

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin
Klinik für angeborene Herzfehler/Kinderkardiologie

DISSERTATION

**Klinisches und hämodynamisches Outcome nach
kardiochirurgischem Einsatz des Cardiocel[®]-Patches in der
rechtsventrikulären Ausstrombahn bei Patient*innen mit
angeborenem Herzfehler am Deutschen Herzzentrum Berlin**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Daria Sumbadze aus Berlin

Datum der Promotion: 26.06.2022

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	6
Abstract	7
1. Einleitung	8
<i>1.1 Angeborene Herzfehler des rechtsventrikulären Ausflusstraktes, der Pulmonalklappe und der Pulmonalarterien</i>	8
1.1.1 Diagnostik	10
1.1.2 Chirurgische Therapiemaßnahmen	11
<i>1.2 OP-Material</i>	14
1.2.1 Übersicht der Implantate	14
1.2.2 Gewebematerial (sog. Patches)	16
1.2.3 Vor- und Nachteile verschiedener Patches.....	16
1.2.4 CardioceI® / ADMEDUS	17
<i>1.3 Zusammenfassung und Fragestellung</i>	19
2. Patient*innen und Methoden	20
<i>2.1 Patientenkollektiv und Beobachtungszeitraum</i>	20
2.1.1 Studiendesign	20
2.1.2 Untersuchte Patientenkohorte	20
2.1.3 Primärer Endpunkt	21
2.1.4 Sekundärer Endpunkt	22
<i>2.2 Untersuchungsmethoden</i>	23
2.2.1 Echokardiographie	24
2.2.2 Weitere Datenerhebung.....	26
<i>2.3 Statistische Auswertung</i>	27
3. Ergebnisse	28
<i>3.1 Deskriptive Statistik</i>	28
3.1.1 Patientencharakteristika	28
3.1.2 Perioperative Ergebnisse	30
3.1.3 Laborchemische Ergebnisse	31
<i>3.2 Primärer Endpunkt</i>	34
3.2.1 Allgemeine Überlebenszeitanalysen	34
3.2.2 Betrachtung der Wahrscheinlichkeit der Freiheit von Reintervention, differenziert nach Kategorien	38

3.3 Sekundärer Endpunkt	41
3.3.1 Allgemeine Echokardiographische Ergebnisse	41
3.3.2 Anatomische Daten	42
3.3.4 Pulmonalklappeninsuffizienz	42
3.3.5 Trikuspidalklappeninsuffizienz	42
3.3.6 Stenose der Pulmonalarterien	43
3.3.7 Maximale Geschwindigkeit der Trikuspidalklappeninsuffizienz	44
3.3.9 Maximaler Vorwärtsfluss über der Pulmonalklappe	45
3.4 COX-Regression: Mögliche statistische Einflussfaktoren einer Reintervention	46
3.5 Histologische Ergebnisse	48
3.5.1 Makroskopische und mikroskopische Patchkonfiguration	48
3.5.2 Verkalkung	49
3.5.3 Entzündung	50
4. Diskussion	51
4.1 Cardiocel®-related Reinterventionen bei der vorliegenden Studie	51
4.2 Hämodynamische Ergebnisse	52
4.3 Vergleich mit anderen klinischen Cardiocel®-Studien	55
4.3.1 Anzahl der untersuchten Patient*innen und Studienzeitraum	56
4.3.2 Alter und OP-Indikationen	56
4.3.3 Reinterventionsrate	57
4.4 Reintervention begünstigende Faktoren	58
4.5 Histologische Ergebnisse	59
4.6 Vergleich mit anderen histologischen Cardiocel® Ergebnissen	60
4.5.1 Basis-Parameter der histologischen Studien	61
4.5.2 Histologische Vergleiche	61
4.7 Vergleich der in der rechtsventrikulären Austrombahn eingesetzten Patches	62
4.7.1 Polytetrafluoroethylene- und Polyethylenterephthalat-Patches	62
4.7.2 Autologes Perikard	63
4.7.3 Porcine SIS-ECM	63
4.7.4 Bovines Perikard	64
4.8 Limitationen	65
5. Fazit und Ausblick	66
Literaturverzeichnis	68
Eidesstattliche Versicherung	77
Lebenslauf	78
Danksagung	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomische Darstellung einer Fallot-Tetralogie.....	9
Abbildung 2: Anatomische Darstellung des Double-outlet-right-ventricle	10
Abbildung 3: Echokardiographische Schnittebenen	11
Abbildung 4: Degenerationsprozess eines Klappenimplantats	15
Abbildung 5: Herstellungsprozess des Cardiocel-Patches	18
Abbildung 6: Patient*innen-Ausschluss Flussdiagramm.....	22
Abbildung 7: Echokardiographische Darstellung der rechtsatrialen endsystolischen Fläche..	25
Abbildung 8: Echokardiographische Darstellung des rechtsventrikulären enddiastolischen Diameters und Länge.....	25
Abbildung 9: Echokardiographische Darstellung der Geschwindigkeit über der Pulmonalklappeninsuffizienz	26
Abbildung 10: Alterskategorien der Patient*innen.....	28
Abbildung 11: Position des implantierten Patches bei n = 56.....	31
Abbildung 12: CRP-Werte an verschiedenen Zeitpunkten in mg/dl.....	32
Abbildung 13: Leukozytenanzahl an verschiedenen Zeitpunkten in K/ μ L.....	32
Abbildung 14: Thrombozyten-Werte an verschiedenen Zeitpunkten in K/ μ L	33
Abbildung 15: Kaplan Meier-Schätzkurve: Geschätzte Freiheit von einer Reintervention (Herzkatheter oder Operation).....	35
Abbildung 16: Kaplan Meier-Schätzkurve: Geschätzte Freiheit von einer Herzkatheter- Intervention.....	36
Abbildung 17: Kaplan Meier-Schätzkurve: Geschätzte Freiheit von einer Reoperation	37
Abbildung 18: Geschätzte Freiheit von einer Reintervention in Abhängigkeit vom Alter des/der Patient*in zum Zeitpunkt der OP.....	38
Abbildung 19: Kaplan Meier-Schätzkurve: Geschätzte Freiheit von einer Reintervention in Abhängigkeit der Patchposition.....	39
Abbildung 20: Kaplan Meier-Schätzkurve: Geschätzte Freiheit von einer Reintervention in Abhängigkeit von der Körperoberfläche	40
Abbildung 21: Varianz der Trikuspidalklappeninsuffizienz	44
Abbildung 22: Varianz des Vorwärtsflusses über der Pulmonalklappe	45
Abbildung 23: Makroskopische Bilder der 4 resezierten Patches	48
Abbildung 24: Pseudointimabildung auf der Patchoberfläche	49
Abbildung 25: Verkalkung im umliegenden Gewebe des Patches, in schwarz, Kossa- Färbung	49
Abbildung 26: Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen mit Richardson-Färbung und immunhistochemischer Färbung	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vor- und Nachteile drei verschiedener Patches	17
Tabelle 2: Ermittelte Daten	23
Tabelle 3: Patientencharakteristika	29
Tabelle 4: Perioperative Daten	30
Tabelle 5: Number at risk.....	35
Tabelle 6: Number at risk.....	36
Tabelle 7: Number at risk.....	37
Tabelle 8: Übersicht der hämodynamischen Ergebnisse,.....	41
Tabelle 9: Mögliche Einflussfaktoren einer Reintervention mittels univariater Analyse	46
Tabelle 10: Literaturvergleich.....	55
Tabelle 11: Vergleich mit anderen Cardiocel-Studien.....	60

Abkürzungsverzeichnis

ASD: Atrium-Septum-Defekt

BSA: Körperoberfläche (Body surface area)

FU: Follow-up

GA: Glutaraldehyd

LA: Linker Vorhof

LPA: Linke Pulmonalarterie

RPA: Rechte Pulmonalarterie

LV: Linker Ventrikel

PA: Pulmonalarterienstamm

PI: Pulmonalklappeninsuffizienz

PS: Pulmonalklappenstenose

RA: Rechter Vorhof

RV: Rechter Ventrikel

RVOT: Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt

RVOTO: Right ventricular outflow tract obstruction

RVSP: Rechtsventrikulärer Systolischer Druck

TGA: Transposition der großen Arterien

TOF: Fallot-Tetralogie

VSD: Ventrikel-Septum-Defekt

Zusammenfassung

Klinisches und hämodynamisches Outcome nach kardiochirurgischem Einsatz des Cardiocel®-Patches im Bereich der rechtsventrikulären Ausstrombahn bei Patient*innen mit angeborenem Herzfehler am Deutschen Herzzentrum Berlin

Einleitung: Viele angeborene Herzfehler sind zur chirurgischen Korrektur auf Patchmaterial angewiesen. Da die Lebenserwartung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern stetig steigt, hat die Suche nach langfristig stabilen Materialien deutlich an Bedeutung gewonnen. Ziel dieser Arbeit war es, das klinische und hämodynamische Outcome nach Implantation des dezellularisierten bovinen Cardiocel®-Patches im Bereich der rechtsventrikulären Ausstrombahn zu bewerten und Einflussfaktoren auf die Reinterventionsrate zu finden.

Methodik: In einer retrospektiven Studie wurden die Daten von 56 Patient*innen, die zwischen März 2014 und Dezember 2016 einen Cardiocel®-Patch im rechten Herz implantiert bekamen, ausgewertet. Der primäre Endpunkt der Studie war die chirurgische und/oder interventionelle Reinterventionsrate, der sekundäre Endpunkt die hämodynamischen Veränderungen in der Nachsorgeuntersuchung.

Ergebnisse 20 der 56 Patient*innen (37%) wurden mittels Herzkatheter oder OP im Follow-up-Zeitraum von 21,6 Monaten (0,2-59,6) reinterveniert, bei 15 der 20 Patient*innen wurde der Eingriff als Patch-bezogen eingestuft. Von insgesamt 26 Reinterventionen waren 9 Interventionen operativ und 17 interventionell. Die Wahrscheinlichkeit der Freiheit von Reintervention lag bei $73\% \pm 7\%$ nach 12, $54\% \pm 8\%$ nach 24 und $46\% \pm 9\%$ nach 36 Monaten. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der maximalen Geschwindigkeit über der Trikuspidal- und Pulmonalklappe von prä-operativ und Follow-up (von respektive 3,6m/s zu 2,6m/s, $p=0,01$, und von 3,2m/s zu 2,2m/s, $p<0,001$)

Schlussfolgerung In der vorgelegten Arbeit zeigte sich nach Einsatz einer Cardiocel®-Patchimplantation im Bereich der rechtsventrikulären Ausstrombahn in einem mittelfristigen Follow-Up-Zeitraum von 21,6 Monaten eine hohe Reinterventionsrate.

Abstract

Clinical and hemodynamic outcome of patients with surgical Cardiocel[®] patch implantation in the right ventricular outflow tract at the German Heart Center Berlin

Introduction: Many congenital heart defects require the usage of patches for corrective surgery. As the life expectancy of children with congenital heart defects is steadily rising, tissue engineering of long-lasting patches has gained importance. This study aims to evaluate the clinical and hemodynamic outcome of patients after repair with decellularized bovine Cardiocel[®]-patch in the right ventricular outflow tract and to find influencing factors of the rate of reintervention.

Methods: Data of 56 patients who underwent repair using the Cardiocel[®]-patch (Admedus Regen Pty Ltd, Perth, WA, Australia) from March 2014 to December 2016 were retrospectively reviewed. Mean age was 9,5 years (0,17 – 38). The primary outcome was surgical or catheter reintervention. The secondary outcome were hemodynamic changes in the follow-up examination.

Results: 20 of 56 patients (37%) underwent a reintervention (surgery or catheterization) during follow-up of 21,6 months (0,2-59,6), 15 out of 20 patients had a patch-related reintervention. Out of 26 reinterventions 9 were operative and 17 interventional. 13 patients were lost to follow-up. Overall probability of freedom from reintervention was 73% ±7% after 12, 54% ±8% after 24 and 46% ±9% after 36 months. There was a significant amelioration of the tricuspid and pulmonary regurgitation velocity in follow-up exams (from respectively 3,6m/s to 2,6m/s, p= 0,01, and from 3,2m/s to 2,2m/s, p<0,001)

Conclusion: This study shows a high number of reinterventions during a follow-up of 21,6 months after Cardiocel[®]-patch implantation in the right ventricular outflow tract.

1. Einleitung

Angeborene Herzfehler sind die häufigsten angeborenen Organdefekte, circa 1 von 100 Kindern kommt in Deutschland mit einem angeborenen Herzfehler auf die Welt (1). Die Streubreite dieser Herzfehler ist groß und die Schwere der Erkrankungen variiert je nach Krankheitsbild (2). So gibt es Herzfehler, wie zum Beispiel kleine Atrium- oder Ventrikelseptumdefekte (ASD/VSD), die durch einen Spontanverschluss weder Symptome hervorrufen, noch behandelt werden müssen. Im Gegensatz dazu gibt es Neugeborene mit komplexen Herzfehlern, die ohne umgehende postnatale Versorgung bereits in den ersten Tagen und Wochen nicht lebensfähig wären. Hierzu zählen zum Beispiel die Transposition der großen Arterien (TGA) oder das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS)(3).

Angeborene Herzfehler (AHF) kann man in zwei Kategorien einteilen; nach Symptomatik (zyanotisch vs. azyanotisch) und nach Lokalisation der Defekte (2).

1.1 Angeborene Herzfehler des rechtsventrikulären Ausflusstraktes, der Pulmonalklappe und der Pulmonalarterien

20% aller angeborenen Herzfehler betreffen den rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) oder die Pulmonalklappe (4). Pulmonalstenosen und Pulmonalatresien können isoliert auftreten, sind jedoch meistens ein Charakteristikum verschiedener Vitien, welche im Folgenden genauer erläutert werden.

Der häufigste Herzfehler, welcher das rechte Herz betrifft, ist die Fallotsche Tetralogie (TOF) mit einer Inzidenz von 0,27% und einem Anteil von 2,5% aller Herzfehler (1). Hierbei handelt es sich um einen zyanotischen AHF, welcher die vier folgenden Charakteristika aufweist: Durch Verlagerung des Outlet-Septums kommt es zu einer (a.e. subvalvulären) Pulmonalstenose sowie zu einem Malalignment-Ventrikelseptumdefekt (VSD) und einer überreitenden Aorta. Hieraus resultiert eine muskuläre Rechtsherzhypertrophie. Die Ausprägung der Symptomatik und die damit einhergehende Notwendigkeit zur Intervention ist vor allem vom Ausmaß der Obstruktion des Ausflusstraktes (RVOTO) abhängig. Eine eventuelle Zyanose kommt dann dadurch zustande, dass das Blut nicht über den normalen Weg der großen Pulmonalgefäße, sondern nur über einen kleinen persistierenden Ductus arteriosus (PDA) mit Sauerstoff angereichert werden muss. Unterstützt wird die Zyanose ebenfalls durch den VSD und die überreitende Aorta, welche den Transport von sauerstoffarmem Blut in den systemischen Kreislauf erleichtern.

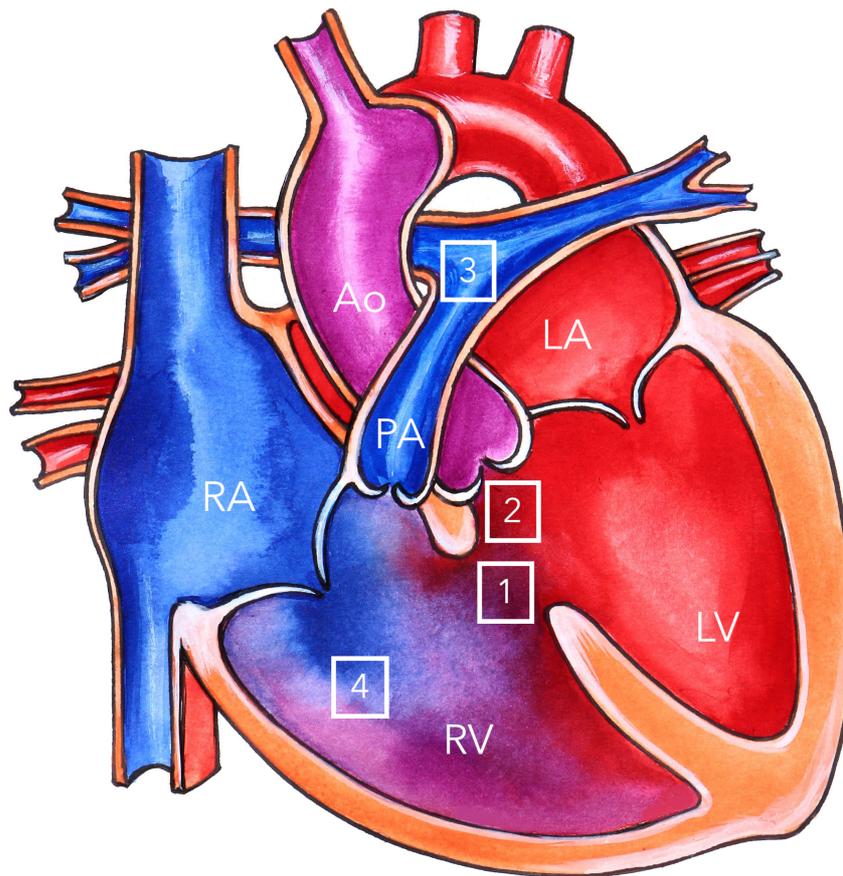


Abbildung 1: Anatomische Darstellung einer Fallot-Tetralogie

RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel, LA: linker Vorhof, LV: linker Ventrikel, Ao: Aorta, PA: Pulmonalarterie,

1. Ventrikelseptumdefekt, 2. Überreitende Aorta, 3. Schmale Pulmonalarterie, 4. RV-Hypertrophie

Quelle: Zeichnung von Z. Sumbadze

Ein weiteres Krankheitsbild, welches ebenfalls des Öfteren durch Stenosen des Pulmonalgefäßbettes charakterisiert ist, bei jedoch deutlich niedrigerer Inzidenz, ist der Double Outlet Right Ventricle (DORV). Hier kommt es morphologisch zum gemeinsamen Abgang der Pulmonalarterie und der Aorta vom rechten Ventrikel durch einen basalen VSD, oft kombiniert mit einer Stenose der Pulmonalarterie. Die interventrikuläre Kommunikation ist der einzige Ausfluss des linken Ventrikels. Die Unterteilung erfolgt hier abhängig von der Lokalisation des VSDs (subpulmonal / subaortal) (5).

