

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

**Radiomorphologische Charakterisierung des pulmonalen
Homografts nach Ross - Operation**

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

vorgelegt von
Michael Petersen
aus Flensburg

Lübeck 2008

1. Berichterstatter: PD Dr. med. J. F. Matthias Bechtel

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Matthias Heringlake

Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.2008

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 25.02.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>1</u> Einleitung	<u>1</u>
<u>2</u> Material und Methoden	<u>5</u>
Patientenkollektiv	5
Operationstechnik	6
Charakteristika des pulmonalen Homografts	8
Vergleichs- bzw. Normalkollektiv	10
Computertomographische Untersuchung	11
Auswertung der CT- Angiographien	13
Statistische Methoden	15
<u>3</u> Ergebnisse	<u>17</u>
Auswertung der CT- Angiographien in der Ross- Gruppe	17
Auswertung der CT- Angiographien im Normalkollektiv	20
Vergleich zwischen Ross- Gruppe und Normalkollektiv	23
<u>4</u> Diskussion	<u>26</u>

	Seite
<u>5</u> Zusammenfassung	<u>32</u>
<u>6</u> Literaturverzeichnis	<u>33</u>
<u>7</u> Danksagung	<u>39</u>
<u>8</u> Lebenslauf	<u>40</u>
<u>9</u> Publikationsverzeichnis	<u>42</u>

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 2-1: Alter bei Nachuntersuchung (Ross- Gruppe)	5
Abb. 2-2: Abstand OP- CT	6
Abb. 2-3: Photographie eines Pulmonalishomografts	7
Abb. 2-4: Lieferanten der Homografts	8
Abb. 2-5: Alter des Homograft- Spenders	9
Abb. 2-6: Alter bei Nachuntersuchung (Normalkollektiv)	11
Abb. 2-7: CT- Angiographie eines Patienten nach Ross- Operation	14
Abb. 2-8: Schematische Repräsentation der Abb. 2-7	15
Abb. 4-1: Modifizierter Homograft	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 2-1: Beobachtete Mängel an den implantierten Homografts	10
Tab. 3-1: Gemessene Distanzen entlang des Pulmonalishomografts	17
Tab. 3-2: Korrelationsanalyse	18
Tab. 3-3: Gemessene Distanzen in Abhängigkeit vom Geschlecht	19
Tab. 3-4: Gemessene Distanzen in Abhängigkeit vom Homograft- Lieferanten	19
Tab. 3-5: Gemessene Distanzen in Abhängigkeit von Mängeln am Homograft	19
Tab. 3-6: Durchmesser in Abhängigkeit der Technik der distalen Anastomose	20
Tab. 3-7: Gemessene Distanzen entlang der A. pulmonalis im Normalkollektiv	21
Tab. 3-8: Korrelationsanalyse	22
Tab. 3-9: Durchmesser in Abhängigkeit vom Geschlecht (Normalkollektiv)	22
Tab. 3-10: Gemessene Distanzen in Homograft bzw. A. pulmonalis	23

	Seite
Tab. 3-11: Gegenüberstellung von demographischen Parametern in Ross- Gruppe und Normalkollektiv	24
Tab. 3-12: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse	25

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb,	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie- Angiographie
EKG	Elektrokardiogramm
i. d. R.	in der Regel
KÖF	Körperoberfläche
kV	Kilovolt
mA	Milliampere
ml	Milliliter
mm	Millimeter
ms	Millisekunde
n	Anzahl
ns	nicht signifikant
OP	Operation
p	Signifikanzniveau
r	Korrelation nach Pearson
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
s	Sekunde

Tab.	Tabelle
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig- Holstein
vs.	versus

1. Einleitung

Aortenklappenfehler zählen zu den häufigsten Herzklappenfehlern in der Bevölkerung und werden durch angeborene Anomalien (bikuspide Aortenklappe), hohes Lebensalter und allgemeine Risikofaktoren der Atherosklerose begünstigt. Als Therapie steht der chirurgische Aortenklappenersatz zur Verfügung; eine Rekonstruktion der Aortenklappe ist nur in Ausnahmefällen möglich. In Deutschland werden derzeit mehr als 10.000 isolierte Aortenklappenersatzoperationen pro Jahr durchgeführt, die Tendenz ist steigend (8).

Alle bekannten biologischen und mechanischen Aortenklappenprothesen weisen gegenüber der nativen Aortenklappe Einschränkungen auf. Weder biologische noch mechanische Aortenklappenprothesen zeigen ein hämodynamisches Verhalten, das der nativen Aortenklappe vergleichbar ist. Sie sind wegen des eingebrachten Fremdmaterials in besonderem Maße Ausgangspunkt für eine Endokarditis. Weder biologische noch mechanische Aortenklappenprothesen können mitwachsen, so dass ihr Einsatz in der Kinderherzchirurgie limitiert ist. Biologische Aortenklappenprothesen neigen zudem zur Degeneration, was einen erneuten Eingriff nach Jahren – mit erhöhtem Risiko – notwendig macht (1, 11, 17). Mechanische Aortenklappenprothesen sind typischerweise ausgesprochen thrombogen, weshalb eine dauerhafte orale Antikoagulationstherapie erforderlich ist und die Patienten durch thrombotische, thrombembolische sowie hämorrhagische Komplikationen gefährdet sind (9, 19, 22). Darüber hinaus wird die Antikoagulationstherapie und die mit ihr verbundene Einschränkung in der Lebensführung sowie die Geräusentwicklung durch die mechanischen

Herzklappen von einigen Patienten als Einschränkung der Lebensqualität empfunden (4, 23, 26).

Obwohl heute eine Reihe von Aortenklappenprothesen mit befriedigender bis guter Funktion und Haltbarkeit zur Verfügung stehen und dadurch unzweifelhaft die Prognose der Patienten mit Aortenklappenfehler positiv beeinflusst werden konnte, zeigen die vorangegangenen Ausführungen, dass ein optimaler Aortenklappenersatz bislang nicht vorliegt.

Als vielversprechende Alternative zum prothetischen Aortenklappenersatz hat der autologe Aortenklappenersatz nach Ross zunehmende Bedeutung erlangt. Erstmals 1967 beschrieben und nach ihrem Inaugurator Donald N. Ross benannt, handelt es sich hierbei um den Ersatz der erkrankten Aortenklappe durch die autologe Pulmonalklappe (28, 29). Der durch die Explantation der Pulmonalklappe entstehende Defekt im rechtsventrikulären Ausflusstrakt muss während derselben Operation rekonstruiert werden. Hierzu wird üblicherweise ein klappentragender, kryokonservierter, pulmonaler Homograft verwendet.

Die autologe, vitale Pulmonalklappe, die der Aortenklappe in Anatomie und Funktion ähnlich ist, kommt wegen ihrer Wachstumsfähigkeit, immunologischen Kompatibilität, fehlenden Thrombogenität, Geräuschlosigkeit und ihrem hämodynamischen Verhalten dem idealen Aortenklappenersatz so nahe wie keine andere Form des Aortenklappenersatzes. Die Ross- Operation wird dennoch von vielen Seiten kritisiert, u. a. wegen der operativen Komplexität, wegen ungeklärter technischer Details und der Tatsache, dass eine univalvuläre Erkrankung einen bivalvulären Eingriff mit der potentiellen Gefahr von Reoperationen an beiden Klappen nach sich zieht.

Während Reoperationen an der Neo- Aortenklappe nach eigener Erfahrung, den Daten des internationalen Ross- Registers (18, 24, 25) und neueren Publikationen zumindest in den ersten 10 bis 15 Jahren nach der Operation selten zu sein scheinen und maßgeblich auf technische Probleme zurückgeführt werden können (5, 27, 32), sind bei den Pulmonalklappen- Homografts im postoperativen Verlauf fortschreitende Veränderungen an den Klappen zu beobachten (7, 30). Da ältere Daten zur Verwendung von Homografts und die Erfahrungen aus der Kinderherzchirurgie nahelegen, dass die meisten Klappenhomografts im Verlauf degenerieren, scheint eine wesentliche Schwachstelle der Ross-Operation der iatrogene Defekt im Bereich der rechtsventrikulären Ausflussbahn (RVOT) zu sein (6, 10, 16). Die Reoperationsrate aufgrund einer Neo-Pulmonalklappendegeneration nach Ross- Operation scheint tatsächlich höher zu sein als die durch Neo-Aortenklappenprobleme hervorgerufenen Folgeeingriffe (12, 13).

Bei einem Großteil der Patienten nach Ross- Operation lässt sich eine Verringerung der effektiven Klappenöffnungsfläche des Pulmonalklappenhomografts mit konsekutivem Anstieg des Druckgradienten innerhalb von zwei Jahren beobachten. Es überrascht, dass dieser Prozess in den meisten Fällen anschließend zum Stillstand kommt, so dass keine oder nur noch geringe Veränderungen während der nächsten Jahre beobachtet werden (15).

Über die Ursachen dieser Homograftdegeneration liegen wenige gesicherte Daten vor. Neben einer spezifischen immunologischen Abwehrreaktion kommen vor allem Vorschädigungen durch die Kryokonservierung (z. B. De-Endothelialisierung), eine Fremdkörperreaktion und eine unzureichende Vitalität in Frage (2, 14, 34). Weder histologisch noch morphologisch konnte bisher das

Krankheitsbild der Homograftdegeneration ausreichend beschrieben werden. Weitere Kenntnisse der Ursachen einer Homograftdegeneration wären jedoch bei der Suche nach Lösungsmöglichkeiten von großem Nutzen.

In der einzigen bislang publizierten morphologischen Studie konnten Carr-White et al. (10) mittels Magnetresonanztomographie bei 15 Patienten mit echokardiographisch gesicherter Pulmonalklappenhomograftstenose nach Ross-Operation eine Verengung des gesamten Klappen- Pulmonalarterien- Konduits bzw. der distalen Nahtlinie bei 14 Patienten und eine exzessive Reaktion des umliegenden Gewebes bei 11 Patienten nachweisen. Die Autoren folgerten, dass eine postoperative inflammatorische Reaktion auf den Homograft zu einer Kompression beziehungsweise einer Schrumpfung des Homografts führt. Die Studie ist jedoch wegen der geringen Patientenzahl ausgesprochen wenig aussagekräftig.

