg.* 2012 May;55(5):1234-40; discussion 1240-1.
10. Joseph S Coselli, Susan Y Green, Matt D Price, Jonathan A Hash, Yafei Ouyang, Irina V Volguina, et al. Results of Open Surgical Repair in Patients With Marfan Syndrome and Distal Aortic Dissection. *Ann Thorac Surg.* 2016 Jun;101(6):2193-201.

11. Akiko Tanaka, Samuel D Leonard, Harleen K Sandhu, Rana O Afifi, Charles C Miller 3rd, Kristofer M Charlton-Ouw, et al. Open Descending and thoracoabdominal Aortic repairs in Patients younger than 50 years old. *Ann Thorac Surg.* 2019 Sep;108(3):693-699.
12. William C Frankel , Howard K Song , Rita K Milewski , Sherene Shalhub , Norma L Pugh , Kim A Eagle , et al. Open Thoracoabdominal Aortic Repair in Patients With Heritable Aortic Disease in the GenTAC Registry. *Ann Thorac Surg.* 2020 May;109(5):1378-1384.
13. Joseph S Coselli, Scott A LeMaire, Ourania Preventza, Kim I de la Cruz, Denton A Cooley, Matt D Price, et al. Outcomes of 3309 thoracoabdominal aortic aneurysm repairs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 May;151(5):1323-37.
14. Joseph S Coselli, Scott A LeMaire, Lon D Conklin, Cüneyt Köksoy, Zachary C Schmittling. Morbidity and mortality after extent II thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg.* 2002 Apr;73(4):1107-15; discussion 1115-6.
15. Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:523–8.
16. Rana O Afifi, Akiko Tanaka, Ibrahim Yazji, Hazim J Safi, Anthony L Estrera. Thoracoabdominal aortic aneurysm repair in Marfan syndrome: how we do it. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017 Nov;6(6):709-711.
17. Alan Dardik, Teresa Krosnick, Bruce A Perler, Glen S Roseborough, G Melville Williams. Durability of thoracoabdominal aortic aneurysm repair in patients with connective tissue disorders. *J Vasc Surg.* 2002 Oct;36(4):696-703.
18. Atsushi Omura, Akiko Tanaka, Shunsuke Miyahara, Toshihito Sakamoto, Yoshikatsu Nomura, Takeshi Inoue, et al. Early and late results of graft replacement for dissecting aneurysm of thoracoabdominal aorta in patients with Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2012 Sep;94(3):759-65.
19. Maninder S Kalkat, Ishtiaq Rahman, Kostas Kotidis, Ben Davies, Robert S Bonser. Presentation and outcome of Marfan's syndrome patients with dissection and thoraco abdominal aortic aneurysm. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 Aug;32(2):250-4.
20. Ravi K Ghanta, Susan Y Green, Matt D Price, Courtney C Arredondo, D'Arcy Wainwright, Ourania Preventza, et al. Midterm Survival and Quality of Life After Extent II Thoracoabdominal Aortic Repair in Marfan Syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2016 Apr;101(4):1402-9; discussion 1409.

21. Joseph E Bavaria, Jehangir J Appoo, Michael S Makaroun, Joel Verter, Zi-Fan Yu, R Scott Mitchell. Endovascular stent grafting versus open surgical repair of descending aortic aneurysms in low-risk patients: A multicenter comparative trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Feb;133(2):369-377.
22. Paula R Keschenau, Drosos Kotelis, Jeroen Bisschop, Mohammad E Barbati, Jochen Grommes, Barend Mees, et al. Editor's Choice - Open Thoracic and Thoraco-abdominal Aortic Repair in Patients with Connective Tissue Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017 Nov;54(5):588-596.
23. Hüseyin Ince, Tim C Rehders, Michael Petzsch, Stephan Kische, Christoph A Nienaber. Stent-grafts in patients with marfan syndrome. *J Endovasc Ther.* 2005 Feb;12(1):82-8.
24. Saad Rustum, Erik Beckmann, Andreas Martens, Heike Krüger, Morsi Arar, Tim Kaufeld, et al. Native and prosthetic graft infection of the thoracic aorta: surgical management. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;60:334-641

7. Danksagung:

Ich danke Herrn Professor Dr. med. A. Haverich für die Gelegenheit, diese Dissertation in der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover durchführen zu können.

Die Durchführung dieser Promotionsarbeit war nur mit der Unterstützung einiger Beteiligter möglich. Daher möchte ich mich ausdrücklich bedanken bei

...meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Malakh Lal Shrestha für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und der mannigfachen Ideengebung, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete. Die zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene werden mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden.

Für die inhaltliche Ausrichtung und die thematische Eingrenzung sei Herrn PD Dr. Erik Beckmann gedankt, der meine Arbeit über einen längeren Zeitraum begleitet hat. Durch sein großes Engagement und die fachlichen Hinweise hat PD Dr. Erik Beckmann wesentlich zum erfolgreichen Abschluss der Arbeit beigetragen. Durch seine Hilfe erhielt ich Zugang zu allen Daten, die für die Durchführung dieser Arbeit sowie für die Veröffentlichung der Publikation notwendig waren.

... Herrn Dr. med. S. Rustum für die wertvolle Hilfe im Zuge der Formatierung dieser Arbeit,

... meiner Familie, ohne deren bedingungslose Unterstützung weder das lange Studium noch die Durchführung und Fertigstellung dieser Promotionsarbeit möglich gewesen.

8. Erklärung nach §2 Abs. 2 Nr. 7 und 8 PromO

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „Single-center experience with thoracoabdominal aortic replacement in patients with Marfan syndrome “ in der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Malakh Lal Shrestha und mit der Unterstützung durch Herrn PD Dr. Erik Beckmann ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Ergebnisse der Dissertation wurde in der Fachzeitschrift „Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery Open “ veröffentlicht.

23.02.2024