Ein Herzfehler, welcher direkt oder indirekt beide Herzseiten kombiniert betrifft, ist die Transposition der großen Arterien (TGA). Dort gibt es zwei anatomische Formen: die klassische TGA und die congenitally corrected TGA (ccTGA). Bei der klassischen Form kommt es zu zwei getrennten Kreisläufen im Körper, da die Aorta aus dem rechten Ventrikel und die Pulmonalarterie aus dem linken Ventrikel entspringt. Bei der ccTGA kommt es zu einer artioventrikulären und

ventrikulo-atrialen Diskordanz („double-discordance“), wobei das pulmonalvenöse Blut vom linken Vorhof über die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel fließt und das venöse Blut vom rechten Vorhof über die Mitralklappe zur linken Kammer fließt (6). Oft ist diese anatomische Besonderheit mit weiteren Defekten assoziiert. Hier zu nennen wären Koronararterienanomalien, Trikuspidalklappenanomalien, Pulmonalstenosen und VSDs (7).

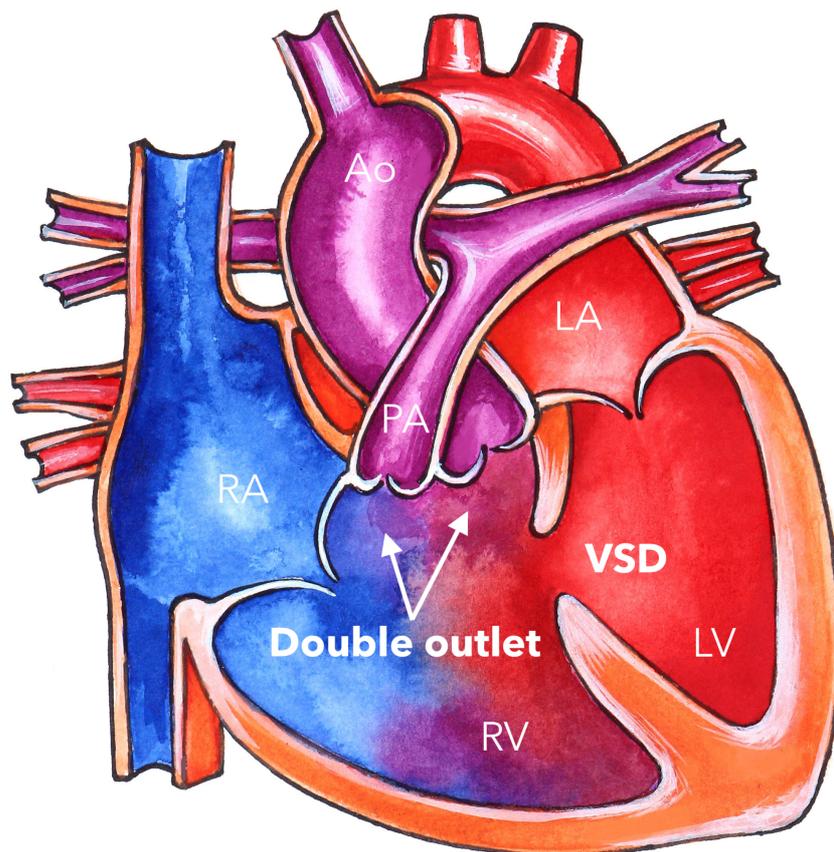


Abbildung 2: Anatomische Darstellung des Double-outlet-right-ventricle

RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel, LA: linker Vorhof, LV: linker Ventrikel, Ao: Aorta, PA: Pulmonalarterie, VSD: Ventrikelseptumdefekt

Quelle: Zeichnung von Z. Sumbadze

1.1.1 Diagnostik

Seit dem ersten Bericht über die Nutzung der Echokardiographie bei kardiovaskulären Diagnosen durch Edler und Hertz im Jahr 1954 (8) hat sich die Echokardiographie in ihrer diagnostischen Aussagekraft und somit auch in ihrem klinischen Indikationsspektrum rapide entwickelt. Sie gehört mittlerweile zum wichtigsten und häufigsten nicht-invasiven bildgebenden Untersuchungsverfahren und spielt eine entscheidende Rolle bei der Diagnostik und Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen (9).

Bei einer Erstuntersuchung sollten alle von der *American Society of Echocardiography* beschriebenen Standardschnittebenen dargestellt und dokumentiert werden. Dazu gehören die parasternalen Längs- und Querschnitte (PLAX und PSAX), der apikale 4-Kammer- und 2-Kammer-Blick, die suprasternale lange und kurze Achse des Aortenbogens sowie die subkostalen langen, kurzen und schrägen Schnittebenen. (10)

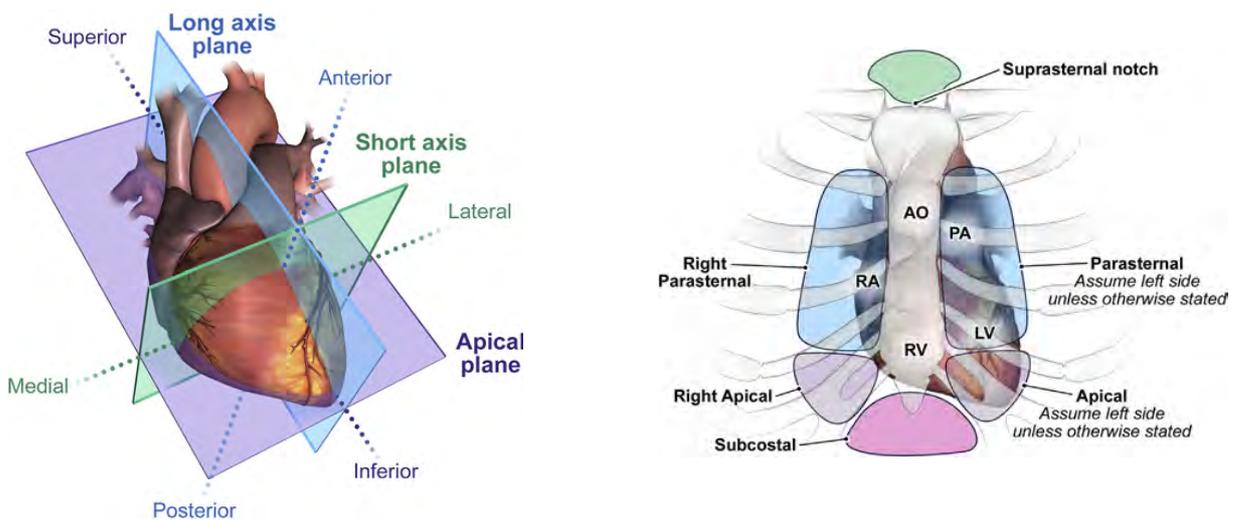


Abbildung 3: Echokardiographische Schnittebenen

Quelle: Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults, 2019, Ausgabe 32, Seite 4 (Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)

In der pädiatrischen Echokardiographie werden die gemessenen Werte auf die Körperoberfläche (body surface area) des oder der Patient*in bezogen (11). Aktuell werden die Vergleichswerte aus Publikationen herangezogen, eine reguläre Leitlinie gibt es noch nicht. Zum Beispiel werden Messwerte des M-Modes nach *Kampmann et al.* beurteilt (12).

Da die Echokardiographie eine nicht-invasive und untersucherabhängige diagnostische Methode darstellt, müssen die erhobenen Werte je nach Komplexität der Herzfehler noch vor den operativen Korrekturen durch zusätzliche Informationen ergänzt werden. Hier stellen die Magnetresonanztomographie und die Herzkatheteruntersuchung komplementäre Diagnostikmodalitäten dar, welche 3D-Darstellungen sowie invasive Druckmessungen ermöglichen. (5, 6, 13-16).

1.1.2 Chirurgische Therapiemaßnahmen

Nach der Diagnostik wird entschieden, ob und wann ein Herzfehler korrigiert wird. Dabei müssen bei der gewählten Therapiestrategie die Kurz- und Langzeit-Risiken einer Operation gegenüber den Risiken eines zunächst abwartenden Verhaltens und dann späteren Operationszeitpunktes abgewogen werden, wie z.B. Symptomzunahme oder irreversibler Strukturumbau des Herzens

(17). In den folgenden Absätzen werden nun die wichtigsten operativen Verfahren der Kinderherzchirurgie besprochen.

Fallot-Tetralogie

Die operative Korrektur besteht aus einer Erweiterung des RVOT und eines VSD-Patchverschlusses. Es ist je nach Morphologie des Pulmonalklappenringes zu entscheiden, ob ebenfalls eine transanuläre Patch-Plastik (TAP) erforderlich ist oder nicht (18). In manchen Fällen erfolgt eine Rekonstruktion der Pulmonalklappe mittels Patchplastik bei verschmolzenen Kommissuren oder Klappenatresie (z.B. durch eine Monocusp-valve)(19). Im Extremfall ist ein Ersatz der nativen Pulmonalklappe mittels eines nicht-klappentragenden oder klappentragenden Konduits zwischen rechtem Ventrikel (RV) und Pulmonalarterie (PA) (sog. *RV-PA-Konduit*) erforderlich, die Anzahl der Reinterventionen ist hier jedoch hoch (20). Die infundibuläre Stenose kann mittels Ventrikulotomie mit Patchplastik oder mittels transatrialer Myektomie therapiert werden (14).

DORV

Die chirurgische Therapie des DORVs ist abhängig vom DORV-Typ, der wiederum von der Größe und Lokalisation des VSDs sowie der Existenz und Ausprägung einer RVOTO abhängig ist. Neben einem subaortalen und subpulmonalen VSD kann letzterer auch Bezug zu beiden Arterien nehmen (sog. *doubly committed*) oder weiter apikal keinen Bezug zu den Arterien nehmen (sog. *non-committed*). Beim subaortalen VSD ohne PS/PA („VSD-Typ“) wird ein alleiniger VSD-Verschluss empfohlen. Bei einem subaortalem VSD mit PS/PA („Fallot-Typ“) sollte eine Korrektur-OP mit VSD-Verschluss und Resektion der RVOTO erfolgen. Ist der VSD subpulmonal gelegen (ohne PS/PA = „TGA-Typ“) wird eine arterielle Switch-Operation (ASO) empfohlen. Hier werden die Pulmonalarterien und die Aorta vertauscht und der Transfer der Koronararterien durchgeführt. So kommt mittels Lecompte-Manöver die Pulmonalarterienbifurkation vor der Aorta zu liegen (13). Bei einem subpulmonalen VSD mit PA/PS kommt klassischerweise die Rastelli-Operation zum Einsatz (21). Hier wird die Pulmonalarterie verschlossen und über eine VSD-Vergrößerung ein RV-PA-Konduit transventrikulär eingesetzt.

ccTGA

Die ccTGA stellt ein sehr komplexes Krankheitsbild dar, welches von der Pumpfunktion des anatomischen rechten Ventrikels in Systemposition und von weiteren kardialen Fehlbildungen beeinflusst wird. Es kommt durch die anatomischen Gegebenheiten (s.o.) langfristig zu einer Überlastung des rechten Ventrikels und somit zu einer Trikuspidalinsuffizienz, die zuletzt zu einem (morphologischen) Rechtsherzversagen führen kann (22). Aufgrund des breiten

anatomischen Spektrums gibt es verschiedene chirurgische Ansätze: die palliative Korrektur, die physiologische Korrektur und die anatomische Korrektur („double-switch-OP), wobei sich Letztere wegen der sehr guten Ergebnisse bei Langzeitstudien durchgesetzt hat (7).

Eine Bändelung der Pulmonalarterien („PA-Banding“) kann zwei Ziele verfolgen: einerseits eine Vorbereitung der Pulmonalarterien auf die systemischen Druckverhältnisse vor der Double-Switch-OP, andererseits eine Palliation zur Besserung der RV-Funktion bei Trikuspidalinsuffizienz.

Bei der Double-Switch OP werden die Ansätze der Aorta und Pulmonalarterie getauscht, sodass die Aorta nun aus dem anatomischen rechten Ventrikel und die Pulmonalarterie nun aus dem anatomisch linken Ventrikel abgeht. Anschließend wird ein Tunnel („Baffle“) eingesetzt, welcher das Blut aus der Hohlvene über einen ASD direkt in den anatomisch linken Ventrikel leitet. Über den ASD kann nun das Blut aus den Pulmonalvenen in den rechten Vorhof und morphologisch rechten Ventrikel fließen, ohne durchmischt zu werden.

Bei der physiologischen Korrektur wird der rechte Ventrikel in Systemposition belassen und die assoziierten Defekte (z.B. VSD, PS, ASD) werden korrigiert. Der Langzeitverlauf wird hierbei von der Pumpfunktion des rechten Ventrikels bestimmt.

Angeborene Aortenstenose

Auch wenn die angeborene Aortenstenose eine Pathologie des linken Herzens ist, wird bei einer der möglichen Korrektur-Operationen auch die Pulmonalarterie bzw. Pulmonalklappe operativ mitversorgt. Bei der Ross-OP wird die stenosierte Aortenklappe entfernt und die Pulmonalklappe an derselben Stelle als Autograft eingesetzt. An Stelle der Pulmonalklappe wird nun ein Homograft eingesetzt (23). Dies ist weniger gravierend als ein Ersatz der Aortenklappe, da die Pulmonalklappe niedrigeren Drücken ausgesetzt ist. Jedoch zeigt auch der Einsatz eines Homografts an der Pulmonalklappe einen nicht zu vernachlässigbaren Re-interventionsbedarf (24).

1.2 OP-Material

Bei den oben beschriebenen OP-Verfahren werden intra-operativ prothetische Implantate verwendet. Durch die Fortschritte von Herzchirurgie, Herzkathedertechniken, intensivmedizinischen Maßnahmen und Pharmakotherapie erreichen 95% aller Kinder mit AHF das Erwachsenenalter (25). Daher ist es heutzutage umso wichtiger, haltbare Materialien im Kindesalter zu implantieren, um die Rate an Re-Interventionen zu senken. Prothetisches Material in der Herzchirurgie lässt sich in drei Formen wiederfinden: Patches, Klappen und Konduits.

1.2.1 Übersicht der Implantate

Die biologischen Implantate können je nach Herkunft in Xenograft, Homograft und Autograft eingeteilt werden.

Xenografts

Xenografts sind Transplantate von Tieren, am ehesten porciner (für Klappen) oder boviner (für Patches) Herkunft. Um eine Immunantwort des Empfängers zu verhindern, wird das Material teilweise vorab dezellularisiert. Hier werden die tierischen Zellen entfernt und die extrazelluläre Matrix erhalten (26). Anschließend findet eine Fixierung oder Crosslinking der Proteine mit Glutaraldehyd (GA), statt um die Kollagenfasern zu stabilisieren und zu stärken. Dieser Prozess reduziert ebenfalls die Antigenität des Implantats, weshalb einige Hersteller auf die Dezellularisierung verzichten (27, 28). Trotz aktiver Forschung im Bereich des Tissue Engineerings bleibt die große Herausforderung bei der Produktion des Xenografts, die Reduktion von Kalkablagerungen, Fibrose und Strukturverlust (am ehesten durch eine Toxizität von GA (29) und durch eine Immunreaktion des Empfängers auf den Xenograft (30)) bestehen. Dies wird in der Abbildung 4 visualisiert.

Homografts

Bei Homografts handelt es sich um Gefäße oder Klappen von menschlichen Spendern. Diese können ebenfalls dezellularisiert werden, um die Immunreaktion zu minimieren (31). Durch die limitierte Verfügbarkeit von Homografts muss oft auf Xenografts zurückgegriffen werden (32). Homografts werden in der Kinderherzchirurgie v.a. bei der Ross-OP (s.o. unter 1.2.4.) eingesetzt. Die durch die EU geförderten Studien ESPOIR für die zellfreie Pulmonalklappe und ARISE für die zellfreie Aortenklappe zeigen vielversprechende Ergebnisse im Follow-up unter 10 Jahren (33, 34).

Autografts

Bei der Implantation von sog. Autografts wird patienteneigenes Gewebe verwendet. Dies geschieht entweder durch die Re-Implantation der eigenen Klappe an einer anderen Stelle (wie zum Beispiel bei der Ross-OP) oder durch die intraoperative Extraktion von autologem Perikard (26). Der Vorteil vom Autograft gegenüber dem Xeno- und dem Homograft ist die Möglichkeit des Mitwachsens mit dem Empfängerherz (35) und die dadurch langjährig stabile Hämodynamik. Der Autograft bedarf ebenfalls keiner Antikoagulationstherapie und zeigt günstige immunologische Bedingungen, da es sich ausschließlich um patienteneigenes Material handelt (32). Dies ist vor allem bei Klappenersatz und -rekonstruktion von Bedeutung, da durch das mangelnde Wachstum bei Implantation von Xeno- und Homografts eine Reintervention im späteren Alter wahrscheinlicher wird (36). Jedoch zeigt der Patch ohne Fixierung mit Glutaraldehyd kein gutes Handling, da er nach Extraktion die plane Form verliert (37).