Das Ziel der vorliegenden Promotionsschrift ist es, die Degeneration des Pulmonalklappenhomografts morphologisch zu beschreiben. Hierzu wurden Patienten nach Ross-Operation mittels Computertomographie- Angiographie [CTA] untersucht und die Ergebnisse mit einer nicht operierten Kontrollgruppe verglichen.

2. Material und Methoden

Patientenkollektiv

In der Zeit von März 2002- Mai 2003 führten wir bei 79 Patienten, die sich einer Ross-Operation unterzogen hatten, eine CT-Untersuchung aus diagnostischen Gründen durch. Die Indikationen zur Durchführung einer CT- Angiographie waren in der Regel ein Druckanstieg über der Neo- Pulmonalklappe, ein echokardiographisch nicht ausreichend sicher auszuräumender Verdacht auf einen Perikarderguss oder unklares Fieber. Alle Patienten gaben im Zuge der Nachuntersuchungen ihr Einverständnis zur Verwendung der erhobenen Daten.

Die untersuchten Patienten waren überwiegend männlichen Geschlechts (n=68, 86%). Das mittlere Alter betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 43 ± 12 Jahre (Abbildung 2-1).

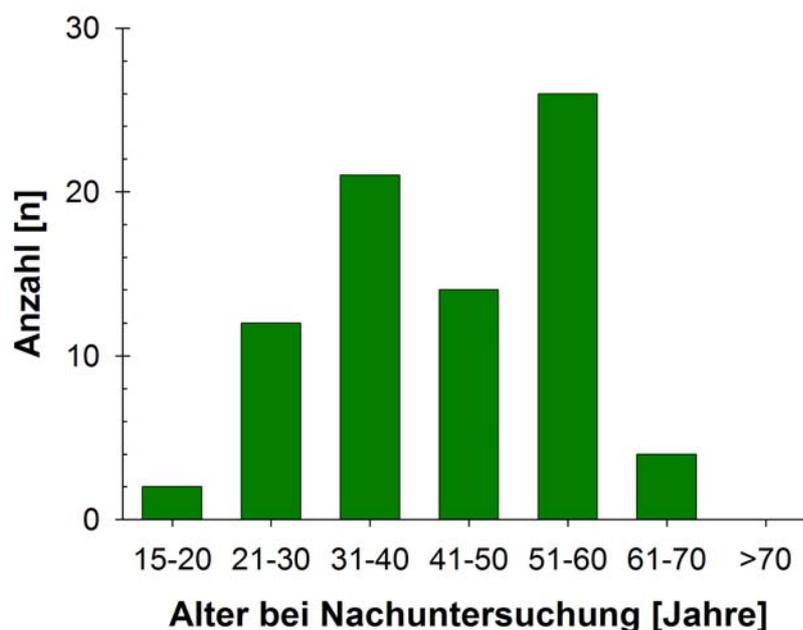


Abb. 2-1: Alter der 79 Patienten in der Ross-Gruppe zum Zeitpunkt der CT-Nachuntersuchung.

Körperlänge, -gewicht und -oberfläche der Patienten betragen im Mittel 178 ± 8 cm, 81 ± 15 kg und $2,0 \pm 0,2$ m². Der Zeitraum zwischen Operation und Nachuntersuchung betrug 31 Monate im Median (Minimum- Maximum 5- 156 Monate, **Abbildung 2-2**).

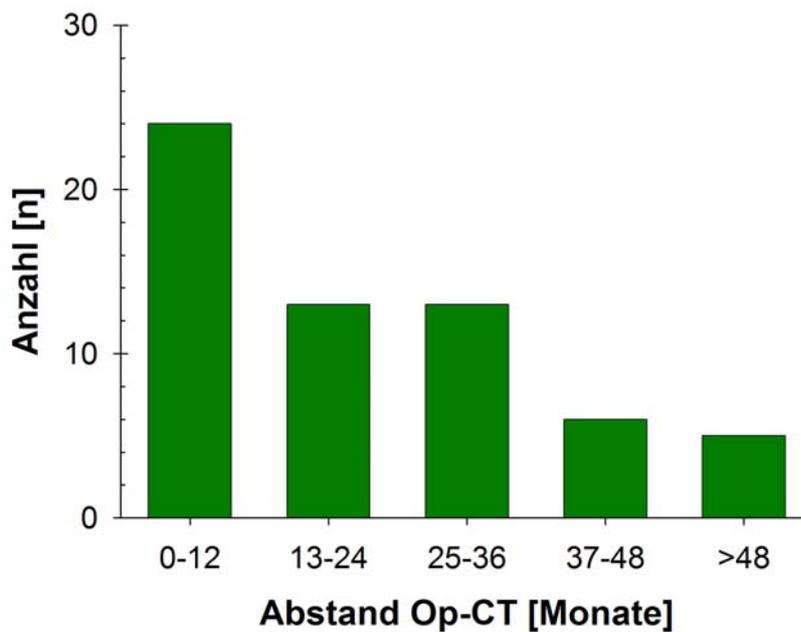


Abb. 2-2: Zeitlicher Abstand zwischen Ross-Operation und CT-Nachuntersuchung in Monaten

Operationstechnik

Alle Operationen erfolgten in Allgemeinanästhesie über eine mediane Sternotomie. In moderater Perfusionshypothermie von 28 bis 30 Grad Celsius und kardioplegischem Herzstillstand wurde zunächst über eine kurze Inzision oberhalb der Kommissuren die Pulmonalklappe auf ihre Verwendungsfähigkeit untersucht. War diese gegeben, erfolgte anschließend die Exzision der Pulmonalklappe unter sorgfältiger Schonung des Koronararterienhauptstammes und des ersten Septumastes des Ramus interventricularis anterior. Die Implantation der autologen

Pulmonalklappe in Aortenposition erfolgte in Subkoronartechnik. Die Anastomose besteht aus zwei Nahtreihen, einer basalen aus etwa 40 4/0 SeraCor® Einzelknopfnähten (Serag-Wiessner), sowie einer distalen Nahtreihe aus 5/0 Prolene® (Ethicon GmbH Deutschland), die als fortlaufende Naht den subkoronaren Anheftungsrand des Autografts bildet (32).

Der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt wurde durch Implantation einer kryokonservierten pulmonalen Leichenklappe wiederhergestellt. Dieser Homograft besteht aus einem proximalen Muskelwulst, der vor der Implantation weitgehend reseziert wird, sowie der Pulmonalklappe samt dem Pulmonalarterienhauptstamm (**Abbildung 2-3**). Die Aufteilung in rechte und linke Pulmonalarterie wurde, soweit erhalten, reseziert.

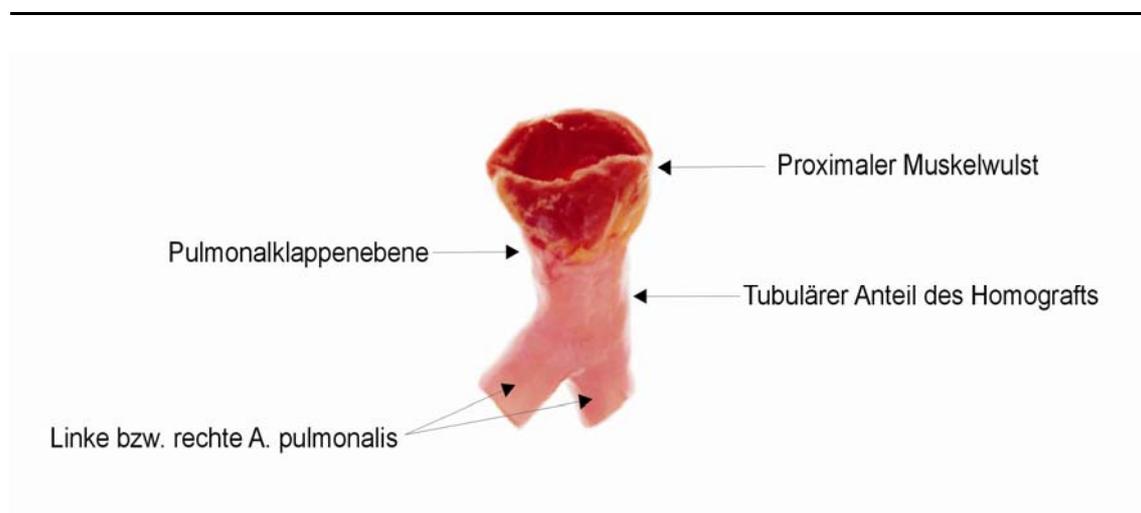


Abb. 2-3: Photographie eines Pulmonalishomografts

Der proximale Muskelwulst wird vor Implantation weitgehend reseziert; die linke und rechte Aa. pulmonales werden komplett entfernt.

Nach Auftauen des Homografts erfolgte zunächst das Erstellen der distalen Anastomose kurz vor der Pulmonalisbifurkation mit einer fortlaufenden 5/0 Prolene® Nahtreihe (n=70; 89%), mit 5/0 Prolene® Einzelknopfnähten (n=2; 3%) oder einer Mischung aus Einzelknopfnähten und fortlaufender Naht (n=2; 3%). Bei fünf Patienten fehlten eindeutige Informationen im Operationsprotokoll, wie die distale Anastomose angefertigt wurde. Die proximale Anastomose im Bereich des rechtsventrikulären Ausflusstraktes wurde bei allen Patienten mittels fortlaufender 4/0 Prolene® Naht vorgenommen.

Charakteristika des pulmonalen Homografts

Die Pulmonalklappenconduits wurden – je nach Verfügbarkeit – von fünf unterschiedlichen Homograft- Banken erworben, s. **Abbildung 2-4**.