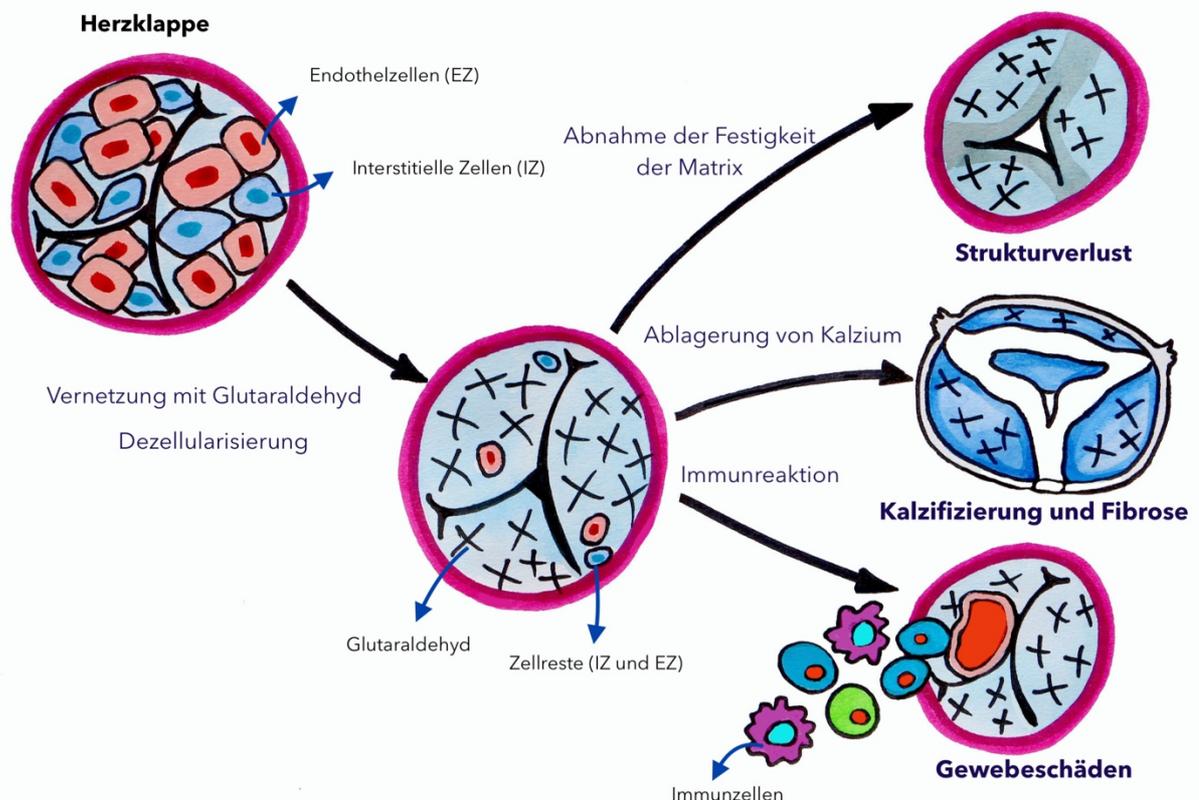


Abbildung 4: Degenerationsprozess eines Klappenimplantats

Quelle: Zeichnung von Z. Sumbadze

1.2.2 Gewebematerial (sog. Patches)

Bei Patches handelt es sich um Implantate verschiedener Herkunft, mit welchen in der Chirurgie vor allem Öffnungen verschlossen werden oder Rekonstruktionen erfolgen können. Sie spielen durch ihre multimodale Einsetzbarkeit eine wichtige Rolle in der Gefäß- und Herzchirurgie. Am häufigsten werden sie in der Kinderherzchirurgie für den Verschluss einer interatrialen oder interventrikulären Kommunikation, der Erweiterung des RVOT/LVOT und der Erweiterung oder Rekonstruktion von Klappen oder Gefäßen verwendet.

Neben den bereits oben genannten autologen und xenogenen Perikardpatches gibt es ebenfalls Patches aus Schweinedünndarm (*SIS-ECM*) und aus Kunststoff. Letztere können künstlich aus Polyethylenterephthalat (*Dacron*®) oder aus Polytetrafluoroethylene (*Gore-Tex*®, W. L. Gore & Associates, Inc. Flagstaff, USA) hergestellt werden. Auch wenn biologische Präparate prinzipiell zu weniger thromboembolischen Komplikationen führen, ist die Rate an Komplikationen wie Restenose durch Verkalkung und Intima-Hyperplasie, Aneurysmabildung und Funktionsverlust durch Schrumpfung oder Fibrosierung nicht zu vernachlässigen (28).

Neben der Dezellularisierung und der Vernetzung mit GA gibt es diverse weitere chemische Prozesse, um die Immunantwort des Empfängers auf den Patch zu reduzieren. Zum Beispiel wird der *PhotoFix*® Patch (CryoLife Kennsaw, Georgia USA) fotooxidiert und der *NoReact*® Porcine Patch (BioIntegral Surgical Mississauga, Ontario, Canada) mit Heparin behandelt (28).

1.2.3 Vor- und Nachteile verschiedener Patches

Welche Eigenschaften sollte ein idealer Patch aufweisen? (38-40)

- Fehlen von Immunogenität
- Wachstumsmöglichkeit
- Gutes hämodynamisches Profil
- Gutes intraoperatives Handling
- Gute Verfügbarkeit
- Geringes thromboembolisches Risiko
- Kein Strukturverlust oder Degeneration (keine Verkalkung)

Patch	Herkunft	Vorteile	Nachteile
Goretex®  *	Synthetisches Polymer	Gute Verfügbarkeit Gutes Handling Strukturerehalt	Immunogenität Erhöhtes thromboembolisches Risiko
Eigenperikard/Autograft  **	Autologes Perikard	Wenig Immunogenität Mögliches Remodelling/Wachstum Kein thromboembolisches Risiko	Schlechte Verfügbarkeit Schlechtes Handling ohne Glutaraldehyd
CardioCel®-Patch  ***	Bovines Perikard	Gute Verfügbarkeit Gutes Handling Wenig Verkalkung	Eventuelle Immunogenität Kein Wachstum

Tabelle 1: Vor- und Nachteile drei verschiedener Patches

* Gore-tex®- Patch, (Quelle: <https://www.goremedical.com/eu/products/cardiovascularpatch> , Zugriff am 28.11.2019)

** Autologer Perikardpatch, Mit freundlicher Genehmigung von Circulation Journal (37)

*** CardioCel®- Patch, (Quelle: <https://cardiovascularnews.com/cardiocel-bio-scaffold-launched-and-sold-in-malaysia> , Zugriff am 28.11.2019)

1.2.4 Cardiocel® / ADMEDUS

Der *CardioCel® Patch* der Firma ADMEDUS wird in Perth, WA, Australien, hergestellt und erschien 2014 erstmals auf dem Markt. Der Patch besteht aus bovinem Perikard, welches mittels der firmeneigenen ADAPT Technik einem anti-calcification tissue engineering process (TEP) unterzogen wird. Diese ADAPT-TEP soll durch das Entfernen von Lipiden, Zellen, Zellresten, Nukleinsäuren und alpha-galactosyl-Epitopen die Immunogenität reduzieren. Hier findet das Crosslinking auch wieder mit GA statt. Der Patch wird dann sterilisiert und in einer GA-freien Lösung aufbewahrt. (41)

Er ist in zwei Größen erhältlich: 4x4cm und 5x8cm. Der Herstellungsprozess ist in Abbildung 5 dargestellt.

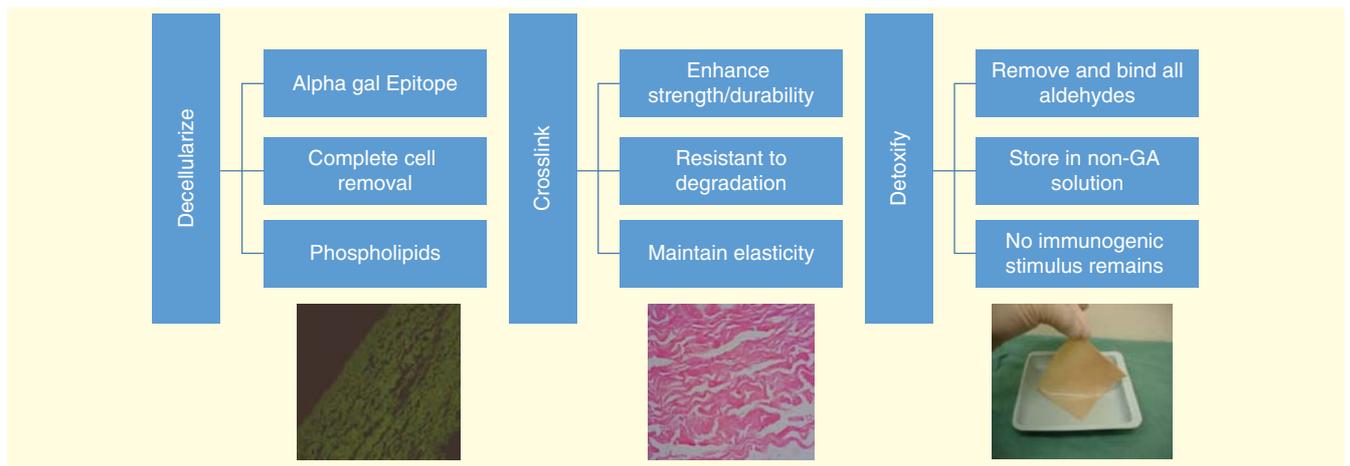


Abbildung 5: Herstellungsprozess des Cardiocel-Patches

Quelle : (42) Mit freundlicher Genehmigung von Taylor & Francis Online, Herausgeber von „Expert Review of Medical Devices“, Volume 12

2014 wurde in einer klinischen Studie an Schafen der *CardioCel*[®] Patch mit einem autologen Perikardpatch verglichen (43). Die Patches fungierten größtenteils als anteriores Segel der Mitralklappe. Die Studie bestätigte die non-inferiority gegenüber dem autologen Patch, im CardioCel[®]-Patch wurde sogar weniger Kalkablagerungen beobachtet als im Vergleichsmaterial. Im gleichen Jahr erschien ein Paper, welches den *CardioCel*[®] Patch mit drei anderen Patches verglich (von denen einer ebenfalls mit ADAPT-TEP hergestellt wurde), indem es subkutan in Ratten implantiert und später explantiert und analysiert wurde. Hier konnte die Nicht-Unterlegenheit von *CardioCel*[®] erneut bestätigt werden.

Die erste Studie an der Zielpopulation beschrieb das *CardioCel*[®] Patchverhalten an Kindern (n=30) in einer nicht randomisierten und prospektiven Studie (44). Nach einem Jahr konnten keine Verkalkungen im MRT beobachtet werden (n=10). Bei einer weiteren klinischen Studie wurde bei 101 Kindern der Patch implantiert (45), 5 Re-Interventionen (innerhalb von 2 Jahren) waren dem Patch geschuldet. Der Patch wurde als komplikationsloser in niedrigen Drucksystemen (Rechtsherz und abgehende Gefäße) als in hohen Drucksystemen (Linksherz) bewertet. Histologisch konnte eine Intimaproliferation beobachtet werden. Ein dritte Studie zeigte keinen Unterschied zwischen dem systemischen und dem pulmonalen Kreislauf und konnte radiologisch und echokardiografisch bei n=135 auch keine Verkalkungen sichern (41).

1.2 Zusammenfassung und Fragestellung

Angeborene Herzfehler, welche die Ausstrombahn des rechten Herzens betreffen, sind anatomisch hochkomplex und teilweise auch nur durch mehrstufige Operationen zu korrigieren. Hier stellt die Echokardiographie sowohl zur Diagnostik als auch zur Nachbetreuung das wichtigste diagnostische Mittel dar. Der *Cardiocel*[®]-Patch von Admedus zeigte hier in den ersten Publikationen zufriedenstellende Erstergebnisse. Vor allem wurde gezeigt, dass der Patch im rechten Herzen eine gute Performance und wenig Verkalkung aufweist (45).

Im Folgenden sollen in einer monozentrischen Studie am Deutschen Herzzentrum Berlin die klinischen Outcomes nach Implantation des *Cardiocel*[®] Patches im RVOT, in der Pulmonalklappe und in Pulmonalisposition beschrieben werden und die echokardiographische hämodynamische Performance longitudinal zu verschiedenen Zeitpunkten evaluiert werden.

Folgende Fragestellungen wurden in der vorliegenden Promotionsarbeit untersucht:

- Wie hoch ist die Rate an Reinterventionen nach Implantation des *Cardiocel*[®] Patches im RVOT/PA-Bereich? Dies wird in dieser Arbeit als primärer Endpunkt definiert.
- Wie ist das primäre OP-Ergebnis aus hämodynamischer Sicht und wie haltbar ist das hämodynamische Ergebnis im Follow-Up? Dies wird in der Arbeit als sekundärer Endpunkt bezeichnet.
- Gibt es statistisch assoziierte Parameter, die mit der Reinterventionrate in Verbindung zu bringen sind?

Für das Follow-Up lag, falls Daten von niedergelassenen Kollegen eingeholt werden mussten, ein Ethikvotum aus München vor, welches 2014 für das Admedus *CardioCel*[®] Registry verfasst wurde. Bei dem Registry („European Registry Program for the Use of CardioCel[®] in Cardiac Septal Defects, and Valve and Annulus Repair“) handelte es sich um ein durch den Hersteller initiiertes und finanziertes multizentrisches Register zur Erfassung vom klinischen und echokardiographischem Outcome nach Patchimplantation. Das Ethikvotum hierfür galt ebenfalls für das Deutsche Herzzentrum Berlin (Referenznummer der Ethikkommission der Technischen Universität München 46/17S, 31.03.2017). Der Einsatz des Patches in den Pulmonalarterien war im Gegensatz zu dem Einsatz im RVOT und der Pulmonalklappe off-label. Umso wichtiger scheint aus diesem Grund eine genaue Nachbeobachtung des OP-Ergebnisses an dieser Stelle.

2. Patient*innen und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Beobachtungszeitraum

2.1.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse am Deutschen Herzzentrum Berlin, welche Kinder und Erwachsene mit *CardioceI*[®]-Patchimplantation im rechten Ausflusstrakt, an der Pulmonalklappe oder in Pulmonalisposition einschließt. Da der ADMEDUS *CardioceI*[®] Patch am Deutsches Herzzentrum Berlin bis 2016 geführt wurde, handelt es sich bei dieser Studie um einen Zeitraum vom März 2014 bis Dezember 2016.

2.1.2 Untersuchte Patientenkohorte

Insgesamt wurde im untersuchten Zeitraum am DHZB bei 241 Patient*innen (<18 Jahre, n= 190 (79%); ≥18 Jahre, n=51 (21%)) im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffs *CardioceI*[®] - Patchmaterial in unterschiedlichen Positionen eingesetzt.

Davon hatten 72 (29%) Patient*innen eine Implantation des Patchmaterials im RVOT, in der PK oder PA, also den in der vorliegenden Promotionsarbeit zu untersuchenden anatomischen Regionen. 16/72 (22%) Patient*innen wurden jedoch von der weiteren Analyse in der vorliegenden Promotionsarbeit ausgeschlossen, da eine Analyse der primären und sekundären Endpunkte nach Einsatz von *CardioceI*[®] -Patchmaterial aufgrund des Vorliegens von erheblichen Störfaktoren als entweder nicht sinnvoll oder als nicht valide eingeschätzt wurde, wie folgend dargelegt wird:

12/16 (75%) Patient*innen hatten komplexe angeborene Herzfehler, wo der Einsatz des *CardioceI*[®] Patchmaterials zwar anatomisch zutreffend im Rechtsherz-Bereich, jedoch hämodynamisch/funktionell entweder im Bereich des Systemkreislauf oder im Bereich einer sog. oberen cavopulmonalen Anastomose / Glenn-Anastomose eingesetzt wurde (hypoplastisches Linksherzsyndrom, n=6; hypoplastisches Rechtsherzsyndrom, n=1; unbalanciertes AVSD, n=1; criss-cross heart, n=2; funktionelles univentrikuläres Herz, n=2). 2/16 (13%) Patient*innen benötigten bereits früh-postoperativ eine mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung (Extracorporeal Life Support, *ECLS*), unabhängig vom Einsatz des *CardioceI*[®] Patchmaterials. Ein*e Patient*in (8%) wurde mit *CardioceI*[®] Patchmaterial im Rahmen einer Herztransplantation und ein*e weitere*r Patient*in (8%) im Rahmen der Implantation einer notwendigen mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützung (LVAD) bei Myokarditis versorgt.

Insgesamt sind 4 dieser 16 Patient*innen (25%) innerhalb von drei Monaten postoperativ verstorben, davon einer innerhalb von zwei Wochen.

Bei diesen 16 (22%) Patient*innen waren aufgrund der anatomischen Komplexität und der besonderen operativen und postoperativen Maßnahmen weder eine Evaluation des primären Endpunktes noch eine echokardiographische Untersuchung des Operationsgebietes (sekundärer Endpunkt) valide möglich. Die verbliebenen 56/72 (78%) Patient*innen wurden in der vorliegenden Promotionsarbeit zur weiteren folgenden Analyse eingeschlossen.

2.1.3 Primärer Endpunkt

Bei den Patient*innen, die eine Reintervention hatten, wurde die Art dieses Ereignisses - Herzkatheter, Operation oder beides (sog. kombinierter Endpunkt) - das Datum und die Indikation zur Reintervention (am häufigsten bei Stenosen im RVOT oder in den Pulmonalgefäßen) erfasst. Ein Ereignis war dann Patch-bezogen, wenn es ausdrücklich im Bericht (interventionell/operativ) so beschrieben wurde (beste Evidenz) oder wenn eine Reintervention in der anatomischen Region durchgeführt wurde, wo das *Cardioceel*[®] Patchmaterial initial implantiert wurde (zweitbeste Evidenz).

Von den 56 Patient*innen waren 13 Patient*innen (23%) lost-to-Follow-up, es fehlen sowohl Angaben zur Follow-Up-Echokardiographie als auch zur möglichen Reintervention in einem anderen Zentrum. Es lag in den meisten Fällen keine Einverständniserklärung zur Befundeinholung bei den niedergelassenen Kollegen vor. Diese 13 Patient*innen wurden für den primären Endpunkt ausgeschlossen.

2.1.4 Sekundärer Endpunkt

Die Patient*innen wurden jeweils prä-operativ (maximal 30 Tage vor der OP, 6 ± 7) post-operativ (max. 30 Tage nach der OP, 7 ± 5 Tage) und bei einer Nachsorgeuntersuchung (Follow-up, 21 ± 16 Monate) echokardiographisch beurteilt. Das frühestmögliche Follow-up galt ab 30 Tagen nach der Operation, als spätestes Follow-up galt die letzte eingetragene Nachsorgeuntersuchung, welche jedoch vor einer eventuellen Reintervention stattfinden musste.

Wie bereits in dem Absatz „Primärer Endpunkt“ beschrieben, konnten von 13 Patient*innen keine echokardiographischen Follow-up-Daten ermittelt werden. Somit waren sie nur eingeschränkt beurteilbar; es wurden nur die echokardiographischen Daten vor und direkt nach der OP verglichen. Weitere 3 Patienten hatten eine frühe Reintervention (<30 Tage), weshalb keine Follow-Up Untersuchung beurteilt werden konnte. Ein*e Patient*in bekam bereits 5 Tage nach OP aufgrund einer Baffle-Stenose eine interventionelle Stenteinlage, ein weiterer wurde aufgrund einer RVOT-Stenose früh katheterisiert und ein Letzter verstarb vier Wochen nach Entlassung in seinem Heimatland (die Todesursache ist unklar). Diese drei Patient*innen wurden für den primären und ebenfalls eingeschränkt für den sekundären Endpunkt miteinbezogen.

Von 72 Patient*innen konnte bei 40 Patient*innen (56%) der primäre und sekundäre Endpunkt komplett und bei 56 Patient*innen partiell untersucht werden.

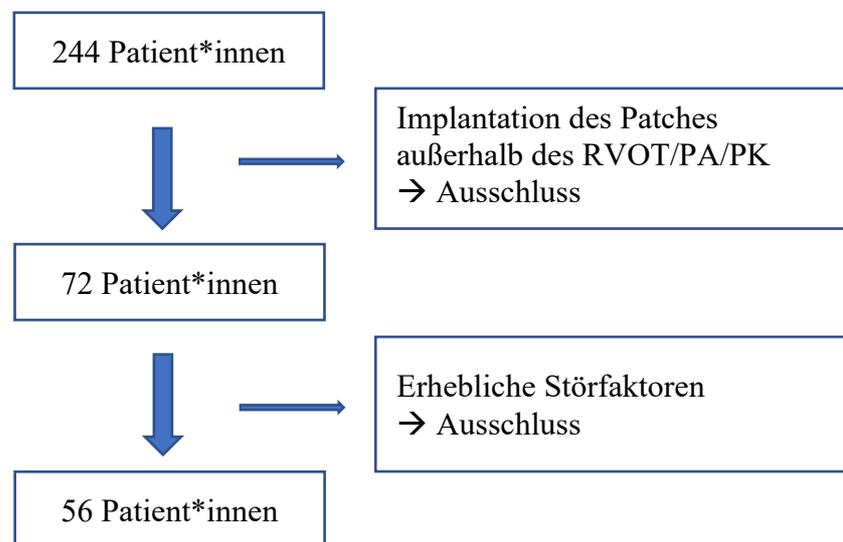


Abbildung 6: Patient*innen-Ausschluss Flussdiagramm

2.2 Untersuchungsmethoden

Die Datenextraktion wurde mittels klinikinterner Programme durchgeführt. Es wurden das Programm *NEXUS.Medfolio*[®] (Nexus AG, Villingen), für Patienten- und OP-bezogene Daten verwendet, *Intellispace* (Philips GmbH, Amsterdam, Niederlande), für die echokardiographischen Messungen, und *m-life* (medisite GmbH, Hannover, Deutschland), für laborchemischen Parameter, verwendet.

Für die Arbeit wurden folgende Daten ermittelt:

<i>Patientenbezogene Daten</i>	Geschlecht
	Alter
	Gewicht
	Körperlänge
	BSA
	Diagnose
<i>OP-bezogene Daten</i>	Datum
	Krankenhaus-Verweildauer
	Indikation
	Patch Position
	Patch Größe
	Perfusionszeit und Klemmzeit
<i>Echokardiographische Daten; prä-operativ, post-operativ und im Follow-up (falls vorhanden)</i>	Rechts-ventrikulärer end-diastolischer Diameter (RV-EDD)
	Rechts-ventrikuläre Länge (RV-L)
	Rechts-atriale Fläche (RA-F)
	Grad der Trikuspidal- und Pulmonalklappeninsuffizienz
	maximaler Druckgradient der Trikuspidalinsuffizienz
	maximaler Druckgradient über der Pulmonalklappe
	Vorhandensein einer Stenose der Pulmonalarterien
<i>Laborchemische Parameter vor und nach der OP</i>	CRP
	Leukozyten
	Thrombozyten

Tabelle 2: Ermittelte Daten

2.2.1 Echokardiographie

Zur Evaluation der Hämodynamik und Klappenfunktion wurde die Echokardiographie im Regelfall vor und nach der OP ausgewertet, ebenso beim letzten Patientenkontakt beziehungsweise vor einer eventuellen Reintervention. Die Echokardiographien wurden in der Ambulanz für Angeborene Herzfehler oder auf den Stationen IPS/H4 des Deutschen Herzzentrums Berlin durchgeführt (VIVID S6, VIVID 7 oder VIVID E9, jeweils GE, Medical System, Milwaukee, Wis) und die benötigten Parameter anschließend retrospektiv ermittelt. Dank einer integrierten *post-processing workstation*, welche das Programm *Intellispace* zur Verfügung stellt, war es möglich, retrospektiv Messungen (wie zum Beispiel von Flächen) durchzuführen. Da die echokardiographischen Parameter im Rahmen von nicht standardisierten Routineuntersuchungen erfasst wurden, konnten nicht immer alle für diese Arbeit benötigten Zielregionen dargestellt werden. Dies hat zu fehlenden Messungen, vor allem bei den Geschwindigkeitsmessungen über den Klappeninsuffizienzen, geführt.

Die Messung der rechtsatrialen Fläche erfolgte in der End-Systole, da der Vorhof in diesem Herzzyklus-Abschnitt maximal gefüllt ist. Hier sind die Mitralklappe und Trikuspidalklappe noch geschlossen. Dies entspricht im EKG (welches während der echokardiographischen Untersuchung angeschlossen ist) der Phase nach der T-Welle (siehe Abbildung 7). Der rechtsventrikuläre Durchmesser und die rechtsventrikuläre Länge wurden in der End-Diastole gemessen, wenn der Ventrikel an dem Zeitpunkt maximal gefüllt ist. Diese Phase befindet sich im EKG nach der P-Welle und vor dem QRS-Komplex (46) (siehe Abbildung 8). Diese Werte sind im Vierkammerblick zu erheben.

Klappeninsuffizienzen wurden qualitativ in 3 Schweregrade über die Doppler-Farbkodierung eingeteilt (47) (leicht, moderat, schwer), eine physiologische/triviale Trikuspidalinsuffizienz entsprach ebenfalls einer leichten Insuffizienz.

Anhand der Strömungsgeschwindigkeiten über der Trikuspidalklappe (TRV_{max}) lässt sich der systolische rechtsventrikuläre Druck mit Hilfe der Bernoulli-Gleichung ($4v^2$) abschätzen.

$$RVSP = 4 \times TRV_{max}^2 + RA\text{-Druck}$$

Der Druck des rechten Vorhofes lässt sich anhand des Durchmessers und der Kollapsibilität der Vena cava inferior (VCI) erfassen (48). Da die Darstellung der VCI in dem vorhandenen Datensatz jedoch oft nicht vorhanden war, konnte stets nur der maximale Druckgradient über den Klappen gemessen werden (siehe Abbildung 9, hier für die Pulmonalklappe).

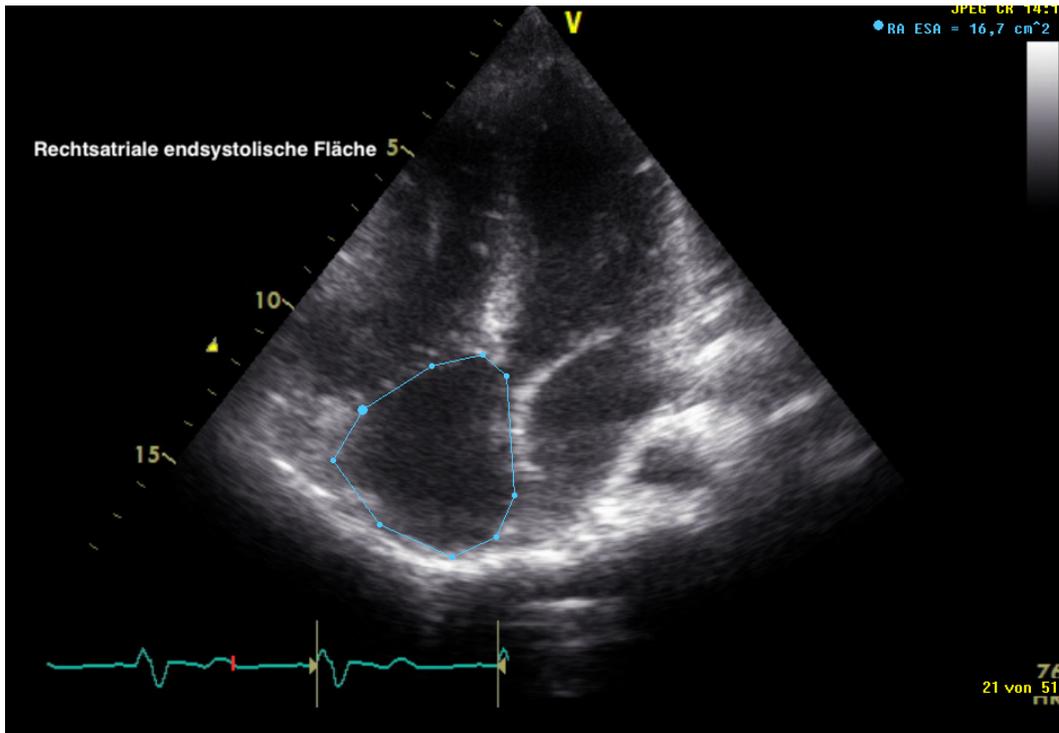


Abbildung 7: Echokardiographische Darstellung der rechtsatrialen endsystolischen Fläche

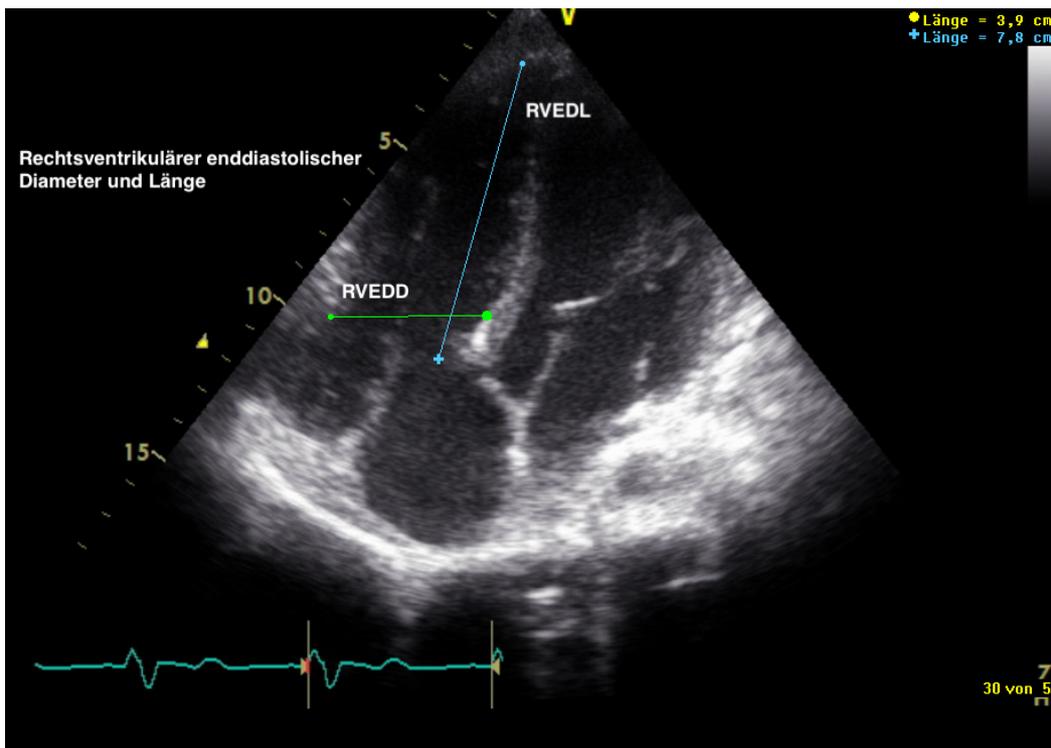


Abbildung 8: Echokardiographische Darstellung des rechtsventrikulären enddiastolischen Diameters und Länge

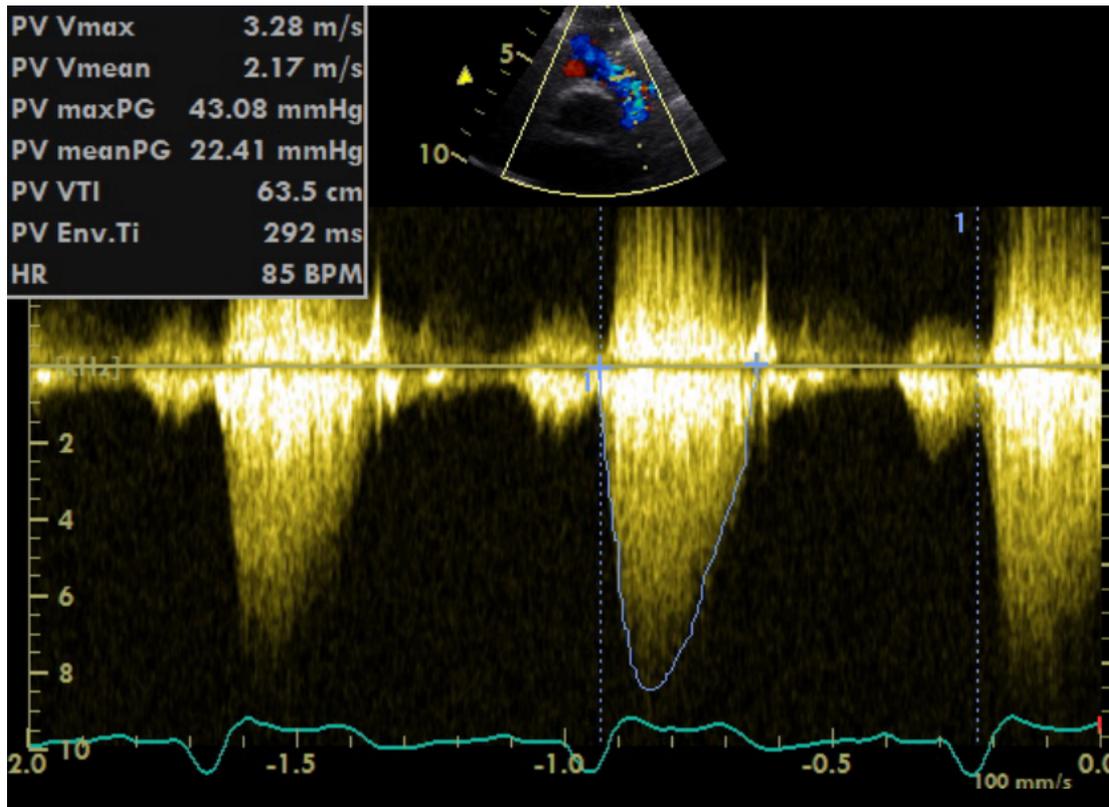


Abbildung 9: Echokardiographische Darstellung der Geschwindigkeit über der Pulmonalklappeninsuffizienz

Abbildungen 7, 8 und 9: Quelle: *Intellispace*-Programm am Deutschen Herzzentrum Berlin, Zugriff am 04.10.19 um 10:40

2.2.2 Weitere Datenerhebung

Zur Berechnung der Körperoberfläche (*BSA*) wurde die Gleichung von DuBois verwendet:

$$BSA = (W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0.007184$$

Die Körperoberfläche wurde von den Patient*innen prä-operativ und im Follow-up ermittelt. Um die Variationen der Diameter und der Flächen des rechten Herzens im Follow-up unabhängig vom Herzwachstum zu ermitteln, wurden die Werte in der statistischen Analyse durch die *BSA* geteilt.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS Version 25 (SPSS Inc., SPSS, Chicago, USA) und Excelkalkulationen (Windows Excel 2012, Microsoft Office) vorgenommen. In der deskriptiven Statistik wurden kontinuierliche Variablen als Mittelwert mit Spannweite (Minimum-Maximum) angegeben.