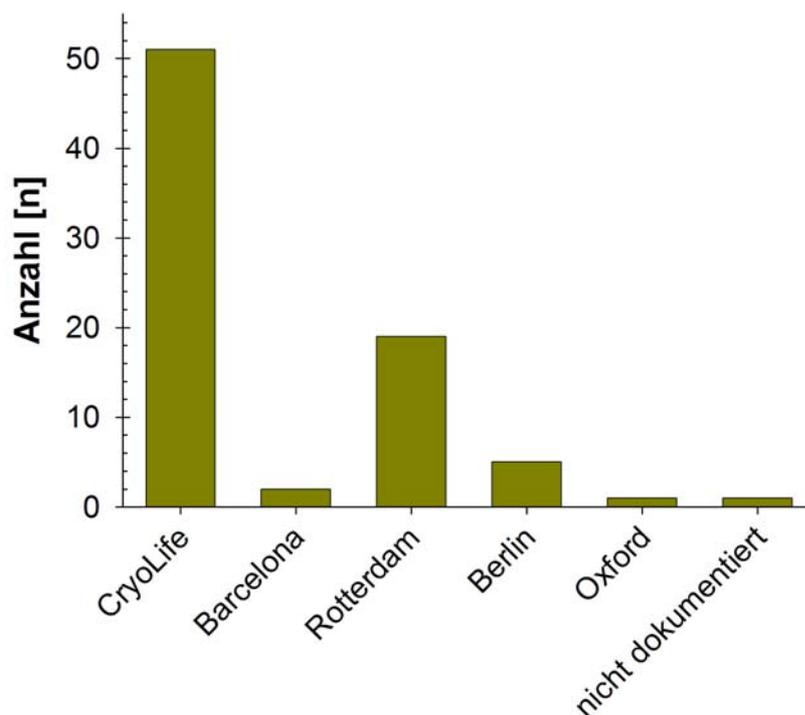


Abb. 2-4: Lieferanten der Homografts

Wie aus **Abbildung 2-4** ersichtlich, wurden etwa 65% (n=51) der Homografts von einem einzelnen, kommerziellen amerikanischen Hersteller (CryoLife, Kennesaw, GA) geliefert, die übrigen Homografts stammten von europäischen Gewebsbanken.

Das Geschlecht des Homograft- Spenders war in 70 Fällen bekannt (n=50 männlich, 71%; n=20 weiblich, 20%) und war konkordant zu dem des Empfängers bei n=51 (66%) und diskordant bei n=26 (34%). Das Alter des Spenders war bei n=51 (66%) und diskordant bei n=26 (34%). Das Alter des Spenders war bei n=61 (77%) bekannt und betrug im Mittel 47 ± 11 Jahre, siehe **Abbildung 2-5**

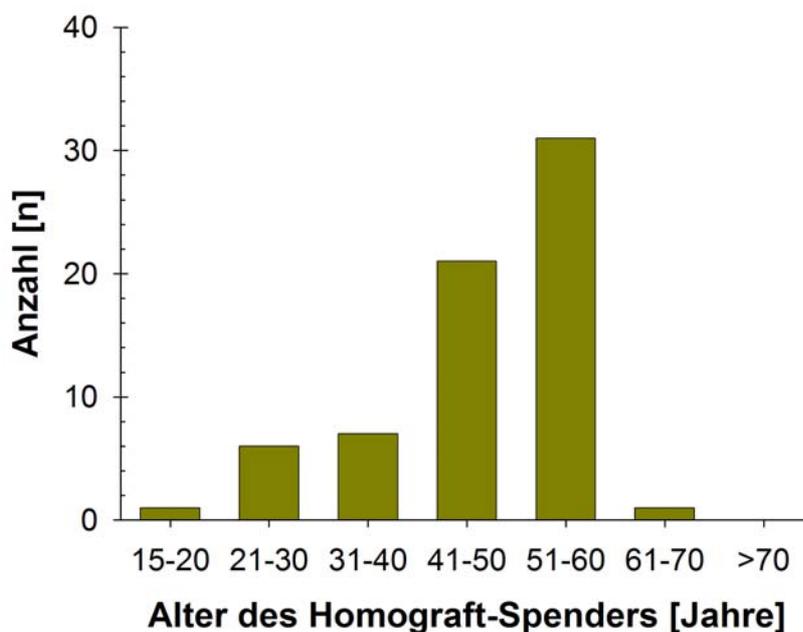


Abb. 2-5: Alter des Homograft- Spenders in Jahren

Unbekannt bei n=18

Der mittlere Durchmesser des Homografts betrug laut Angaben des Lieferanten auf dem Kryokonservierungsprotokoll $25,4 \pm 1,3$ mm. **Tabelle 2-1** gibt Auskunft über beobachtete, aber als nicht bedeutsam gewertete Mängel an den Homografts.

Tabelle 2-1: Beobachtete Mängel an den implantierten Homografts

	Anzahl [n]	fehlende Angaben [n]
Fenestrationen	34 (43%)	16 (20%)
Sklerosierungen	29 (37%)	20 (25%)
Atherosklerose	7 (9%)	20 (25%)

Vergleichs- bzw. Normalkollektiv

Zum Vergleich mit den in der Ross- Gruppe erhobenen Daten wurden CT-Angiographien vermessen, die im selben Zeitraum in der Abteilung für Radiologie aus verschiedenen medizinischen Gründen angefertigt wurden. Keiner der Patienten wies vorherige Eingriffe im Bereich der Arteria pulmonalis auf. Alle Patienten hatten ihr Einverständnis gegeben, dass die CT- Untersuchungen für wissenschaftliche Zwecke weiterverwendet werden dürfen. Insgesamt standen CTAs von 123 Nicht-Ross- Patienten zur Verfügung. Diese Gruppe wird in der Folge vereinfacht als Normalkollektiv bezeichnet.

Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten im Normalkollektiv war nahezu ausgeglichen (männlich: n=67, 56%; weiblich: n=53, 44%; Angaben fehlend: n=3). Das mittlere Alter betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 63 ± 14 Jahre (**Abbildung 2-6**). Die Angaben zu Körperlänge, -gewicht und -oberfläche

fehlten bei $n=37$ Patienten des Normalkollektivs; sie betragen bei den übrigen 86 Patienten im Mittel 173 ± 10 cm, 78 ± 17 kg und $1,9 \pm 0,2$ m².

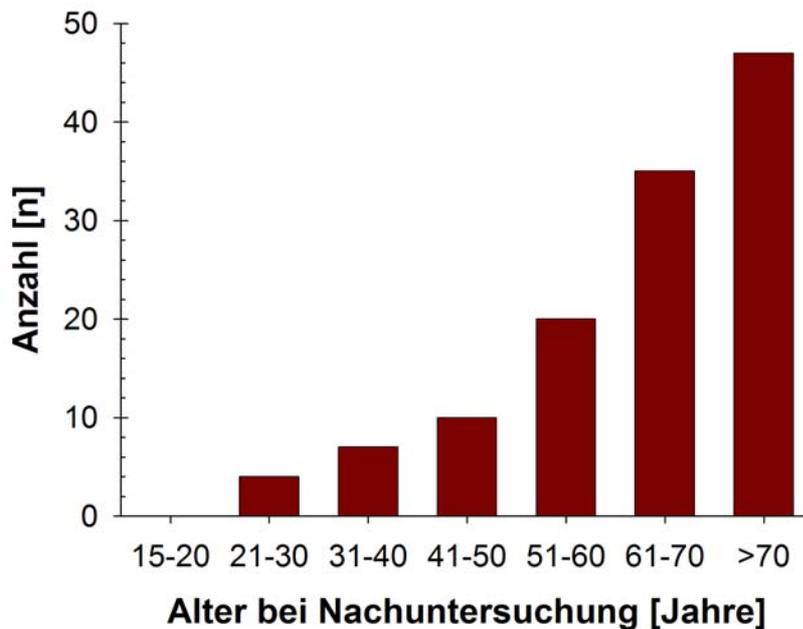


Abb. 2-6: Alter der 123 Patienten des Normalkollektivs in Jahren

Im Unterschied zu den Patienten der Ross- Gruppe (s. Abb. 2-1) liegt nicht ansatzweise eine Normalverteilung des Alters vor.

Computertomographische Untersuchung

Die Untersuchung der Ross- Patienten am Institut für Radiologie wurde an einem Mehrzeilencomputertomographen der Firma Toshiba Medical Systems, Modell Aquilion Multi, durchgeführt. Die Datenaufnahme erfolgt im Spiralmodus mit kontinuierlicher EKG- Signalaufzeichnung während einer Atemanhaltephase des Patienten. Die Länge des Scans reicht vom Aortenbogen bis zum subvalvulären Ausflusstrakt und beträgt etwa 12 cm.

Da die EKG- Signale mit den Bilddaten der CT parallel gespeichert werden, ist es möglich, die Rekonstruktion eines Bilddatensatzes im Anschluss an die

Datenaufnahme durchzuführen. Diese Art der Rekonstruktion wird Retrospektives Gating genannt. Eine Option des Retrospektiven Gatings ist die segmentierte Rekonstruktion, welche in der vorliegenden Arbeit angewandt wird. Bei der segmentierten Rekonstruktion werden die Daten aus der diastolischen Herzphase gewählt. In dieser Phase weist das Herz kaum Bewegungen auf, was für die Darstellbarkeit der zu untersuchenden Bereiche des Herzens und der herznahen großen Gefäße unabdingbar ist. Je nach Herzfrequenz variiert die zeitliche Auflösung zwischen 80- 300 ms. Die so erhaltenen Einzelbilder mit hoher Ortsauflösung werden in einem Bildstapel zusammengefügt und können nun archiviert und weiter bearbeitet, beziehungsweise ausgewertet werden. Zwei Messungen werden durchgeführt. Der erste native Scan dient der Lokalisierung und Quantifizierung von Verkalkungen. Der zweite Scan ist eine kontrastmittelgestützte CT- Angiographie zur Darstellung der luminalen und extraluminalen Morphologie des RVOT und Truncus Pulmonalis, beziehungsweise Homografts.

Die Nativuntersuchung erfolgt in einer Schichtdicke von 2 mm mit überlappender Schichtrekonstruktion. Die Rotationszeit beträgt 0,5 s. An der Röntgenröhre ist eine Spannung von 120 kV und einer Stromstärke von 150 mA angelegt. Die CTA erfolgt je nach Atemanhaltevermögen in einer Schichtdicke von 1–2 mm mit überlappender Schichtrekonstruktion. Die Rotationszeit liegt bei 0,5 s, die Röhrenspannung beträgt 120 kV und die Stromstärke 200-250 mA. Als Röntgenkontrastmittel werden 120 ml eines jodhaltigen, nichtionischen wasserlöslichen Kontrastmittels (Ultravist 370[®], Bayer HealthCare Pharmaceuticals) verwendet, injiziert über einen in einer Kubitalvene liegenden Venenkatheter. Die Injektion erfolgt mittels einer automatischen Pumpe mit einer

Flussgeschwindigkeit von 3,5 ml/s. Der Spiralstart wird über ein automatisches Kontrastmittel-Bolustracking-Programm ausgelöst. Die Datenaquisition startet wenn in der Aorta ascendens ein definierter Dichteschwellenwert erreicht wird, also die Kontrastmittelkonzentration im Gefäß hoch genug ist.