Der primäre Endpunkt wurde mittels Kaplan-Meier-Kurve bezüglich der Wahrscheinlichkeit der Freiheit von Reintervention dargestellt. Zur Testung der Unterschiede bezüglich der Wahrscheinlichkeit der Freiheit von Reintervention in den verschiedenen Kategorien wurden der Log-Rank-Test und der Breslow-Test durchgeführt. Als statistisch signifikant wurden p-Werte kleiner als 0,05 gewertet.

Der sekundäre Endpunkt wurde mittels explorativem Liniendiagramm dargestellt. Zur statistischen Evaluation der hämodynamischen Varianz wurden der T-Test und der ANOVA-Test bei zwei Zeitpunkten und der ANOVA-Test (analysis of variance) mit Messwiederholungen bei drei Zeitpunkten hinzugezogen.

Des Weiteren wurden Risikoquotienten (Hazard Ratios) einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls für die einzelnen Kategorien mit dem univariaten Cox-Regressionsmodell berechnet. Die einzelnen Kategorien stammten aus dem Bereich der Patient*innencharakteristika sowie des perioperativen Verlaufes.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Patientencharakteristika

Das mittlere Alter bei Implantation betrug 9,5 Jahre (2 Monate - 38 Jahre), der Median lag bei 5 Jahren. In Abbildung 10 ist die Altersverteilung der Patient*innen dargestellt. Die Altersklasse 12-18 Jahre ist mit 11% am wenigsten repräsentiert, am häufigsten wurden Kinder unter 5 Jahren (50%) operiert.

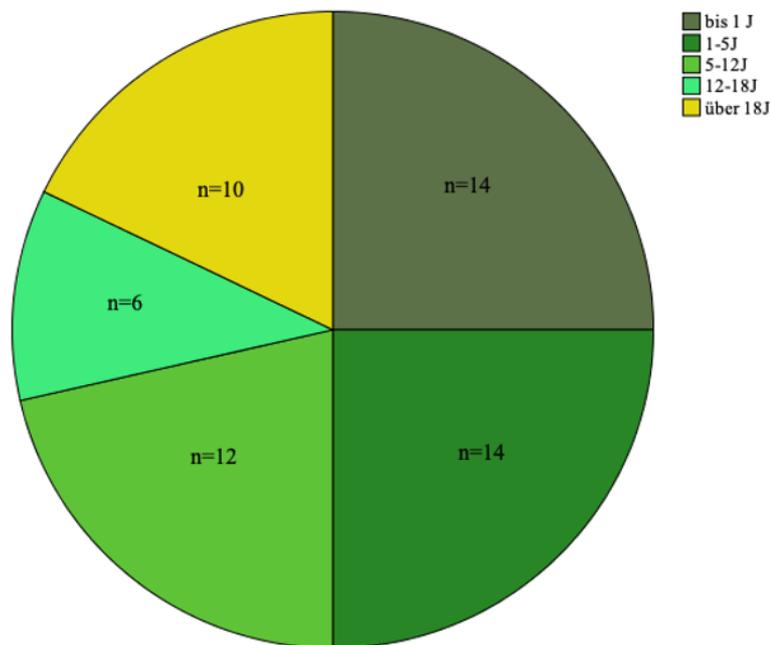


Abbildung 10: Alterskategorien der Patient*innen

Unter den 56 Patient*innen waren 32 (57%) männlich und 24 (43%) weiblich. Das mittlere Körpergewicht betrug 26,6 kg (4,2 - 86,5kg), die mittlere Körpergröße betrug 112 cm (54-183cm) und die mittlere Körperoberfläche betrug 0,88 m² (0,25 - 1,95m²), was im Durchschnitt aller Minderjährigen (n=46) einer Standardabweichung von -0,8 bezüglich der Größe und -0,7 bezüglich des Gewichts im Vergleich zur Normalpopulation ergab.

Die häufigste Primärdiagnose war die Fallot-Tetralogie mit 36%, gefolgt von der isolierten Pulmonalatresie/Pulmonalklappenstenose mit 25% und des DORV mit Pulmonalstenose (13%). Nur bei 7 (12,5 %) Patient*innen handelte es sich um einen Primäreingriff, von den restlichen 49 (87,5%) hatten bereits 48 Patient*innen einen operativen Eingriff und nur ein Patient zuvor einen interventionellen Eingriff gehabt. Bei 34 (61%) Patient*innen wurden zwei OP-Indikationen gestellt, sodass es 91 OP-Indikationen bei 56 Patient*innen gab. Die häufigste OP-Indikation war die Pulmonalarterienstenose (55%), gefolgt von der Pulmonalklappenstenose (50%) und der

Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (30%). Bei 34 (61%) Patient*innen wurden zwei OP-Indikationen gestellt, die häufigste Kombination von Indikationen war die Pulmonalarterienstenose mit der Pulmonalklappenstenose (35%) und die Pulmonalarterienstenose mit dem RVOTO (23%). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Parameter	Ergebnis
Alter bei Implantation (Mittelwert in Jahren) (Spannweite)	9,50 (0,17-38,10)
Geschlecht	männlich 32/56 (57%) weiblich 24/56 (43%)
Größe, in cm, Mittelwert (Spannweite)	112 (54-183)
Gewicht, in kg, Mittelwert (Spannweite)	26,6 (4,2-86,5)
BSA, in m ² , Mittelwert (Spannweite)	0,9 (0,2 - 1,9)
<i>Diagnose, n (%)</i>	
Fallot-Tetralogie	20 (36)
Z.n. Rastelli-OP bei TGA	4 (7)
DORV mit PS	7 (13)
PA/PS	14 (25)
ccTGA	3 (5)
Z.n. Ross-OP bei Dysfunktion der Aortenklappe	2 (3)
other	6 (11)
<i>Vorhergegangene Interventionen n (%)</i>	
Primäreingriff	7 (12,5)
Sekundäreingriff	49 (87,5)
<i>OP-Indikation n= (%)</i>	
RVOTO	17 (30)
Pulmonalklappenstenose	28 (50)
Pulmonalklappeninsuffizienz	10 (18)
Pulmonalarterienstenose	31 (55)
Endokarditis	3 (5)
other	2 (4)

Tabelle 3: Patientencharakteristika, *n*=56

3.1.2 Perioperative Ergebnisse

Die mittlere stationäre Aufenthaltszeit betrug 10 (3-34) Tage. Bei 17 (30%) Patient*innen wurde der Patch an zwei Positionen eingesetzt. Am häufigsten wurde er in den Pulmonalarterien implantiert (51%), danach folgten die transannuläre Implantation (23%) und die im RVOT (26%). Aufgrund dieser Datenlage wurden die beiden letzteren Positionen für später folgende statistische Tests gruppiert. Eine Übersicht ist in der Tabelle 4 zu finden. Es standen zwei *Cardiocel*[®]-Patches mit unterschiedlichen Größen (4x4 cm und 5x7 cm) zur Verfügung. Der kleinere Patch wurde mit 48% fast ebenso oft implantiert wie der größere. Der größere Patch wurde am häufigsten für kombinierte Patchimplantationen an zwei Positionen und für Patchimplantationen in den Pulmonalarterien verwendet.

Parameter	Ergebnis
Implantierte Patches in 56 Patient*innen (%)	74 (100)
RVOT	19 (26)
Transannulär	17 (23)
PA	38 (51)
Patch Größe (%)	56 (100)
4x4cm	27 (48)
5x8cm	29 (52)
Krankenhausaufenthalt in Tagen (Spannweite)	10 (3-34)
Aortenklammzeit in Minuten n=33, Mittelwert (Spannweite)	113 (0-246)
Perfusionszeit in Minuten n=56, Mittelwert (Spannweite)	219 (70-511)
Reperfusionzeit n=33 in Minuten, Mittelwert (Spannweite)	74 (0-219)

Tabelle 4: Perioperative Daten, n=56

Es gab insgesamt 9 schwerwiegende Komplikationen. Eine Patientin wurde nach postoperativem Nierenversagen 10 Tage hämodialysiert. Ein anderer Patient, der prä-operativ eine Endokarditis mit freier Aortenklappeninsuffizienz und Thromben in den Pulmonalarterien aufwies, war postoperativ septisch und verstarb 4 Wochen nach Entlassung im Ausland. Ein dritter Patient entwickelte nach operativer Korrektur der ccTGA mittels Double-Switch-OP eine obere Einflusstauung durch Stenose des Baffles (siehe S. 16) und musste am 3. post-operativen Tag katheterisiert und der Baffle gestentet werden. Des Weiteren gab es zwei intra-operative Blutungen, welche mit fresh frozen plasma, Thrombozytenkonzentraten sowie in einem Fall mit Erythrozytenkonzentraten und Vitamin K erfolgreich behandelt werden konnten. Weiteren zwei

Patient*innen wurde bei persistierendem totalen AV-Block ein permanenter Schrittmacher eingesetzt. Zwei Patienten entwickelten schwere Pneumonien, weswegen es in einem Fall zur Reintubation bei respiratorischer Insuffizienz und im anderen Fall zur Reanimation und anschließender Reintubation kam. Beide Patienten konnten unter stabilen Bedingungen extubiert werden.

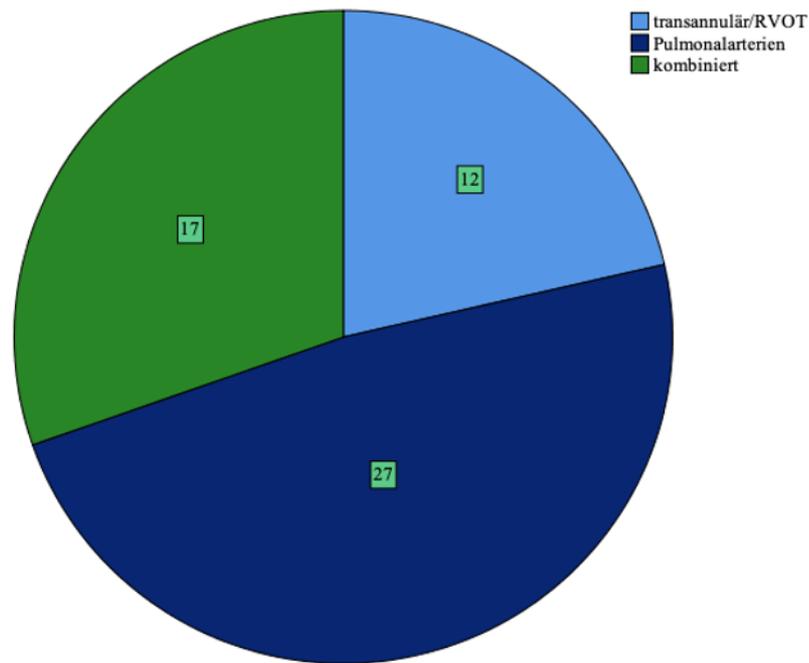


Abbildung 11: Position des implantierten Patches bei n = 56

3.1.3 Laborchemische Ergebnisse

Bei allen 56 Patient*innen wurden laborchemische Parameter erhoben und ausgewertet (siehe Abbildung 12, 13 und 14). Die Abbildungen zeigen jeweils den Mittelwert des gemessenen Parameters mit deren Konfidenzintervall an 5 verschiedenen Zeitpunkten. Aus den Abbildungen kann man entnehmen, dass das C-reaktive Protein (CRP) sowie die Leukozyten ihre Maximalwerte am 2. post-operativen Tag erreichen. Bemerkenswert ist außerdem, dass der durchschnittliche CRP-Wert deutlich erhöht ist (Referenzwerte in der Gruppe altersunabhängig $<0,5\text{mg/dl}$). Dazu hingegen befinden sich die Leukozyten im Durchschnitt in einem diskret erhöhten Bereich. Bei den Thrombozyten ist zu sehen, dass sich diese am 3. post-operativen Tag an ihrem Minimum mit durchschnittlich $130900/\mu\text{l}$ deutlich unter der Norm befinden. Dies kann teils durch post-operative Blutungen, vor allem aber durch perioperative Medikation (u.a. Heparin) und den Gebrauch der Herz-Lungen-Maschine erklärt werden.

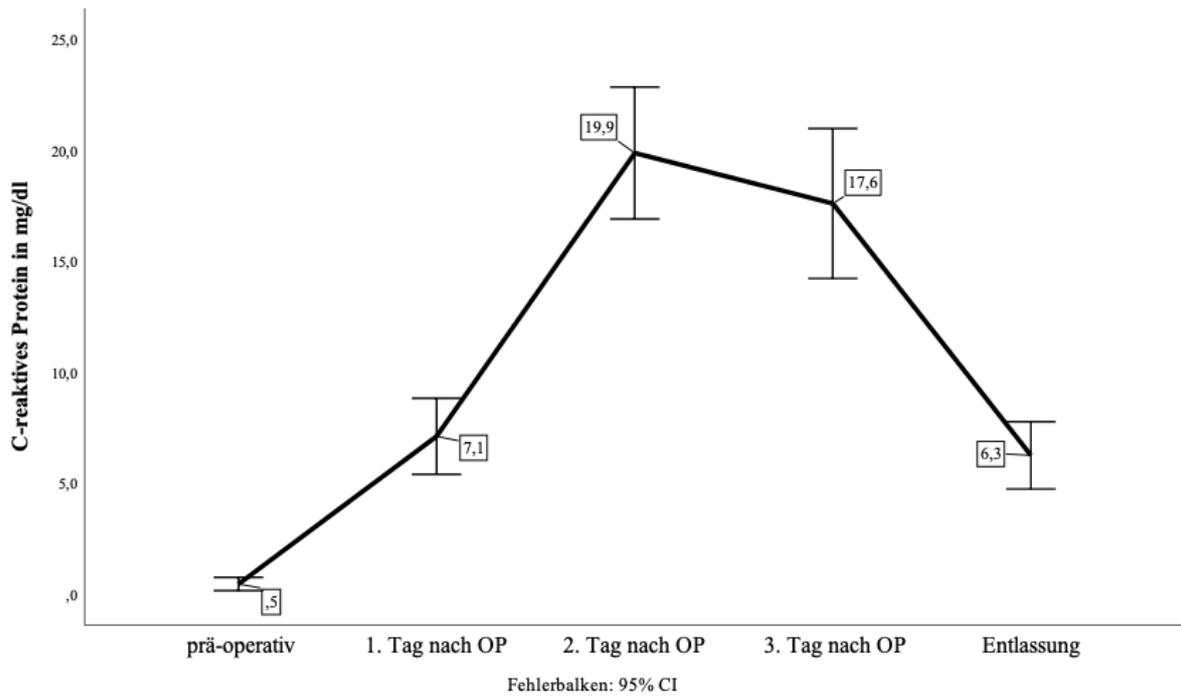


Abbildung 12: CRP-Werte an verschiedenen Zeitpunkten (prä-operativ, an Tag 1, 2 und 3 nach der OP und bei Entlassung) in mg/dl

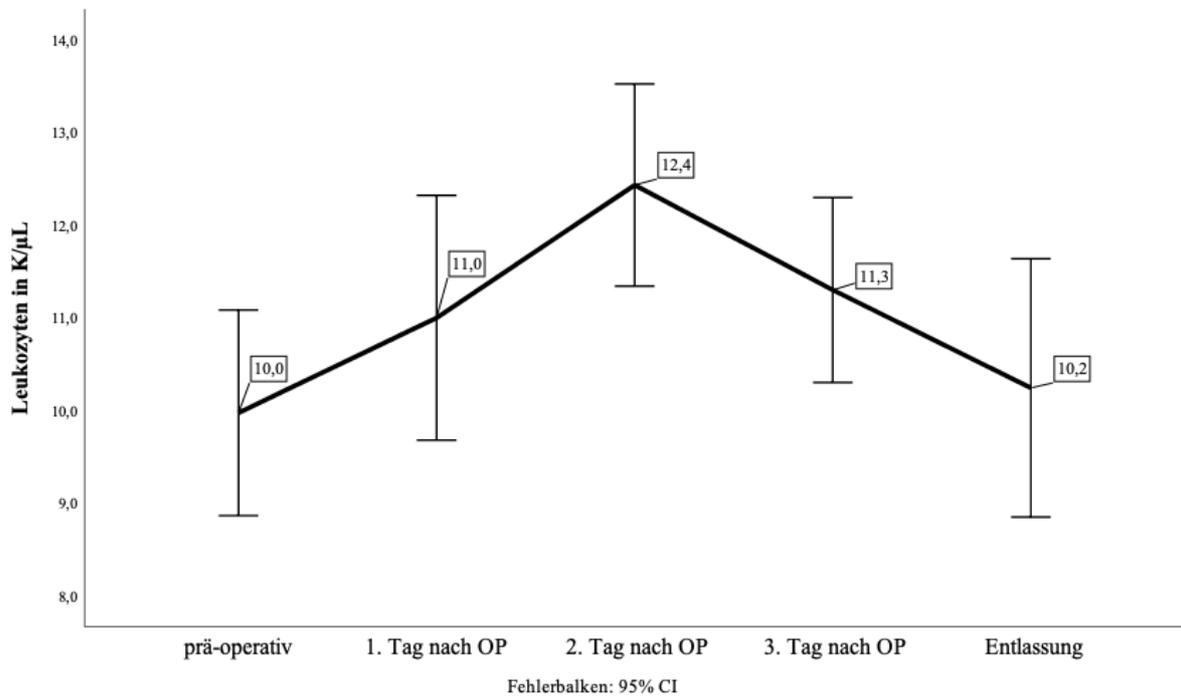


Abbildung 13: Leukozytenanzahl an verschiedenen Zeitpunkten (prä-operativ, an Tag 1, 2 und 3 post-operativ und bei Entlassung) in K/μL