Die Auswertung erfolgt an Philips-Auswertekonsolen. Die Bilddaten werden mittels einer Multiplanaren Reformatierung [MPR] entlang eines gekrümmten Pfades, der genau durch die Mitte des Lumens des zu untersuchenden Gefäßes gelegt wird, neu berechnet. Die MPR erfolgt in paraaxialer, parasagittaler und parakoronarer Ebene durch den RVOT und Truncus pulmonalis bis zur Pulmonalisbifurkation. Die so erhaltenen Bilddatensätze lassen erst eine korrekte Beurteilbarkeit der luminalen und extraluminalen Morphologie der zu untersuchenden Bereiche zu. Die Dokumentation erfolgt auf Röntgenfilm.

Auswertung der CT-Angiographien

Nach Umkopieren von Röntgenfilm auf Papier und dem Einscannen der Umriss des Homografts/ der Pulmonalarterie erfolgte die weitere Auswertung mit Hilfe des Sigma-Scan-Systems® (Jandel Scientific). Zunächst wurden die Messpunkte im Bereich des pulmonalen Homografts im Ross- Kollektiv beziehungsweise der rechtsventrikulären Ausflussbahn im Normalkollektiv festgelegt. Verwendet wurden die parakoronaren Projektionen, die einen „Blick“ auf die gesamte Länge des Homografts, bzw. der nativen A. pulmonalis erlauben. Gemessen wurden die Durchmesser des Homografts im Anastomosenbereich unmittelbar proximal der Klappenebene, (bzw. der Klappenebene im Normalkollektiv; A-B in den **Abbildungen 2-7 und 2-8**) sowie an der distalen Anastomose (bzw. der Durchmesser knapp vor der Pulmonalisbifurkation im Normalkollektiv; C-D in den **Abbildungen 2-7 und 2-8**). Weiteres Interesse galt den geringsten Diametern im

tubulären Bereich des Homografts bzw. des Pulmonalishauptstamms. Um diesen zu ermitteln und zu lokalisieren, wurde die Distanz zwischen der proximalen Durchmesserbestimmung (A-B) und der distalen Durchmesserbestimmung (C-D) in drei gleich lange Segmente unterteilt. An der jeweils engsten Stelle innerhalb dieser 3 Segmente der A. pulmonalis wurde anschließend der Diameter gemessen (E-F, G-H, und I-J in den **Abbildungen 2-7 und 2-8**).

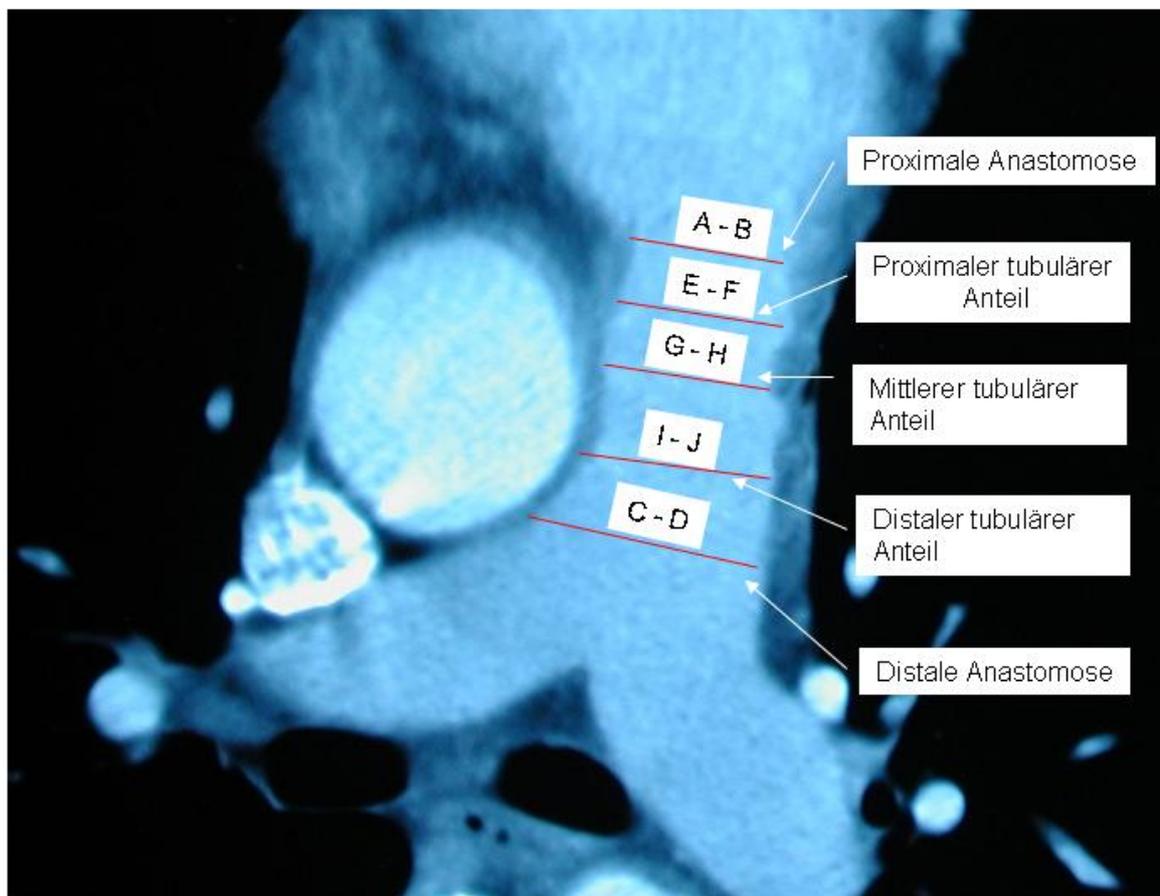


Abb. 2-7: CT-Angiographie eines Patienten nach Ross-Operation

Parakoronare Projektion. Die 5 vermessenen Distanzen im Bereich des Homografts sind eingezeichnet. Für nähere Erläuterungen siehe Abb. 2-8 und den Text.

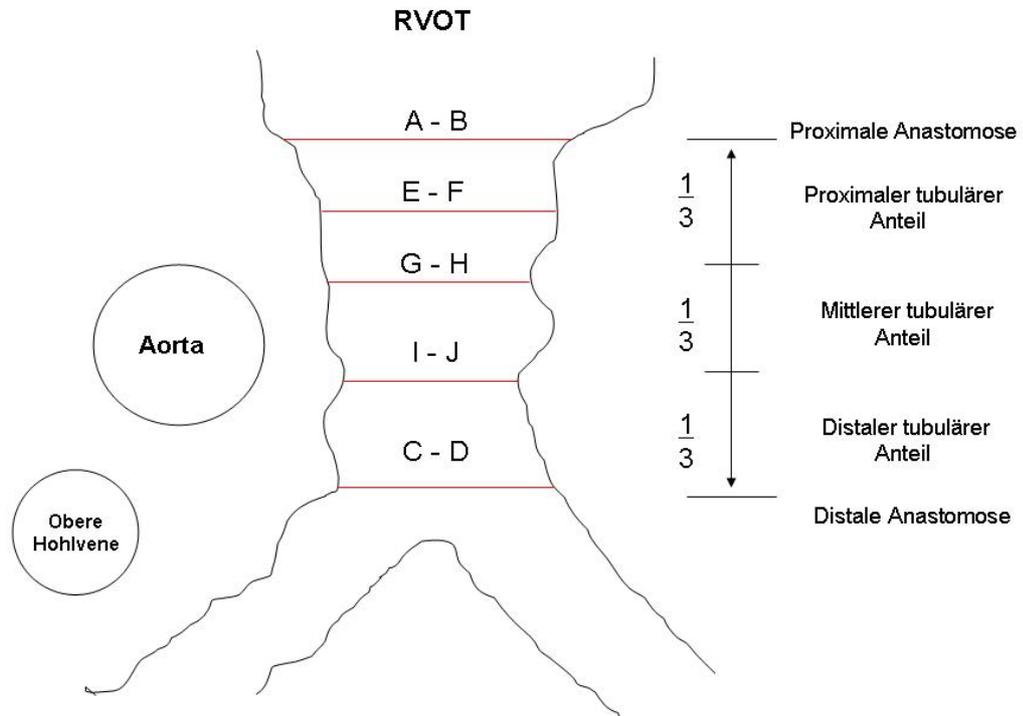


Abb. 2-8: Schematische Repräsentation der Abb. 2-7

Parakoronare Projektion. Auf der Abbildung links ist die Aorta und die Vena cava superior [VCS] zu sehen. Der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt [RVOT] liegt in der Abbildung oben, die Aufzweigung in rechte (links im Bild) und linke Pulmonalarterie unten. Die Länge des tubulären Anteils des Homografts (bzw. der A. pulmonalis) ist ebenfalls eingezeichnet. Legende bzgl. der Meßdistanzen:

A-B: proximale Anastomose bzw. Pulmonalklappenebene

C-D: distale Anastomose bzw. Weite der A. pulmonalis unmittelbar vor der Bifurkation

E-F, G-H, I-J: geringste Distanz innerhalb des entsprechenden Längendrittels des tubulären Anteils des Homografts bzw. der A. pulmonalis

Statistische Methoden

Häufigkeiten werden absolut und in Prozent angegeben und mittels Fisher's exact Test verglichen. Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung und/ oder Median samt Minimum und Maximum angegeben.

Mittelwerte bzw. Mediane zwischen zwei voneinander unabhängigen Gruppen wurden mittels Mann-Whitney U-Test verglichen. Voneinander abhängige Werte wurden mit Hilfe des Friedman-Tests (≥ 2 zu vergleichende Variablen) bzw. des Wilcoxon-Tests (paarweiser Vergleich) analysiert. Bivariate Korrelationen wurden nach der Methode von Pearson ermittelt. Um existierende Unterschiede in wesentlichen demographischen Parametern zwischen der Ross-Gruppe und dem Normalkollektiv berücksichtigen zu können, wurden außerdem lineare Regressionsanalysen vorgenommen; die gemessenen Distanzen wurden dabei als abhängige Variablen betrachtet, die demographischen Parameter als unabhängige Variablen. Ein $p < 0,05$ wurde bei allen durchgeführten Tests als signifikant betrachtet. Bei mehrfachen Tests wurde die Korrektur nach Bonferoni verwendet, um das Gesamttestniveau auf einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ zu halten. Alle Analysen erfolgten mit SPSS, Version 15 (SPSS Inc).

3. Ergebnisse

Auswertung der CT-Angiographien in der Ross-Gruppe

Die gemessenen Distanzen entlang des Homografts sind in **Tabelle 3-1** aufgelistet. Es zeigt sich, dass zwischen den einzelnen Messpunkten signifikante Unterschiede bestehen ($p < 0,001$, Friedmann Test; für detaillierte Angaben s. Tabelle 3-1). Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass an der am weitesten proximal gelegenen Messebene (A-B, entspricht der proximalen Anastomose) der signifikant geringste Durchmesser erhoben wurde und nahe der Pulmonalisbifurkation (C-D, entspricht der distalen Anastomose) der größte Durchmesser. Im tubulären Anteil des Homografts werden die gemessenen Distanzen von proximal nach distal stetig größer; die gemessenen Distanzen in unmittelbar benachbarten Längendritteln des tubulären Anteils unterscheiden sich i. d. R. nicht signifikant voneinander.

Tabelle 3-1: gemessene Distanzen entlang des Pulmonalishomografts

	Distanz	A-B	E-F	G-H	I-J	C-D
Messung		21,1±4,5	21,9±3,8	22,0±3,7	23,3±4,1	25,9±5,3
Friedmann-Test		p<0,001				
A-B vs.			ns	*	*	*
E-F vs.				ns	ns	*
G-H vs.					*	*
I-J vs.						*

Die Distanzen A-B etc. entsprechen den in Abb. 2-8 erläuterten Messungen; innerhalb der Tabelle sind die Distanzen von links nach rechts entsprechend der Orientierung des Homografts von proximal nach distal aufgelistet.

Der Friedman-Test belegt, dass hochsignifikante Unterschiede zwischen den 5 Distanzen bestehen. Nach Bonferoni-Korrektur sind im paarweisen Vergleich mit dem Wilcoxon-Test die mit * gekennzeichneten Unterschiede als signifikant zu werten.

Messungen sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. vs.: versus, ns: nicht signifikant.

Es konnte keine Korrelation der gemessenen Distanzen mit Alter des Patienten, der Körperoberfläche, dem Alter des Homograft-Spender, dem Durchmesser des Homografts oder dem Intervall zwischen Operation und Untersuchung festgestellt werden, s. **Tabelle 3-2**.

Tabelle 3-2: Korrelationsanalyse zwischen den Distanzen im Homograft und demographischen Parametern von Homograft-Spender bzw. Empfänger

Variable		Distanz	A-B	E-F	G-H	I-J	C-D
Alter (Empfänger)	r		0,14	0,09	0,06	0,08	0,06
	p		0,21	0,41	0,58	0,50	0,61
KÖF (Empfänger)	r		0,04	0,05	0,07	0,26	0,22
	p		0,73	0,68	0,55	0,02	0,05
Intervall Op-CT	r		0,15	-0,03	0,05	0,11	0,11
	p		0,18	0,8	0,64	0,33	0,33
Homograftgröße	r		-0,15	-0,05	0,05	0,13	0,19
	p		0,18	0,68	0,68	0,24	0,10
Alter (Spender)	r		-0,08	0,09	0,02	-0,01	0,11
	p		0,56	0,51	0,86	0,95	0,39

Distanzen A-B etc. entsprechen den in Abb. 2-8 erläuterten Messungen; innerhalb der Tabelle sind die Distanzen von links nach rechts entsprechend der Orientierung des Homografts von proximal nach distal aufgelistet.

Es finden sich nur vereinzelte, nicht-systematische signifikante Korrelationen, die daher als zufällig bzw. falsch-positiv zu werten sind.

r: Korrelation nach Pearson; p: Signifikanzniveau; KÖF: Körperoberfläche; Op: Operation; CT: Computertomographie

Ebensowenig konnte eine Abhängigkeit der Messungen vom Geschlecht des Patienten, Dis- oder Konkordanz von Homograft- Spender und –Empfänger, Geschlecht, vom Lieferanten des Homografts (CryoLife vs. europäische Gewebekbanken), von beobachteten Mängeln am Homograft (Fenestrationen, Sklerosierungen, Atherosklerose) oder von der Technik der distalen Anastomose festgestellt werden, s. **Tabelle 3-3 bis 3-6**.

Tabelle 3-3: gemessene Distanzen in Abhängigkeit vom Geschlecht

Distanz		A-B	E-F	G-H	I-J	C-D
Geschlecht Empfänger (Patient)						
männlich		20,9±4,6	21,5±3,6	21,9±3,6	23,3±4,2	26,2±5,4
weiblich		21,8±3,4	23,9±4,6	23,1±4,2	23,2±3,7	24,4±4,8
	p	0,52	0,10	0,41	0,81	0,31
Geschlecht Empfänger-Spender						
konkordant		20,8±4,8	21,2±3,4	21,4±3,6	22,3±3,9	25,1±5,0
diskordant		21,3±3,9	22,9±4,5	22,9±3,5	24,9±3,5	27,0±4,7
	p	0,68	0,15	0,11	0,013	0,09

Tabelle 3-4: gemessene Distanzen in Abhängigkeit vom Homograft-Lieferanten

Distanz		A-B	E-F	G-H	I-J	C-D
Lieferant						
CryoLife		20,9±4,2	21,7±4,0	21,7±3,7	22,8±4,2	25,2±4,9
Europa		21,2±4,9	22,2±3,5	22,9±3,5	24,3±3,8	27,7±5,5
	p	0,78	0,51	0,2	0,22	0,06

Tabelle 3-5: gemessene Distanzen in Abhängigkeit von Mängeln am Homograft

Distanz		A-B	E-F	G-H	I-J	C-D
Variable						
Fenestration	mit	20,8±4,7	21,6±3,9	21,4±3,2	22,5±3,3	25,3±4,8
	ohne	21,0±4,3	21,9±3,9	22,4±4,0	23,5±4,5	25,6±5,0
	p	0,85	0,89	0,38	0,22	0,77
Sklerose	mit	20,1±4,5	21,3±3,7	21,3±3,7	22,1±3,7	23,8±4,4
	ohne	21,6±4,7	22,3±4,2	22,4±3,8	23,9±4,0	26,8±4,6
	p	0,22	0,27	0,49	0,11	0,02
Atherome	mit	21,1±4,6	22,1±3,9	22,1±3,8	23,2±4,0	25,3±4,9
	ohne	18,6±4,8	19,6±3,3	20,2±2,8	21,6±3,4	25,0±3,7
	p	0,16	0,14	0,22	0,35	0,74

Tabelle 3-6: Durchmesser in Abhängigkeit von Technik der distalen Anastomose

Distanz	A-B	E-F	G-H	I-J	C-D
distale Anastomose					
fortlaufend	21,0±4,5	21,8±3,9	22,2± 3,8	23,4±4,2	26,1±5,4
andere	20,2±4,8	19,9±2,7	19,1±1,2	21,7±4,9	23,3±6,0
p	0,85	0,33	0,07	0,44	0,34

Distanzen A-B etc. entsprechen den in Abb. 2-8 erläuterten Messungen; innerhalb der Tabellen sind die Distanzen von links nach rechts entsprechend der Orientierung des Homografts von proximal nach distal aufgelistet. Die Messwerte sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. p: Signifikanzniveau (Mann-Whitney U-test)

Tab. 3-3: fehlende Angaben zum Geschlecht des Spenders bei n=53.

Tab. 3-6: Nur 4 Patienten hatten eine „andere“ Nahttechnik!

Auswertung der CT-Angiographien im Normalkollektiv

Die gemessenen Distanzen entlang der A. pulmonalis sind in **Tabelle 3-7** aufgelistet. Es zeigt sich, dass zwischen den einzelnen Messpunkten signifikante Unterschiede bestehen ($p < 0,001$, Friedmann Test; für detaillierte Angaben s. Tabelle 3-7). Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass im Mittel der geringste Durchmesser im proximalen Drittel (E-F) des tubulären Anteil der A. pulmonalis beobachtet wurde; statistisch war dieser Durchmesser jedoch nicht signifikant verschieden vom Durchmesser in Höhe der Klappenebene (A-B). Der größte Durchmesser wurde nahe der Bifurkation gemessen (C-D). Im tubulären Anteil der A. pulmonalis werden die gemessenen Distanzen von proximal nach distal stetig größer.

Tabelle 3-7: gemessene Distanzen entlang der A. pulmonalis (Normalkollektiv)

	Distanz	A-B	E-F	G-H	I-J	C-D
Messung		27,8±4,3	27,2±4,0	28,3±4,1	29,5±4,2	31,4±3,7
Friedmann-Test		p<0,001				
A-B vs.			ns	ns	*	*
E-F vs.				*	*	*
G-H vs.					*	*
I-J vs.						*

Die Distanzen A-B etc. entsprechen den in Abb. 2-8 erläuterten Messungen; innerhalb der Tabelle sind die Distanzen von links nach rechts entsprechend der Orientierung der A. pulmonalis von proximal nach distal aufgelistet.

Der Friedman-Test belegt, dass hochsignifikante Unterschiede zwischen den 5 Distanzen bestehen. Nach Bonferoni-Korrektur sind im paarweisen Vergleich mit dem Wilcoxon-Test die mit * gekennzeichneten Unterschiede als signifikant zu werten.

Messungen sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. vs.: versus, ns: nicht signifikant

Es konnte keine Korrelation der gemessenen Distanzen mit Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung festgestellt werden. Es lag eine statistisch signifikante, aber schwache Korrelation mit dem Gewicht sowie der Körperoberfläche und teilweise auch mit der Größe vor, s. **Tabelle 3-8**. Darüber hinaus unterschieden sich im Normalkollektiv die Messungen in Abhängigkeit vom Geschlecht signifikant, s.

Tabelle 3-9.

Tabelle 3-8: Korrelationsanalyse zwischen den gemessenen Distanzen und demographischen Parametern im Normalkollektiv

Variable		Distanz	A-B	E-F	G-H	I-J	C-D
Alter	r		0,14	0,07	0,06	0,11	0,16
	p		0,14	0,42	0,48	0,24	0,07
Größe	r		0,09	0,19	0,24	0,27	0,27
	p		0,4	0,08	0,03	0,012	0,012
Gewicht	r		0,26	0,25	0,26	0,35	0,30
	p		0,02	0,020	0,02	0,001	0,005
KÖF	r		0,22	0,25	0,28	0,36	0,32
	p		0,04	0,019	0,009	0,001	0,003

Distanzen A-B etc. entsprechen den in Abb. 2-8 erläuterten Messungen; innerhalb der Tabelle sind die Distanzen von links nach rechts entsprechend der Orientierung der A. pulmonalis von proximal nach distal aufgelistet. r: Korrelation nach Pearson; p: Signifikanzniveau; KÖF: Körperoberfläche
Angaben zu Körperlänge, -gewicht und -oberfläche fehlten bei 37 Patienten des Normalkollektivs!