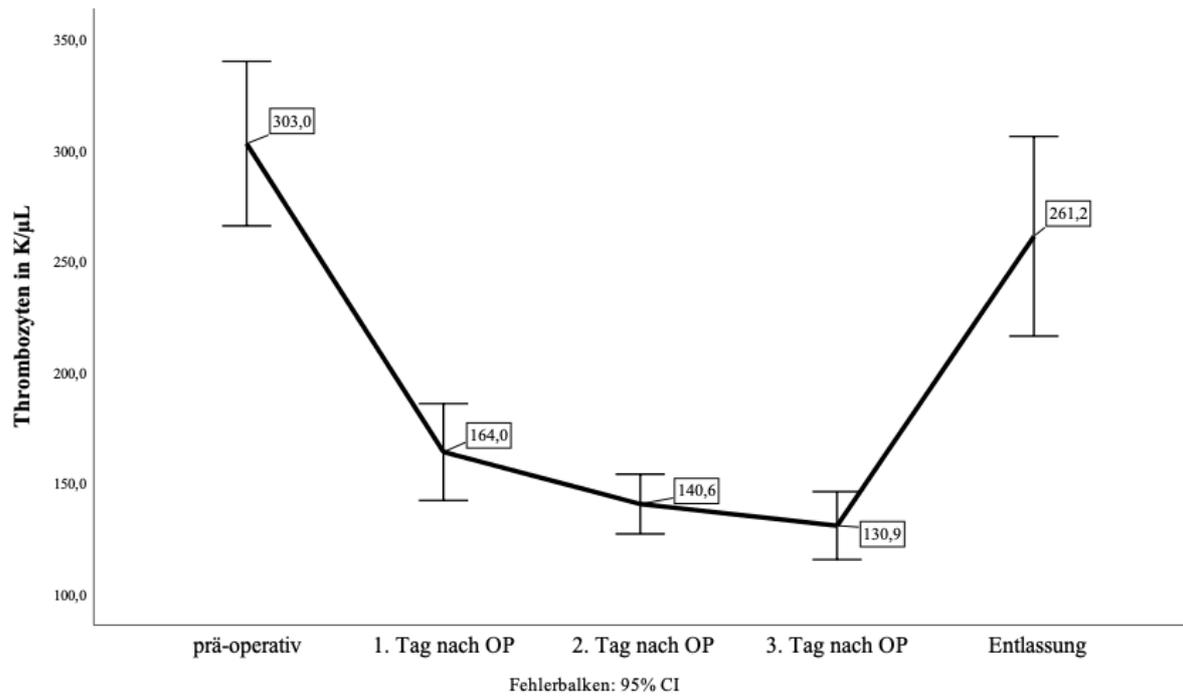


Abbildung 14: Thrombozyten-Werte an verschiedenen Zeitpunkten (prä-operativ, an Tag 1, 2 und 3 post-operativ und bei Entlassung) in K/μL

3.2 Primärer Endpunkt

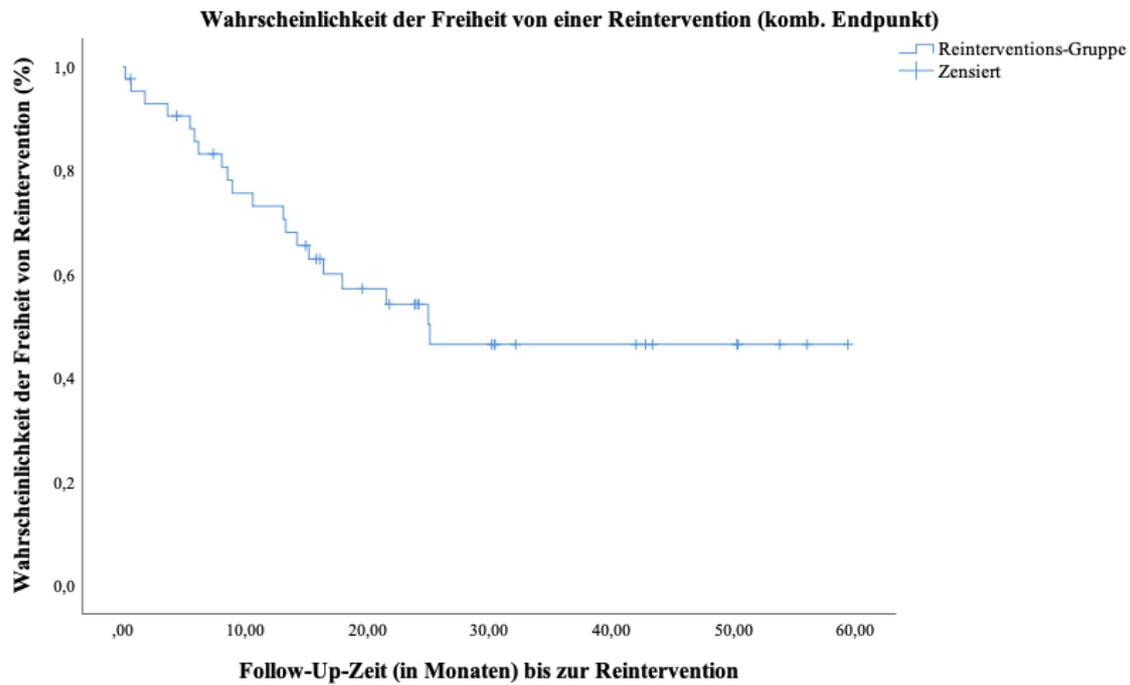
Die Follow-up-Zeit betrug im Durchschnitt 21,6 Monate (0,2-59,6) bei n=43. Wie bereits in Kapiteln 2.1.3. beschrieben, war bei 13 Patient*innen (von 56) die Nachbeobachtung nicht möglich. Insgesamt gab es einen Todesfall, nämlich 4 Wochen nach Entlassung. Von den 43 Patient*innen wurden 20 (46%) reintervenierte. Bei den Reinterventionen handelte es sich entweder um eine Herzkatheteruntersuchung und/oder um eine Operation. Die Entscheidung zur Reintervention wurde im Rahmen einer interdisziplinären Fallvorstellung von einem Expert Review Board gefällt.

Von den 20 reintervenierte Patient*innen hatten 11 (25% der 43 Follow-up Patient*innen) ausschließlich eine oder mehrere Herzkatheterinterventionen, 3 Patient*innen ausschließlich eine OP (7%) und 6 Patient*innen beide Therapien (14%). Insgesamt gab es also bei 20 Patient*innen 33 Reinterventionen, davon 9 operative und 24 interventionelle Eingriffe. Es wurden 26 Interventionen von 15 Patient*innen als *CardioceI*[®]-Patch-bezogen eingestuft, dies entspricht 75% aller reintervenierte Patient*innen und 35% aller 43 Patient*innen im Follow-up. Die Zeit bis zur Reintervention betrug im Durchschnitt 11 Monate (0,2-25,1).

3.2.1 Allgemeine Überlebenszeitanalysen

Für die Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer Reintervention mussten 13 Patient*innen ohne Follow-up ausgeschlossen werden.

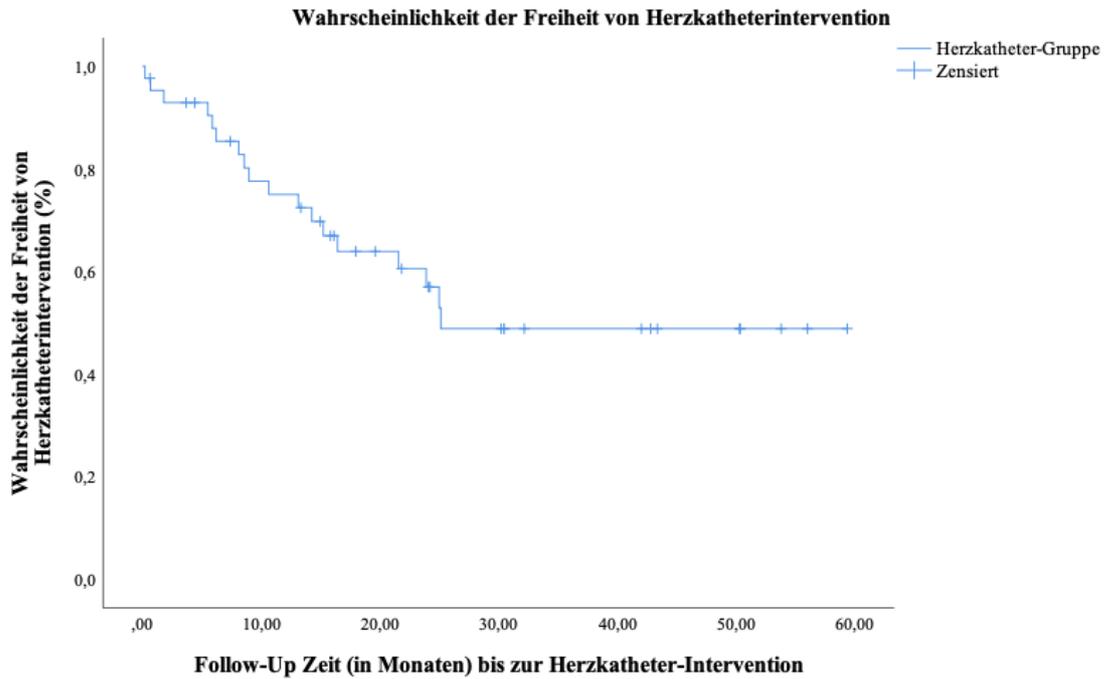
Die Wahrscheinlichkeit der Freiheit von Reintervention wurde mit drei verschiedenen Endpunkten untersucht; der Herzkatheterintervention und der OP als jeweiliger Endpunkt und der Kombination beider. Dementsprechend wurde die Follow-up Zeit an die jeweiligen Ereigniszeitpunkte angepasst. Die Follow-up Zeit der Patient*innen, die keine Reintervention hatten, entsprach der echokardiographischen Follow-up-Zeit.



Zeitpunkt in Monaten	0	10	20	30	40	50
Anzahl der Fälle (Anzahl der Ereignisse)	43 (0)	30 (10)	19 (17)	12 (20)	8 (20)	5 (20)

Tabelle 5: Number at risk Abbildung 15: Kaplan Meier-Schätzkurve: Geschätzte Freiheit von einer Reintervention (Herzkatheter oder Operation)

Die Wahrscheinlichkeit der Freiheit von Reintervention betrug beim kombinierten Endpunkt 73% \pm 7% nach einem Jahr, 54% \pm 8% nach zwei Jahren und 46% \pm 9% nach drei Jahren. Die ersten Reinterventionen ereigneten sich also in den ersten zwei Jahren nach der Patchimplantation.

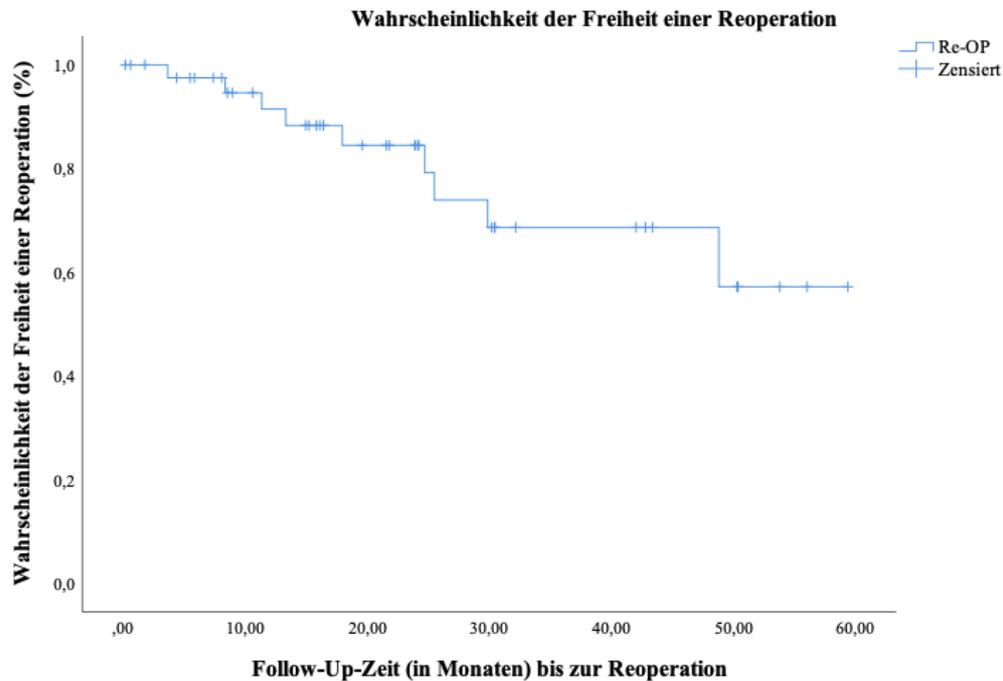


Zeitpunkt in Monaten	0	10	20	30	40	50
Anzahl der Fälle (Anzahl der Ereignisse)	43 (0)	30 (9)	19 (14)	12 (17)	8 (17)	5 (17)

Tabelle 6: Number at risk

Abbildung 16: Kaplan Meier-Schätzkurve: Geschätzte Freiheit von einer Herzkatheter-Intervention. Wahrscheinlichkeit der Freiheit von Reintervention in Prozent, Follow-Up-Zeit in Monaten

Die Wahrscheinlichkeit der Freiheit von einer Herzkatheterintervention betrug $75\% \pm 7\%$ nach einem Jahr, $57\% \pm 8\%$ nach zwei Jahren und $49\% \pm 9\%$ nach drei Jahren. Meist wurden die Interventionen dafür genutzt, sowohl Stenosen der Pulmonalgefäße als auch in der Pulmonalklappe per Ballondilatation wieder aufzudehnen.



Zeitpunkt in Monaten	0	10	20	30	40	50
Anzahl der Fälle (Anzahl der Ereignisse)	43 (0)	31 (2)	21 (5)	13 (8)	9 (8)	5 (9)

Tabelle 7: Number at risk

Abbildung 17: Kaplan Meier-Schätzkurve: Geschätzte Freiheit von einer Reoperation

Die Wahrscheinlichkeit der Freiheit von Re-OP betrug $91\% \pm 5\%$ nach einem Jahr, $84\% \pm 6\%$ nach zwei Jahren und $73\% \pm 10\%$ nach drei Jahren. Die letzte Reintervention fand nach 48,8 Monaten statt.

OP-Indikationen bei Reoperationen

Analysiert man die Gründe für die 9 Reoperationen, so findet man als folgende OP-Indikationen:

- Re-Stenose der Pulmonalarterie, Pulmonalklappe oder des RVOT in Position des Cardiocel[®] Patches (n= 6)
- RVOT-Aneurysma in Position des Cardiocel[®] Patches (n=1)
- Pulmonalvenöse Bafflestenose nach Korrektur der ccTGA (n=1)
- Lecompte-Manöver bei Z.n. Pulmonalarterienbanding und Arterieller-Switch-OP (n=1)

Es gab also 7 Reoperationen aufgrund eines Patchversagens.

3.2.2 Betrachtung der Wahrscheinlichkeit der Freiheit von Reintervention, differenziert nach Kategorien

Das Modell wurde bei verschiedenen Gruppen angewandt. Es wurde beurteilt, ob es signifikante Unterschiede in den verschiedenen Altersklassen, zwischen unterschiedlichen Patchpositionen und abhängig von der Körperoberfläche gab. Da die ersten zwei genannten Gruppen keinen proportional hazard aufwiesen (die hazard ratio war nicht konstant), war der allgemeine Log-rank Test in den Fällen nicht signifikant.

Wahrscheinlichkeit der Freiheit von Reintervention in Abhängigkeit des Patientenalters

Die Wahrscheinlichkeit der Freiheit von Reintervention variiert stark zwischen den Alterklassen (Abbildung 18). Der Log-Rank Test war insgesamt mit $p=0,19$ nicht signifikant, jedoch beim paarweisen Vergleich zwischen Patient*innen unter einem Jahr und über 18 Jahren signifikant mit $p=0,045$.