Tabelle 3-9: Durchmesser in Abhängigkeit vom Geschlecht (Normalkollektiv)

Geschlecht		Distanz	A-B	E-F	G-H	I-J	C-D
männlich			28,6±4,0	28,2±3,8	29,2±3,8	30,5±3,9	32,6±3,5
			26,9±4,6	26,0±4,0	27,3±4,3	28,5±4,4	30,2±3,6
	p		0,039	0,003	0,006	0,011	< 0,001

Distanzen A-B etc. entsprechen den in Abb. 2-8 erläuterten Messungen; innerhalb der Tabelle sind die Distanzen von links nach rechts entsprechend der Orientierung der A. pulmonalis von proximal nach distal aufgelistet. Die Messwerte sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. p: Signifikanzniveau (Mann-Whitney U-test)

Vergleich zwischen Ross- Gruppe und Normalkollektiv

Die Gegenüberstellung der gemessenen Distanzen in der Ross- Gruppe und dem Normalkollektiv (**Tabelle 3-10**) zeigt, dass die Messwerte im Normalkollektiv hochsignifikant größer sind.

Tabelle 3-10: gemessene Distanzen in Homograft bzw. A. pulmonalis
Vergleich zwischen Ross-Gruppe und Normalkollektiv

Gruppe	Distanz	A-B	E-F	G-H	I-J	C-D
Ross		21,1±4,5	21,9±3,8	22,0±3,7	23,3±4,1	25,9±5,3
Normalkollektiv		27,8±4,3	27,2±4,0	28,3±4,1	29,5±4,2	31,4±3,7
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Distanzen A-B etc. entsprechen den in Abb. 2-8 erläuterten Distanzen; innerhalb der Tabelle sind die Distanzen von links nach rechts entsprechend der Orientierung des Homografts/ der A. pulmonalis von proximal nach distal aufgelistet. Die Messwerte sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. p: Signifikanzniveau (Mann-Whitney U-test)

Zudem ist die Differenz zwischen der am weitesten distal gelegenen (C-D) und der am weitesten proximal gelegenen (A-B) Messung im Normalkollektiv signifikant geringer als in der Ross-Gruppe (Median: 3,6 mm vs. 5,6 mm; Minimum-Maximum: -5,2 – 12,5 mm vs. -12,5 – 19,8 mm; $p=0,034$). Dies bedeutet, dass in der Ross-Gruppe wesentlich ausgeprägtere Unterschiede zwischen den beiden Enden des Homografts vorliegen, als entlang einer „normalen“ A. pulmonalis gefunden werden.

Bereits im Kapitel „Material und Methoden“ deutet sich an, dass wesentliche Unterschiede zwischen den demographischen Parametern der beiden untersuchten Gruppen bestehen. Die formale Gegenüberstellung dieser

Parameter in **Tabelle 3-11** bestätigt den Eindruck. Wie zu erkennen, fehlen erstens bei bis zu 37 Patienten des Normalkollektiv Angaben zu wichtigen Parametern. Zweitens sind signifikant mehr Patienten im Normalkollektiv weiblich; außerdem sind die Patienten des Normalkollektivs signifikant älter und kürzer als die Ross-Patienten, und sie weisen eine geringere Körperoberfläche auf.

Tabelle 3-11: Gegenüberstellung von demographischen Parametern in Ross-Gruppe und Normalkollektiv

Variable	Alter	Größe	Gewicht	KÖF	Geschlecht (% weiblich)
Gruppe					
Ross	43±12	178±8	81±15	2,0±0,2	44%
Normalkollektiv	63±14	173±10	78±17	1,9±0,2	14%
p	< 0,001	0,001	0,18	0,05	< 0,001

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Prozent angegeben. p: Signifikanzniveau (Mann-Whitney U-test bzw. Fisher's exact test). KÖF: Körperoberfläche.

cave: Angaben zu Körperlänge, -gewicht und -oberfläche fehlten bei 37 Patienten des Normalkollektivs, die zum Geschlecht bei n=3!

Um die bestehenden Ungleichheiten zwischen Ross-Gruppe und Normalkollektiv statistisch auszugleichen, wurden lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Dabei dienten diejenigen Parameter, hinsichtlich derer sich die beiden Gruppen unterschieden, als unabhängige Variablen und die gemessene Distanz als abhängige Variablen. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 3-12** zusammengefasst.

Es zeigt sich, dass auch unter Berücksichtigung von Alter, Größe, Geschlecht und Körperoberfläche jeweils ein hochsignifikanter ($p < 0,001$) Gruppeneffekt zu verzeichnen ist. Das bedeutet, dass kleineren Distanzen in der Ross-Gruppe unabhängig von anderen Unterschieden zum Normalkollektiv bestehen und der Gruppenunterschied hinsichtlich der Distanzen also als real zu betrachten ist.

Tabelle 3-12: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse

Variable	Distanz	A-B	E-F	G-H	I-J	C-D
(Konstante)	Koef.	13,72±9,84	22,99±8,93	12,51±8,79	4,20±8,94	8,15±9,95
	p	0,17	0,011	0,16	0,64	0,41
Alter	Koef.	0,06±0,03	0,03±0,03	0,02±0,03	0,02±0,03	0,03±0,03
	p	0,031	0,32	0,40	0,36	0,3
Größe	Koef.	-0,06±0,07	-0,10±0,06	-0,03±0,06	-0,01±0,06	0,02±0,07
	p	0,34	0,09	0,56	0,86	0,71
Geschlecht	Koef.	-0,14±0,97	-0,74±0,88	-0,32±0,87	0,15±0,88	-0,92±0,98
	p	0,88	0,40	0,72	0,87	0,35
KÖF	Koef.	5,30±2,50	5,89±2,27	4,44±2,23	6,74±2,27	4,14±2,53
	p	0,035	0,010	0,048	0,003	0,10
Gruppe	Koef.	5,49±0,93	4,97±0,84	6,15±0,83	6,43±0,84	5,76±0,94
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Die Distanzen A-B etc. entsprechen den in Abb. 2-8 erläuterten Messungen; innerhalb der Tabelle sind die Distanzen von links nach rechts entsprechend der Orientierung des Homografts/ der A. pulmonalis von proximal nach distal aufgelistet. Koef: unstandardisierter Koeffizient ± Standardfehler. Methode: „Enter“. p: Signifikanzniveau; KÖF: Körperoberfläche

Angaben zu Körperlänge, -gewicht und -oberfläche fehlten bei 37 Patienten des Normalkollektivs! Die Analysen berücksichtigen also 86 Patienten des Normalkollektiv und 79 Patienten in der Ross-Gruppe.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wird das Problem der Pulmonalklappenhomograftdegeneration morphologisch beschrieben. Hierzu wurden Patienten nach Ross- Operation mittels Computertomographie-Angiographie untersucht und die Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe von nicht operierten Patienten verglichen.

Die Messergebnisse zeigen, dass die Diameter entlang des gesamten Homograft-Conduits signifikant geringer sind als die entsprechenden Diameter entlang der nativen A. pulmonalis. Dieser Befund ist auch nach Korrektur für bestehende Ungleichgewichte hinsichtlich demographischer Parameter zwischen Ross-Gruppe und Normalkollektiv hochsignifikant: Die gemessenen Diameter entlang des Homografts sind demnach in der Ross- Gruppe geringer, obwohl signifikant mehr Männer in der Ross- Gruppe enthalten sind und die Patienten der Ross-Gruppe signifikant größer waren und eine größere Körperoberfläche besaßen. Alle drei Parameter waren im Normalkollektiv mit größeren Durchmessern der nativen A. pulmonalis assoziiert.

Neben der Tatsache, dass das implantierte Homograft- Conduit signifikant geringere Durchmesser als eine native A. pulmonalis aufweist, konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die geringsten Durchmesser im proximalen Anteil gefunden werden und zwar nahe bzw. an der proximalen Anastomose. Der Vergleich mit der nativen A. pulmonalis zeigt, dass diese ebenfalls proximal am schmalsten ist – die proximale Verjüngung ist bei Homografts jedoch signifikant ausgeprägter, wie anhand des Vergleichs der Differenzen der distalen und proximalen Durchmesser gezeigt werden konnte.

Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass die mit der CTA ermittelten Durchmesser der Homografts auf allen Messebenen – mit Ausnahme der distalen Anastomose (C-D) – hochsignifikant ($p < 0,001$, Wilcoxon Test für verbundene Stichproben) geringer war als der auf dem Kryokonservierungsprotokoll vermerkte Durchmesser. Der auf Höhe der distalen Anastomose ermittelte Durchmesser unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,38$) von dem angegebenen Durchmesser. Mit zunehmender Dauer seit Implantation wurde die genaue Identifizierung der distalen Anastomose jedoch immer schwieriger. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Messung des Durchmessers der distalen Anastomose teilweise im Bereich der nativen Pulmonalarterie durchgeführt wurde, und der Durchmesser der distalen Anastomose daher zu hoch eingeschätzt wurde.

Zusammenfassend interpretieren wir unsere Befunde daher dahingehend, dass kryokonservierte Pulmonalklappenhomografts entweder schon während der Kryokonservierung (bzw. während des Auftauens) oder nach Implantation einen relativ einheitlichen, aber proximal betonten Schrumpfungsprozess durchlaufen. Da seit langem aus echokardiographischen Untersuchungen bekannt ist, dass nach Implantation von kryokonservierten Pulmonalklappenhomografts postoperativ ein Druckanstieg über dem Homograft zu beobachten ist (6, 7, 10, 30), gehen wir davon aus, dass der Schrumpfungsprozess erst nach Implantation stattfindet.

Die publizierten echokardiographischen Untersuchungen legen außerdem nahe, dass die Veränderungen im Homograft sich vorwiegend während der ersten Monate nach der Operation abspielen, denn danach kommt bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten der Druckanstieg zum Stillstand, und die Druckgradienten bleiben im weiteren Verlauf stabil (15). Diese Beobachtung steht

im Einklang damit, dass wir keinen Zusammenhang zwischen den gemessenen Diametern und dem Zeitraum seit der Operation feststellen konnten. Im Median wurden die CTAs 31 Monate nach Implantation angefertigt – also zu einem Zeitpunkt, bei dem stabile echokardiographische Resultate vorlagen. Dass die echokardiographischen Resultate durchaus mit den Ergebnissen der CTA korrelieren, konnte in einer Substudie zu der vorliegenden Promotionsschrift gezeigt werden (3).

Eine systematische Evaluation aller Patienten nach einer Ross- Operation hinsichtlich der engsten Stelle des Homograft- Conduits, auch wenn formal keine Stenose vorlag, war vor dieser Arbeit bisher nicht vorgenommen worden. Dass sich Homograft- Stenosen als Resultat einer nicht endenden, aber im Prinzip „normalen“ Schrumpfsreaktion ausbilden, kann aus den zur Verfügung stehenden Daten trotzdem nicht gefolgert werden. Denkbar ist auch, dass bei denjenigen Patienten, bei denen sich eine Homograft- Stenose entwickelt, neben dem „normalen“ Schrumpfungsprozess ein zusätzlicher Prozess wirksam ist.

Die Ätiologie und der Pathomechanismus des regelhaft zu beobachtenden Druckanstiegs über Pulmonalklappenhomografts werden ausgesprochen kontrovers diskutiert. Das Thema soll hier nicht weiter vertieft werden, denn die von uns erhobenen Daten erlauben darüber nur wenige Aussagen. Eine wichtige Aussage ist jedoch, dass wir in keinem der CTs von außen komprimierende Strukturen beobachten konnten, die für einen Drucksprung über dem Homograftconduit als Erklärung dienen könnten, und nur wenige, kleine Kalzifikationen (3).

Es existiert nur eine einzige andere Arbeit, die sich mittels bildgebender Verfahren mit dem Problem des Druckanstiegs über pulmonalen Homografts beschäftigt.

Carr- White et al. untersuchten darin mittels Magnetresonanztomographie 15 Patienten mit echokardiographisch gesicherter Pulmonalklappenhomograftstenose (maximaler Druckgradient > 30 mmHg) (10). Die Autoren beobachteten eine Verengung des tubulären Anteils des Homografts bei 10 Patienten, der distalen Nahtreihe bei 4 Patienten und eine valvuläre Stenose bei einem Patienten. Bei 11 Patienten konnte > 8 mm dickes, nicht Fett entsprechendes Gewebe um die Homografts herum identifiziert werden. Es wurde gefolgert, dass eine postoperative inflammatorische Reaktion zu einer Kompression beziehungsweise einer Schrumpfung des Homografts führt. Diese Arbeit kann aus mehreren Gründen nicht direkt mit unseren Ergebnissen verglichen werden. Während die Darstellung von fibroproliferativen Prozessen in der Magnetresonanztomographie derjenigen mittels CT sicherlich überlegen ist, können Kalzifikationen im CT besser dargestellt werden. Dass wir nicht eindeutig fibroproliferative Prozesse um den Homograft herum darstellen konnten, sollte also nicht als deren Abwesenheit interpretiert werden. Wir konnten aber, wie bereits erwähnt, keine von außen komprimierende Strukturen beobachten und keine größeren Kalzifikationen. Ein Schwachpunkt der Arbeit von Carr- White hingegen ist – neben der geringen Anzahl untersuchter Patienten – das Fehlen einer Kontrollgruppe von Patienten ohne Homograft- Stenose. Möglicherweise sind die beobachteten und als fibroproliferativ gewerteten Gewebsverdickungen auch bei nicht- stenosierten Homografts zu beobachten.

Gegen den von Carr-White beschriebenen, hauptsächlich durch Kompression des gesamten tubulären Anteils des Homografts hervorgerufenen Mechanismus als Hauptursache für Homograft- Stenosen sprechen zwei Befunde. Zum einen zeigen echokardiographische Arbeiten, dass die Stenosen nach einer Ross-

Operation vorwiegend im proximalen Anteil zu finden sind (21, 33). Zum anderen haben u. a. die in dieser Promotionsschrift beschriebenen Beobachtungen dazu geführt, dass an unserer Klinik eine Modifikation der Implantationsweise des Homografts etabliert wurde (31). Hierzu wird der in Abb. 2-1 deutlich erkennbare proximale Muskelwulst bis direkt an den Anheftungsrand der pulmonalen Taschenklappen reseziert. Anschließend wird, um den Homograft überhaupt implantieren zu können, eine Membran im subannulären Bereich angenäht, s. **Abb. 4-1**. Diese Membran kann entweder aus Perikard (autolog/xenolog) oder aus synthetischem Material bestehen (GoreTex®).

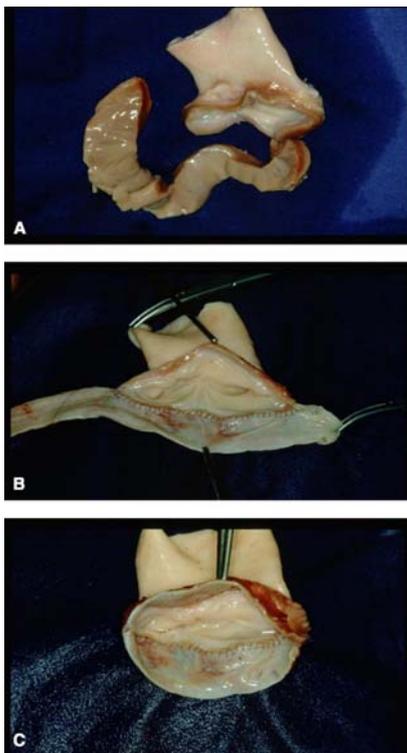


Abb. 4-1: Modifizierter Homograft

In A ist gezeigt, dass der proximale Muskelwulst unterhalb des Pulmonalklappenanheftungsrandes komplett reseziert worden ist. In B wird ein Streifen aus autologem Perikard im subannulären Bereich des Homografts festgenäht. C zeigt die vollendete Rekonstruktion; der Perikardstreifen ist mit sich selbst vernäht und bildet so eine subannuläre „Schürze“ zur Anfertigung der proximalen Anastomose mit dem rechtsventrikulären Ausflußtrakt des Empfängers.

aus: Schmidtke C et al. (31)

In ersten Untersuchungen zeigt sich, dass die Druckgradienten über den Homografts während der ersten zwei Jahre postoperativ signifikant geringer sind als nach konventioneller Implantation (31). Diese Resultate sind aus unserer Sicht eher mit unserer Beobachtung kompatibel, dass die engste Stelle der Homograft-

Conduits sehr weit proximal und nahe der Anastomose zu lokalisieren ist als mit einer generalisierten, tubulären Verengung, wie von Carr-White beschrieben.

Einen interessanten Ausblick zur Therapie von schweren Pulmonalklappenstenosen nach Homografitimplantation stellt die mit guten Ergebnissen publizierte perkutane Pulmonalklappenimplantation dar (20). Sollte sich herausstellen, dass der größte Teil der schweren Pulmonalklappendegenerationen nach erfolgter Ross- OP durch eine perkutane Intervention mit langfristig guten Ergebnissen behandelbar ist, würde dieses die Akzeptanz des autologen Pulmonalklappenersatzes zusätzlich steigern. Wünschenswert ist jedoch sicher auch für den iatrogenen Defekt im RVOT eine chirurgische Lösung zu finden, die eine langfristige minimale Degenerationsrate aufweist.

5. Zusammenfassung

Mechanische sowie biologische Aortenklappenprothesen weisen gegenüber der nativen Aortenklappe Einschränkungen auf. Die autologe Aortenklappenersatzoperation nach Ross stellt für viele Patienten eine attraktive Alternative zum herkömmlichen Aortenklappenersatz dar. Potentielle postoperative Risiken sind die Entwicklung von Insuffizienzen des pulmonalen Autografts sowie die Degeneration des Pulmonalklappenhomografts.

In dieser Arbeit werden pulmonale Homografts nach im Median 31 Monaten radiomorphologisch beschrieben. Hierzu wurden 79 Patienten nach Ross-Operation mittels Computertomographie untersucht und die Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe verglichen.

Die Vermessung der Diameter des implantierten Homografts zeigte, dass der signifikant geringste Durchmesser im Bereich der proximalen Anastomose liegt. Anschließend erfolgte der Vergleich der Messergebnisse mit den an übereinstimmender Lokalisation des Normalkollektivs erhobenen Daten.

Der Homograft erwies sich in allen Abschnitten als signifikant schmaler. Am deutlichsten wird dieses an der proximalen Anastomose. Dieser Befund ist auch nach Korrektur für bestehende Ungleichgewichte hinsichtlich demographischer Parameter zwischen Ross- Gruppe und Normalkollektiv hochsignifikant.

Die Gründe für die beobachtete Homograftdegeneration mit möglicher konsekutiver Entwicklung eines Druckgradienten liegen unserer Ansicht nach in einer postoperativen, proximal betonten Schrumpfung des Homografts. Die Ursache hierfür ist unbekannt.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Akins CW, Buckley MJ, Daggett WM, Hilgenberg AD, Vlahakes GJ, Torchiana DF, Madsen JC. Risk of reoperative valve replacement for failed mitral and aortic bioprostheses. *Ann Thorac Surg* 65 (6),1545-1551 (1998)
- (2) Bechtel JF, Bartels C, Schmidtke C, Skibba W, Müller-Steinhardt M, Klüter H, Sievers HH. Does histocompatibility affect homograft valve function after the Ross procedure? *Circulation* 104 (12 Suppl. 1) I25-28 (2001)
- (3) Bechtel JF, Gellissen J, Erasmi AW, Petersen M, Hiob A, Stierle U, Sievers HH. Mid-term findings on echocardiography and computed tomography after RVOT-reconstruction: comparison of decellularized (SynerGraft) and conventional allografts. *Eur J Cardiothoracic Surg* 27, 410- 415 (2005)
- (4) Blome- Eberwein SA, Mrowinski D, Hofmeister J, Hetzer R. Impact of mechanical heart valve prosthesis sound on patients quality of life. *Ann Thorac Surg* 61 (2), 594- 602 (1996)
- (5) Böhm JO, Botha CA, Rein JG, Roser D. Technical evolution of the Ross operation: midterm results in 186 patients. *Ann Thorac Surg* 71(5 Suppl), S340- S343 (2001)
- (6) Briand M, Pibarot P, Dumesnil JG, Cartier P. Midterm echocardiographic follow-up after Ross operation. *Circulation* 102 (19 Suppl. 3) III10-14 (2000)