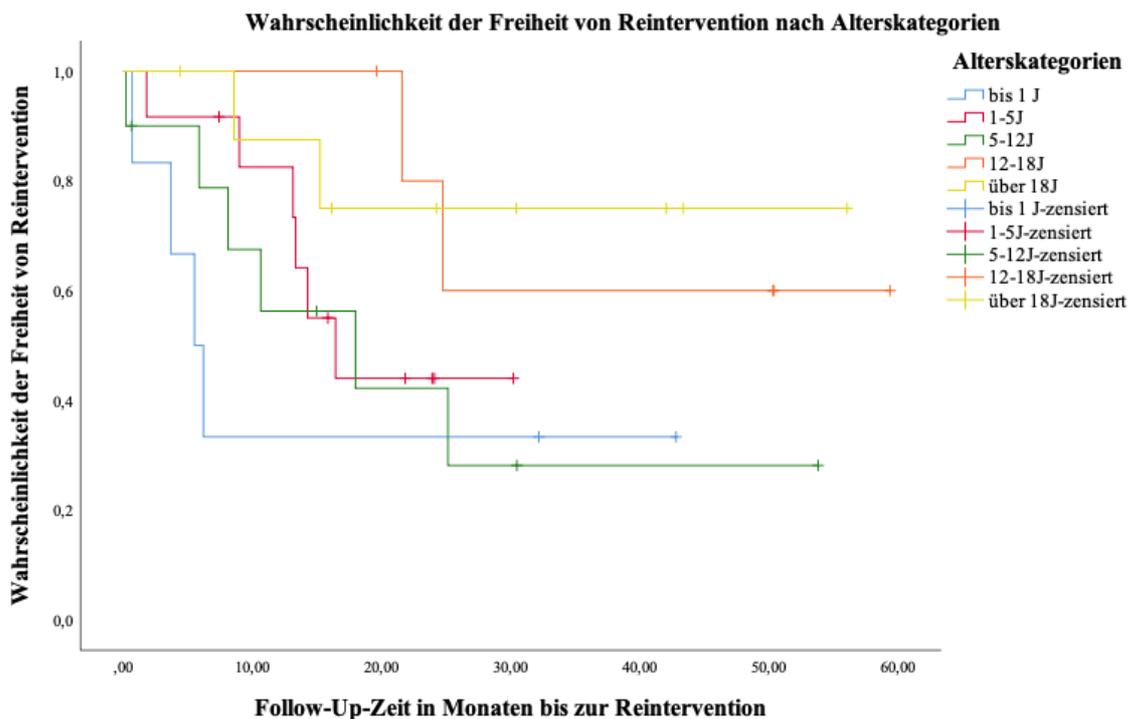


Abbildung 18: Geschätzte Freiheit von einer Reintervention in Abhängigkeit vom Alter des/der Patient*in zum Zeitpunkt der OP, differenziert in 5 Altersgruppen: < 1 J; 1–5 J; 5-12J, 12-18J sowie > 18 J

Wahrscheinlichkeit der Freiheit von Reintervention in Abhängigkeit der Patchposition

Die Wahrscheinlichkeit der Freiheit von Reintervention scheint bei Betrachtung der verschiedenen Patchpositionen in der Kaplan-Meier Kurve (Abbildung 19) deutlich unterschiedlich zu sein. Die Pulmonalisposition erzielt eine höhere Reinterventionsrate als die zwei anderen Positionen mit einer Wahrscheinlichkeit der Freiheit von Reintervention von 33% versus 65% bei kombinierter Implantation und 59% bei Implantation im RVOT. Hier sind der allgemeine Log-Rank-Test sowie auch der paarweise vergleichende Log-Rank-Test nicht signifikant ($p=0,38$, $p=0,28$ und $p=0,26$).

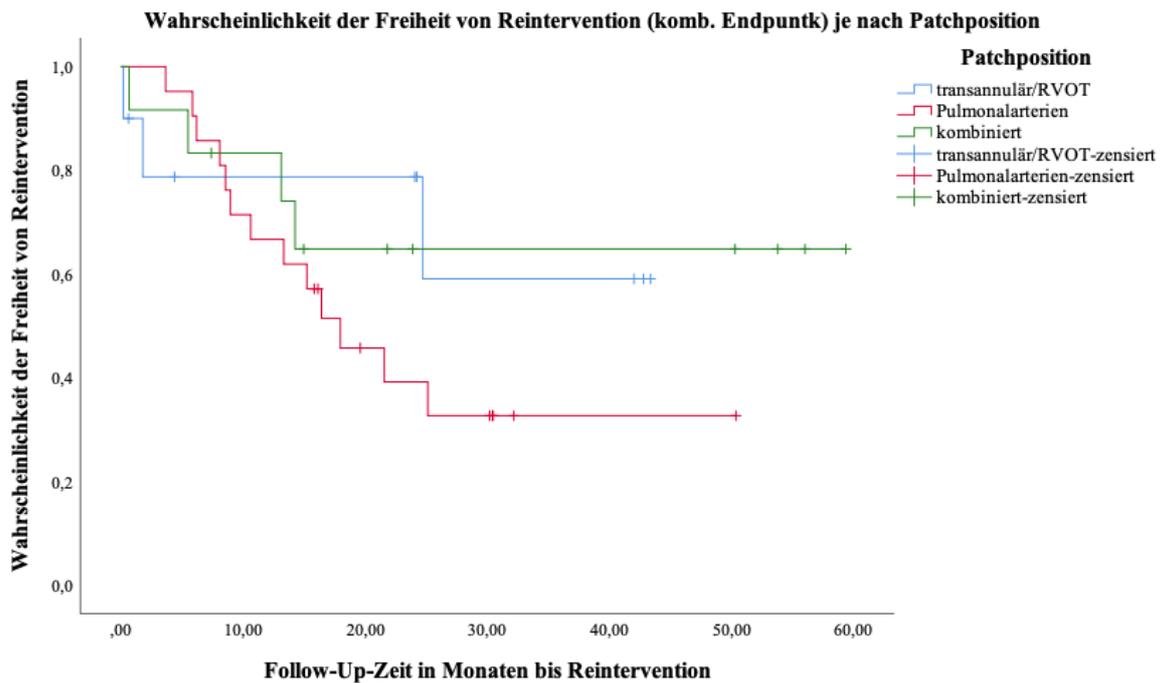


Abbildung 19: Kaplan Meier-Schätzkurve: Geschätzte Freiheit von einer Reintervention in Abhängigkeit der Patchposition, differenziert in 3 Gruppen: RVOT/transannulär, Pulmonalisposition sowie die Kombination beider Positionen

Wahrscheinlichkeit der Freiheit von Reintervention in Abhängigkeit der Körperoberfläche

Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 20 ist zu erkennen, dass die Wahrscheinlichkeit der Freiheit von Reintervention bei einer Körperoberfläche von unter und über 0,5m² deutlich divergiert. Die Wahrscheinlichkeit dieser Freiheit liegt bei 36% für Patient*innen mit einer BSA unter 0,5m² und bei 51% für Patient*innen mit einer BSA über 0,5m². Dies ist bei gegebenem proportional hazard mit dem Breslow-Test signifikant ($p=0,03$). Letzterer ist sensitiver für zeitlich frühere statistische Unterschiede. Je kleiner also die Körperoberfläche, desto höher die Reinterventionsrate.

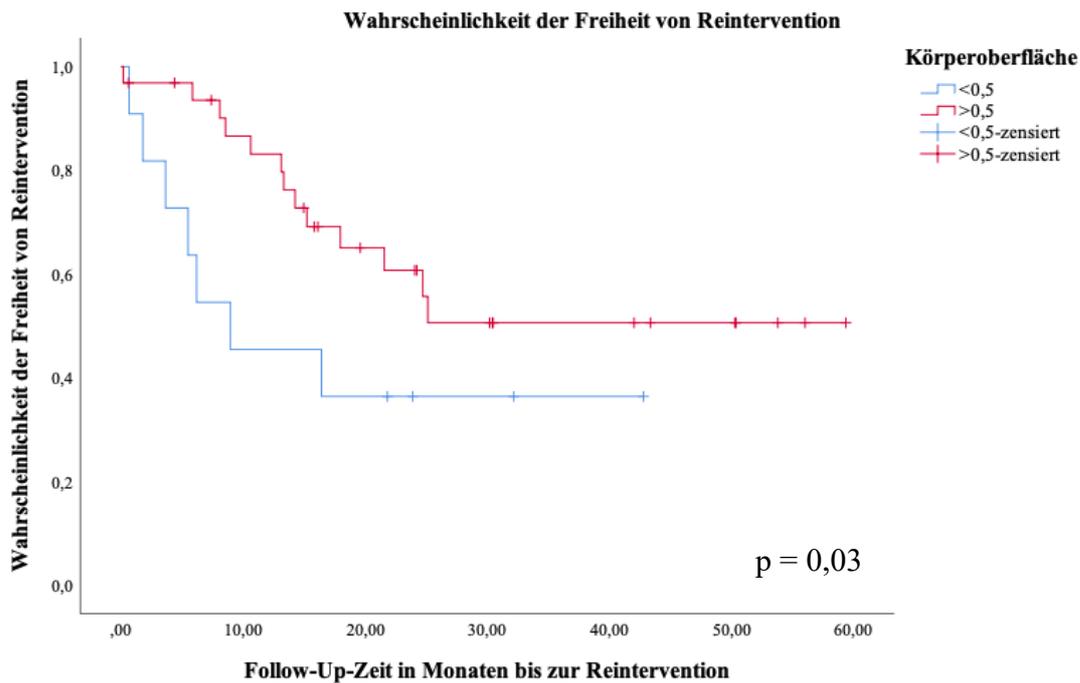


Abbildung 20: Kaplan Meier-Schätzkurve: Geschätzte Freiheit von einer Reintervention in Abhängigkeit von der Körperoberfläche, eingeteilt in 2 Gruppen: unter 0,5m² und über 0,5m²

3.3 Sekundärer Endpunkt

3.3.1 Allgemeine Echokardiographische Ergebnisse

Parameter	Prä-operativ	Post-operativ	Follow-up
Rechts-ventrikulärer end-diastolischer Diameter (RV-EDD in cm) <i>Mittelwert, Spannweite, n</i>	3,5 (1,7-6,5) n=56	3,3 (1,5-5,6) n=56	3,7 (2,0-5,8) n=37
Rechts-ventrikuläre Länge (RV-L in cm) <i>Mittelwert, Spannweite, n</i>	5,6 (2,7-10) n=56	5,5 (2,7-9,7) n=56	6,5 (4,0-9,9) n=37
Rechts-atriale Fläche (RA-F in cm ²) <i>Mittelwert, Spannweite, n</i>	9,9 (2-36,2) n=56	9,4 (2,5-30) n=56	11,4 (2,0-32,3) n=35
Grad der Trikuspidalinsuffizienz <i>n, (%)</i>	0 = 21 (37) 1 = 27 (48) 2 = 7 (13) 3 = 1 (2) n=56	0 = 20 (36) 1 = 30 (53) 2 = 6 (11) 3 = 0 (0) n=56	0 = 12 (30) 1 = 21 (52) 2 = 6 (15) 3 = 1 (3) n=40
Grad der Pulmonalklappeninsuffizienz <i>n, (%)</i>	0 = 11 (20) 1 = 26 (46) 2 = 9 (16) 3 = 9 (16) n=55	0 = 12 (21) 1 = 33 (59) 2 = 11 (20) 3 = 0 n=56	0 = 11 (28) 1 = 14 (35) 2 = 12 (30) 3 = 3 (7) n= 40
Maximale Geschwindigkeit über der Trikuspidalinsuffizienz <i>Mittelwert, Spannweite, n</i>	3,5 (1,2-5,1) n=36	2,6 (0,8-4,8) n=44	2,7 (0,9-4,5) n=30
Maximaler Vorwärtsfluss über der Pulmonalklappe/dem RVOT <i>Mittelwert, Spannweite, n</i>	3,5 (0,9-7,0) n=54	2,1 (0,9-5,2) n=56	2,2 (0,8-4,4) n=38
Maximaler Druckgradient über der Trikuspidalinsuffizienz <i>Mittelwert, Spannweite, n</i>	54,9 (6,0-105) n=36	30,7 (2,5-90) n=43	35,5 (3,4-83,0) n=30
Maximaler Druckgradient über der Pulmonalklappe/ dem RVOT <i>Mittelwert, Spannweite, n</i>	55,9 (3-209) n=54	21,1 (3-109) n=43	24,0 (2,6-76,0) n=38
Vorliegen einer Stenose im Bereich der Pulmonalarterien <i>n, (%)</i>	40 (71) n=56	5 (9) n=56	21/40 (52) n=40

Tabelle 8: Übersicht der hämodynamischen Ergebnisse, Geschwindigkeiten in m/s, Drücke in mmHg

Bei der Beurteilung der folgenden hämodynamischen Parameter ist zu erwähnen, dass häufig nicht bei allen Patient*innen alle Parameter erhoben werden konnten, weshalb Durchschnitte immer nur von der Anzahl der eingetragenen Werte errechnet werden konnten.

3.3.2 Anatomische Daten

Im Rahmen dieser Datenanalyse wurden drei anatomische Parameter per Echokardiographie erhoben; die Fläche des rechten Vorhofs (RA-F), die rechts-ventrikuläre Länge (RV-L) und der Rechts-ventrikuläre end-diastolische Diameter (RV-EDD). Da die Untersuchungen größtenteils an Kinderherzen durchgeführt wurde, ist davon auszugehen, dass sich die Parameter vom perioperativen Zeitpunkt zum Follow-up-Zeitpunkt eventuell physiologisch verändern. Die RA-F betrug im Durchschnitt an den 3 Zeitpunkten 9,4; 9,9, und 11,4 cm², der RV-EDD 3,5; 3,3 und 3,7cm und die RV-L 5,6; 5,5 und 6,5cm. Um den Wachstumsfaktor als Einflussfaktor für statistische Ergebnisse nicht einzubeziehen, wurden die perioperativen Ergebnisse und die Follow-up-Ergebnisse durch die an dem jeweiligen Zeitpunkt erhobene Körperoberfläche geteilt.

Beim T-Test mit gepaarten Stichproben war zu sehen, dass der Mittelwert der Dimensionen prä-operativ und im Follow-up sich nicht signifikant unterscheiden. Am signifikantesten war die Varianz des RV-EDDs mit $p=0,06$.

Die Dimensionen des rechten Herzens haben sich also nicht signifikant verändert.

3.3.4 Pulmonalklappeninsuffizienz

Vor der OP hatten 44/55 Patient*innen (78%) eine Pulmonalklappeninsuffizienz. 27/56 (48%) davon waren leicht, 9 (16%) moderat und ebenso viele schwer. Nach der OP wies kein*e Patient*in eine schwere Insuffizienz auf. Insgesamt gab es jedoch mehr leichte und moderate Insuffizienzen (33 (59%) bzw. 11 (20%)). Im Follow-up hatten (bei deutlich reduzierter Stichprobe) wieder 7% eine schwere Insuffizienz, 30% eine moderate und 35% eine leichte Insuffizienz.

3.3.5 Trikuspidalklappeninsuffizienz

Es hatten 35/56 Patient*innen (63%) vor der OP eine Trikuspidalklappeninsuffizienz. 26/55 (46%) waren davon leicht, 7 (13%) moderat und 1 (2%) schwer. Nach der OP wies kein Patient*in eine schwere Insuffizienz auf. Insgesamt gab es jedoch mehr leichte Insuffizienzen (30 (53%)). Im Follow-up hatte wieder ein*e Patien*tin eine schwere Insuffizienz (jedoch nicht derselbe/dieselbe wie prä-operativ), 15% eine moderate und 52% eine leichte Insuffizienz.

Der Schweregrad der Klappeninsuffizienzen besserte sich also post-operativ, die Besserung bleibt im Follow-up jedoch nicht erhalten.

3.3.6 Stenose der Pulmonalarterien

Eine Stenose der Pulmonalarterien wurde bei 40/56 (71%) prä-operativ beschrieben. Post-operativ wurde sie nur noch bei 5/56 (9%) beschrieben. Der T-Test zeigte hier eine signifikante Veränderung mit $p < 0,01$. Im Follow-Up wiesen wieder 21/40 Patient*innen (52%) eine Pulmonalarterienstenose auf, der Unterschied zu prä-operativ war jedoch stets statistisch signifikant ($p = 0,019$).

3.3.7 Maximale Geschwindigkeit der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Prä-operativ war die durchschnittliche TRVmax bei 3.6 m/s (n=36), post-operativ bei 2.5m/s (n=44) und im Follow-up 2.6m/s (n=30). Diese Werte sind mit dem Konfidenzintervall in Abbildung 21 dargestellt. Der ANOVA-Test mit Messwiederholung zeigte eine Signifikanz von $p < 0.01$, jedoch bei geringer Patientenzahl (n=21), da es sich beim ANOVA-Test um eine longitudinale Varianzanalyse handelt. Um die Patientenzahl zu erhöhen, wurde der ANOVA-Test nur mit zwei Messwiederholungen getestet; prä-operativ mit post-operativ sowie prä-operativ mit dem Follow-up. Zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung bei n=30 gibt es eine signifikante Veränderung ($p=0,01$). Dies ist ebenfalls der Fall zwischen der ersten und der dritten Untersuchung ($p=0,01$ bei n=27). Die Unterschiede zwischen der post-operativen- und Follow-up-Untersuchung waren nicht signifikant ($p > 0,05$ bei n=24).