- (7) Brown JW, Ruzmetov M, Fukui T, Rodefeld MD, Mahomed Y, Turrentine MW. Fate of the autograft and homograft following Ross aortic valve replacement: reoperative frequency, outcome, and management. *J Heart Valve Dis* 15, 253-260 (2006)
- (8) Bruckenberger E. Herzbericht 2006 mit Transplantationschirurgie. Eigenverlag, Hannover (2007)
- (9) Bryan AJ, Rogers CA, Bayliss K, Wild J, Angelini GD. Prospective randomized comparison of CarboMedics and St. Jude Medical bileaflet mechanical heart valve prostheses: ten-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133, 614-622 (2007)
- (10) Carr- White GS, Kilner PJ, Hon JK, Rutledge T, Edwards S, Burman ED, Pennell DJ, Yacoub MH. Incidence, location, pathology, and significance of pulmonary homograft stenosis after the Ross operation. *Circulation* 104 (12 Suppl 1) I16- I20 (2001)
- (11) David TE, Armstrong S, Sun Z: Clinical and hemodynamic assessment of the Hancock II bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 54(4), 661-668 (1992)
- (12) David TE, Omran A, Ivanov J, Armstrong S, de Sa MP, Sonnenberg B, Webb G. Dilatation of the pulmonary autograft after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119 (2): 210- 220 (2000)

- (13) Elkins RC, Lane MM, McCue C. Pulmonary autograft reoperation: incidence and management. *Ann Thorac Surg* 62 (2): 450- 455 (1996)
- (14) Elkins RC, Dawson PE, Goldstein S, Walsh SP, Black KS. Decellularized human valve allografts. *Ann Thorac Surg* 71 (5 Suppl.) S428-432 (2001)
- (15) Feier H, Collart F, Ghez O, Riberi A, Caus T, Kreitmann B, Metras D. Risk factors, dynamics, and cutoff values for homograft stenosis after the Ross procedure. *Ann Thorac Surg* 79, 1669-1975 (2005)
- (16) Gerestein CG, Takkenberg JJM, Oei FBS, Cromme- Dijkhuis AH, Spitaels SEC, van Herwerden LA, Steyerberg EW, Bogers AJJC. Right ventricular outflow tract reconstruction with an allograft conduit. *Ann Thorac Surg* 71 (3): 911- 917 (2001)
- (17) Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the veterans affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 36 (4): 1152- 1158 (2000)
- (18) Hanke T, Stierle U, Boehm JO, Botha CA, Bechtel JF, Erasmi A, Misfeld M, Hemmer W, Rein JG, Robinson DR, Lange R, Hörer J, Moritz A, Özaslan F, Wahlers T, Franke UF, Hetzer R, Hübler M, Ziemer G, Graf B, Ross DN, Sievers HH. Autograft regurgitation and aortic root dimensions after the Ross

- procedure: the German Ross Registry experience. *Circulation* 116 (11 Suppl.) 1251-258 (2007)
- (19) Hering D, Piper C, Bergemann R, Hillenbach C, Dahm M, Huth C, Horstkotte D. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation Study. *Chest* 127 (1): 53-59 (2005)
- (20) Khambadkone S, Bonhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve implantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 23-28 (2006)
- (21) Kouchoukos NT, Dávila-Román VG, Spray TL, Murphy SF, Perrillo JB: Replacement of the aortic root with a pulmonary autograft in children and young adults with aortic-valve disease. *N Engl J Med* 330 (1): 1-6 (1994)
- (22) Kvidal P, Bergstrom R, Malm T, Stahle E. Long- term follow- up of morbidity and mortality after aortic valve replacement with a mechanical valve prosthesis. *Eur Heart J* 21 (13): 1099- 1111 (2000)
- (23) Mykén PS, Caidahl K, Larsson P, Larsson S, Wallentin I, Berggren HE. Mechanical versus biological valve prosthesis: a ten-year comparison regarding function and quality of life. *Ann Thorac Surg* 60 (2 Suppl.) S447-452 (1995)
- (24) Oury JH. www.rossregistry.com.

- (25) Oury JH, Angell WW, Eddy AC, Cleveland JC. Pulmonary autograft- past, present, and future. *J Heart Valve Dis* 2 (4): 365- 375 (1993)
- (26) Perchinsky M, Henderson C, Jamieson WR, Anderson WN Jr, Lamy A, Lowe N, de Guzman S. Quality of life in patients with bioprostheses and mechanical prostheses. Evaluation of cohorts of patients aged 51 to 65 years at implantation. *Circulation* 98 (19 Suppl.) II81- 86 (1998)
- (27) Pessotto R, Wells WJ, Baker CJ, Luna C, Starnes VA. Midterm results of the Ross procedure. *Ann Thorac Surg* 71 (5 Suppl): S336- S339 (2001)
- (28) Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet* 2 (7523): 956- 958 (1967)
- (29) Ross DN, Jackson M, Davies J. Pulmonary autograft aortic valve replacement: long term results. *J Card Surg* 6 (4 Suppl): 529- 533 (1991)
- (30) Ryan WH, Herbert MA, Dewey TM, Agarwal S, Ryan AL, Prince SL, Mack MJ. The occurrence of postoperative pulmonary homograft stenosis in adult patients undergoing the Ross procedure. *J Heart Valve Dis* 15 (1): 108- 114 (2006)

- (31) Schmidtke C, Dahmen G, Graf B, Sievers HH. Pulmonary homograft muscle reduction to reduce the risk of homograft stenosis in the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133 (1): 190- 195 (2007)
- (32) Sievers HH, Hanke T, Stierle U, Bechtel MF, Graf B, Robinson DR, Ross DN. A critical reappraisal of the Ross operation: renaissance of the subcoronary implantation technique? *Circulation* 114 (1 Suppl), I504- 511 (2006)
- (33) Ward KE, Elkins RC, Overholt ED, Knott-Craig CJ, Razook JD, Lane MM, Gilliland SS. Evaluation of cryopreserved homografts in the right ventricular outflow tract after the Ross procedure: intermediate-term follow up. *J Heart Valve Dis* 6 (2): 130- 133 (1997)
- (34) Yap CH, Skillington PD, Matalanis G, Davis BB, Tait BD, Hudson F, Ireland L, Nixon I, Yiil M. Anti-HLA antibodies after cryopreserved allograft valve implantation does not predict valve dysfunction at three-year follow up. *J Heart Valve Dis* 15 (4): 540- 544 (2006)

7. Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. Hans- Hinrich Sievers bedanke ich mich für die Überlassung des Promotionsthemas.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Stierle sowie bei Herrn PD Dr. med. Matthias Bechtel für die gute Betreuung. Ihre umfangreichen wissenschaftlichen Erfahrungen hatten großen Einfluss auf diese Arbeit. Sie stellten mir zudem umfangreiche Materialien zur Verfügung.

Herrn Dr. med. Jörg Gellissen danke ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes zur Erstellung einer Kontrollgruppe.

Dem Team der medizinischen Dokumentation, Frau Jana Engelmann und Frau Anja Paap, sowie dem Sekretariat Frau Petra Lingens und Frau Ilse Beyer, sowie Frau Katrin Meyer aus der herzchirurgischen Ambulanz, bin ich für ihre umfangreiche Unterstützung dankbar.

Ganz besonders dankbar bin ich vielen Kollegen, meinen Freunden und meiner Familie für die Unterstützung während der langen Zeit der Bearbeitung dieses Themas. Insbesondere meine Eltern Barbara und Karl- Heinz Petersen waren mir durch ihren eigenen Fleiß ein ausschlaggebender Ansporn.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Michael Petersen
Geburtsort	Flensburg
Geboren am	01.12.1968
Familienstand	ledig

Schulbildung

1975 - 1979	Grundschule in Glücksburg/ Ostsee
1979 - 1988	Gymnasium, Kooperative Gesamtschule Flensburg – Adelby, Abitur Juni 1988

Wehrdienst

1988 - 1990	Ausbildung zum Reserveoffizier
-------------	--------------------------------

Studium

1991 - 1999	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität zu Lübeck
-------------	--

Publikationsverzeichnis

Bechtel JFM, Gellissen J, Petersen M, Schmidtke C, Stierle U, Sievers HH. Correlation between computed tomography and echocardiographic findings for analysis of pulmonary homograft valve performance after the Ross-procedure. Second biennial meeting of The Society for Heart Valve Disease. 28. Juni – 01. Juli 2003; Paris, Frankreich

Bechtel JFM, Petersen M, Gellissen J, Schmidtke C, Stierle U, Sievers HH. Correlation between computed tomographic and echocardiographic findings for analysis of pulmonary homograft performance after the Ross-procedure. Thorac Cardiovasc Surg 2004; 52 (suppl. 1):S32

Misfeld M, Bechtel JFM, Petersen M, Erasmi A, Gellissen J, Stierle U, Sievers HH. Echocardiographic and angiographic assesement of homograft performance following the Ross-procedure. Z Kardiol 2004; 93 (suppl. 5)

Bechtel JFM, Gellissen J, Erasmi A, Petersen M, Stierle U, Sievers HH. Mid- term findings on echocardiography and computed tomography after RVOT- reconstruction: comparison of decellularized (SynerGraft) and conventional homografts. 3rd Joint meeting der European Association for Cardio-thoracic Surgery und der European Society of Thoracic Surgery, Leipzig, 12. – 15. September 2004

Bechtel JFM, Gellissen J, Erasmi AW, Petersen M, Hiob A, Stierle U, Sievers HH. Mid- term findings on echocardiography and computed tomography after RVOT-

reconstruction: comparison of decellularized (SynerGraft) and conventional allografts.
Eur J Cardiothoracic Surg 27, 410- 415 (2005)

Misfeld M, Petersen M, Hanke T, Bechtel JFM, Erasmi A, Stierle U, Sievers HH.
Value and limitations of valvular resistance to estimate homograft performance
following the Ross procedure. Third biennial meeting of The Society for Heart Valve
Disease. 17. – 20. Juni 2005; Vancouver, Kanada

Hanke T, Petersen M, Bechtel JFM, Erasmi A, Stierle U, Sievers HH, Misfeld M.
Value and limitations of valvular resistance to estimate homograft performance
following the Ross procedure. Thorac Cardiovasc Surg 2006; 54 (suppl. 1): S27