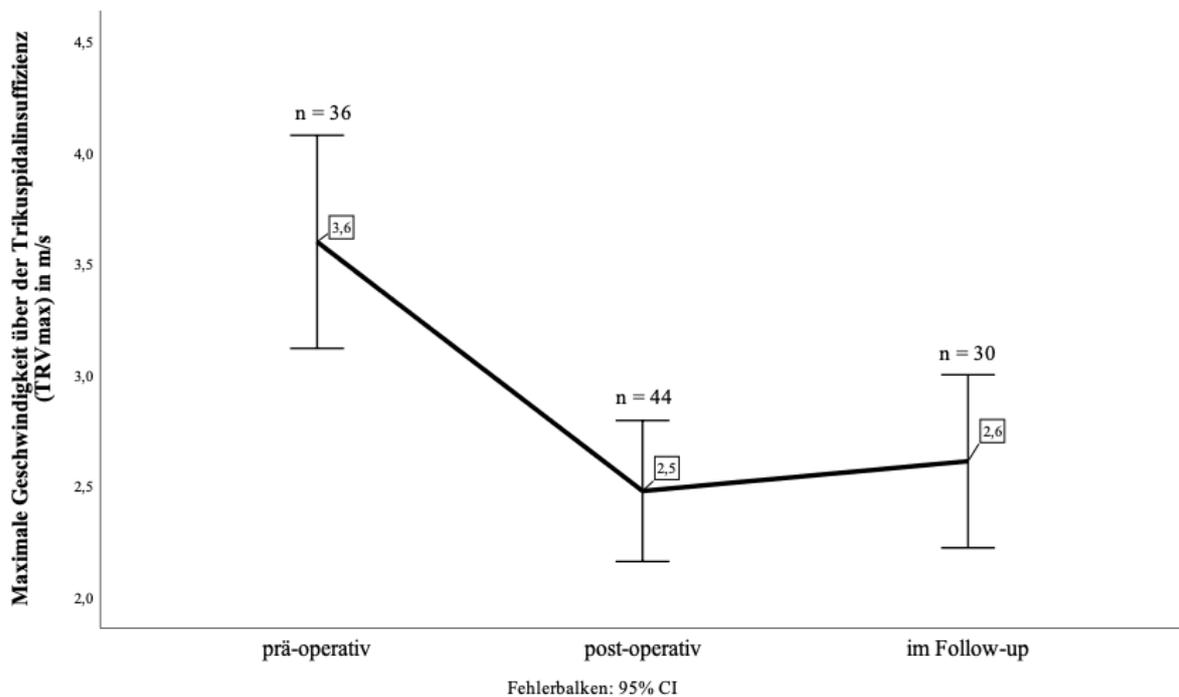


Abbildung 21: Varianz der Trikuspidalklappeninsuffizienz, mit Mittelwert und Konfidenzintervall prä-operativ, post-operativ und im Follow-up

3.3.9 Maximaler Vorwärtsfluss über der Pulmonalklappe

Die PRV_{max} variiert ähnlich wie die TRV_{max}. Hier zeigt sich ein durchschnittlicher Vorwärtsfluss von 3,2m/s prä-operativ (n=54), 2,0m/s post-operativ (n=56) und 2,2m/s im Follow-up (n=38). Dies wird hier auch wieder mit Konfidenzintervall in der Abbildung 22 dargestellt. Der ANOVA-Test war bei nicht gegebener Sphärizität mittels Greenhouse-Geiser-Test mit einem $p < 0,001$ und bei $n=36$ signifikant. Auch hier zeigte sich beim paarweisen Vergleich wieder eine signifikante Veränderung zwischen den Zeitpunkten 1 und 2 ($p > 0,001$) sowie 1 und 3 ($p = 0,004$), jedoch nicht zwischen 2 und 3 ($p > 0,05$). Die maximale Geschwindigkeit über der Pulmonalklappe hat sich also im zeitlichen Verlauf signifikant verändert.

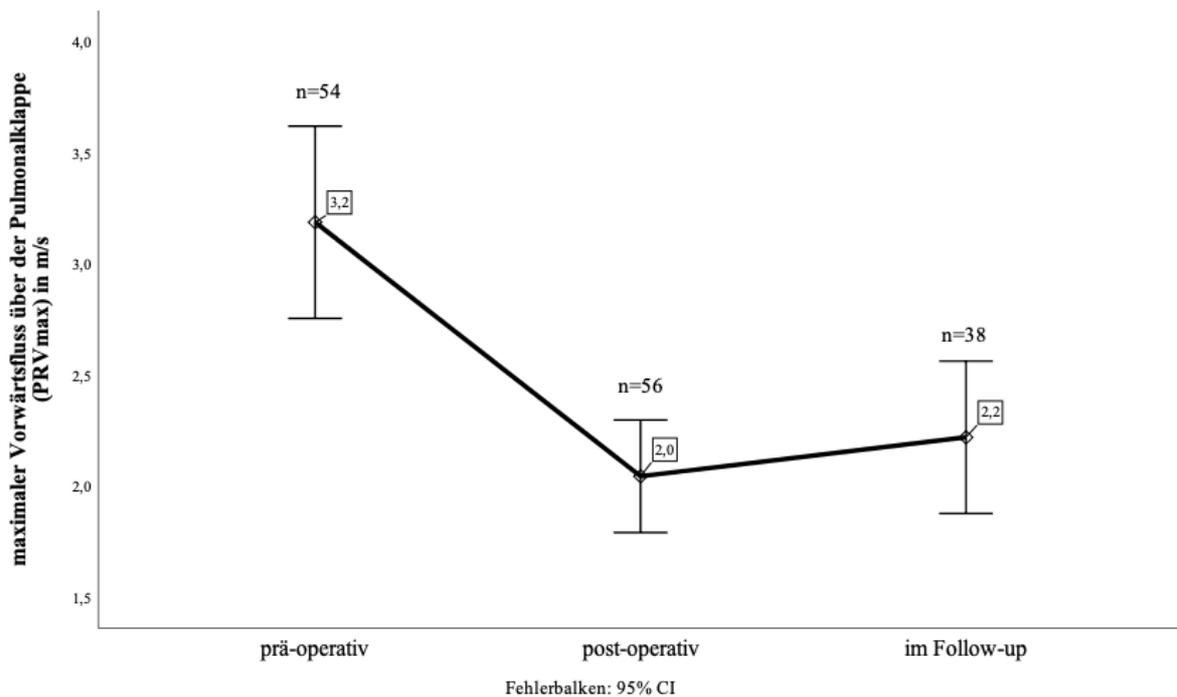


Abbildung 22: Varianz des Vorwärtsflusses über der Pulmonalklappe mit Mittelwert und Konfidenzintervall prä-operativ, post-operativ und im Follow-up

3.4 COX-Regression: Mögliche statistische Einflussfaktoren einer Reintervention

Untersuchte Faktoren	Univariate Analyse		
	HR	95% KI	p-Wert
Alter	1,0	0,95-1,03	0,64
Geschlecht	1,4	0,58-3,55	0,45
Gewichtspersentile	0,95	0,62-1,45	0,80
Größenpersentile	1,1	0,67-1,84	0,61
BSA	0,4	0,17-0,99	0,049
Verweildauer im Krankenhaus	1,1	0,98-1,14	0,17
Grunddiagnose	0,9	0,70-1,10	0,26
OP-Indikation	0,8	0,60-1,12	0,22
Patchposition	0,8	0,50-1,75	0,84
Pulmonalarterienstenose prä-operativ	0,6	0,18-2,13	0,45
CRP 2 Tage post-operativ	1,0	0,96-1,06	0,79
Leukozyten prä-operativ	1,2	1,05-1,31	0,006
Leukozyten 2 Tage post-operativ	1,1	1,0-1,28	0,052
Leukozyten 3 Tage post-operativ	1,4	1,17-1,63	<0,001
Thrombozyten 3 Tage post-operativ	1,0	0,99-1,01	0,87
Druckgradient über Trikuspidalinsuffizienz	1,0	0,99-1,04	0,21
Druckgradient über Pulmonalklappeninsuffizienz	1,0	0,98-1,03	0,12

Tabelle 9: Mögliche Einflussfaktoren einer Reintervention mittels univariater Analyse
HR= hazard ratio, 95%-KI= 95%-Konfidenzintervall

In der univariaten Cox-Regression zeigt sich kein sinkendes Risiko für eine Reintervention mit steigendem Alter und steigenden Größen- und Gewichtspersentilen. Wie bereits durch die Kaplan-Meier-Kurve dargestellt, zeigt sich mit zunehmender Körperoberfläche ein abnehmendes Risiko für eine Reintervention um den Faktor 0,4 (0,17-0,99; p=0,049).

Das Geschlecht hat keinen signifikanten Einfluss auf die Reinterventionsrate. Hohe post-operative CRP-Werte sowie niedrige Thrombozytenwerte erhöhen das Risiko für eine Reintervention nicht mit p respektive p=0,79 (0,96-1,06) und p=0,87 (0,99-1,01). Es wurden die im Durchschnitt höchsten Werte für die Cox-Regression verwendet (CRP am 2. Tag post-op, Thrombozyten am 3. Tag etc.) Weitere statistische Assoziationen von CRP- und Thrombozytenwerten an anderen Tagen wurden ebenfalls getestet, waren jedoch auch zu keinem anderen Zeitpunkt signifikant. Anders ist es bei den Leukozytenwerten. Hier zeigt sich prä-operativ (p=0,006, 1,05-1,31) wie auch 2 Tage (p=0,052 (1,0-1,28)) und 3 Tage (p<0,001, 1,17-1,63) post-operativ ein teils stark, teils

grenzwertig signifikanter Einfluss auf die Reinterventionsrate. Ein bereits prä-operativ gesteigener Leukozytenwert erhöht das Risiko einer Reintervention um den Faktor 1,2. Je höher der Wert drei Tage nach der OP ist, desto höher ist auch das Risiko einer Reintervention (HR: 1,4).

Die Grunddiagnose und die OP-Indikation sind insgesamt keine signifikanten Parameter, die die Reinterventionsrate beeinflussen.

Hämodynamisch war zu erörtern, ob eine prä-operative Pulmonalarterienstenose sowie hohe Druckgradienten über der Pulmonal- und Trikuspidalklappeninsuffizienz mit der Reinterventionsrate assoziiert sind, was sich nicht gezeigt hat. Auf eine multivariate Cox-Regression wurde aus statistischen Abwägungen verzichtet.

3.5 Histologische Ergebnisse

In Rahmen der Reoperationen konnten resezierte Patchanteile von 4 Patient*innen histologisch aufgearbeitet werden. Die Aufarbeitung erfolgte durch die Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Sigler, Leitendem Oberarzt des Zentrums für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Göttingen, und wurde dem DHZB dankenswerterweise zur Verfügung gestellt. Bei den resezierten Patches handelt es sich um zwei Patches aus den Pulmonalarterien, einen Patch aus dem RVOT und einen Patch aus der Pulmonalklappe. Das Material wurde mittels Richardson-Färbung und Kossa-Färbung bearbeitet. Die Darstellung der Makrophagen erfolgte immunhistochemisch mittels Antikörpern gegen CD-68.

3.5.1 Makroskopische und mikroskopische Patchkonfiguration

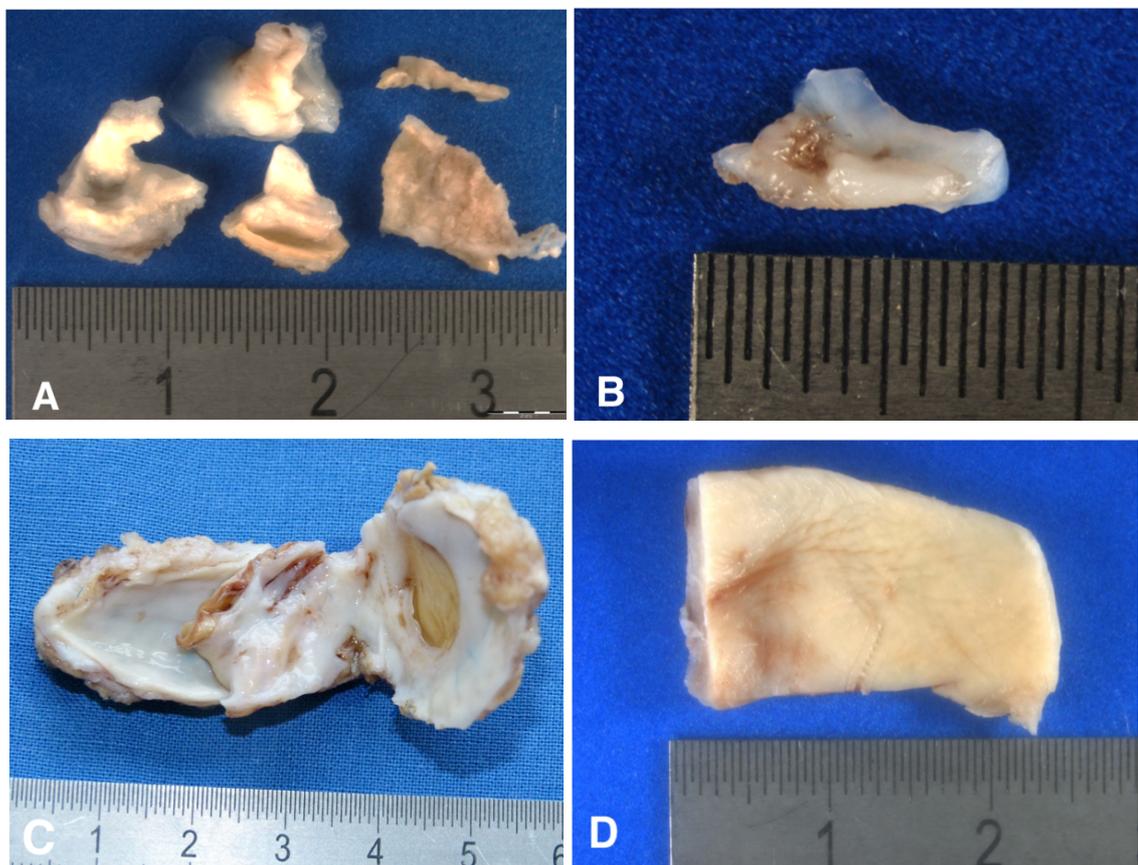


Abbildung 23: Makroskopische Bilder der 4 resezierten Patches
A+B aus Pulmonalklappe, C aus Pulmonalklappe und D aus RVOT
(Implantationszeit in Monaten 9, 8, 36 und 30 Monate A-D)

Makroskopisch zeigten alle explantierten Patches eine homogene weiß-gelbliche Oberfläche auf. Patch A konnte leider nicht in toto reseziert werden, weswegen nur kleine Patchreste im Explantat zur Verfügung standen. Diese waren leider zu klein, um gut beurteilt zu werden. Eine Dehiszenz des Patches konnte nicht beobachtet werden. Bei allen 4 Patches war eine deutlich Pseudointima-

Bildung (Abb. 24) zu beobachten. Diese bestand größtenteils aus Fibroblasten. Entgegen der Vermutung des Herstellers weist kein Patch eine zelluläre Besiedlung mit körpereigenen Zellen auf. Es waren jedoch auch keine Zellmetaplasie oder Nekrose zu beobachten.

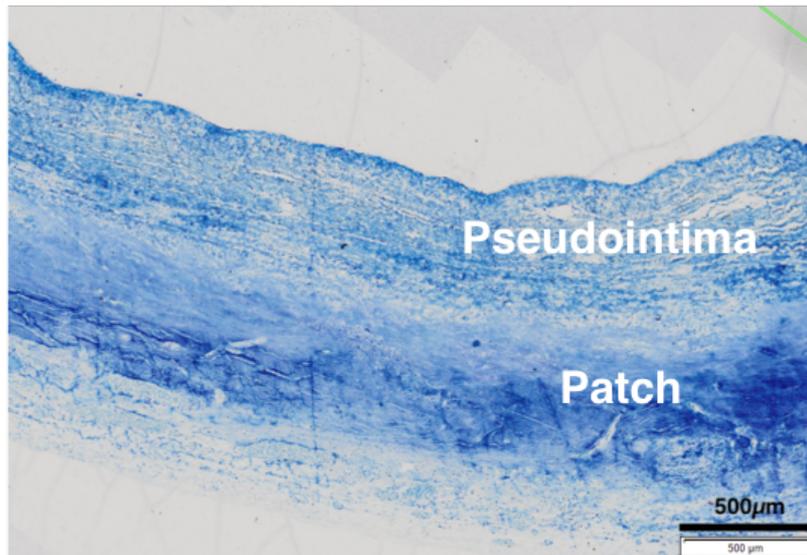


Abbildung 24: Pseudointimabildung auf der Patchoberfläche

3.5.2 Verkalkung

In zwei von vier vorliegenden Patchmaterialien wurde keine Verkalkung beobachtet (Patch A und B wurden nicht mit Kossa gefärbt und sind somit hinsichtlich der Verkalkung nicht beurteilbar). Es wurde lediglich eine starke Verkalkung im Patch C beobachtet, welche sich jedoch nicht im Patch selbst, sondern im umliegenden Gewebe in einem lymphozytären Infiltrat befand (Abb 25).

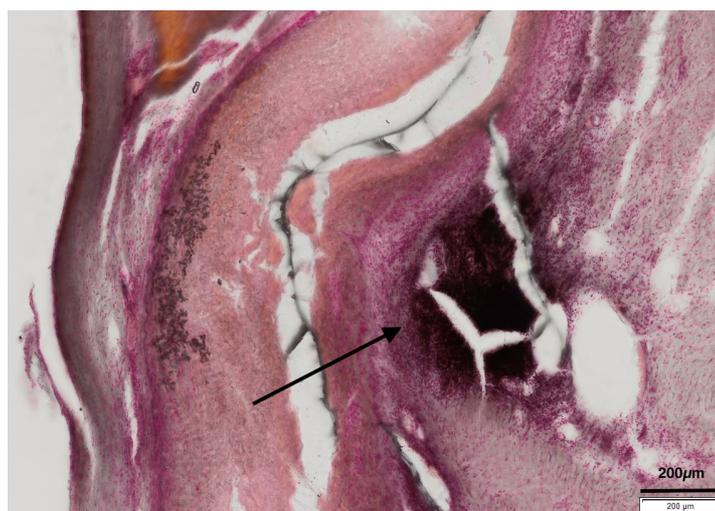


Abbildung 25: Verkalkung im umliegenden Gewebe des Patches, in schwarz, Kossa-Färbung

3.5.3 Entzündung

Am Rande aller hier resezierten Patches war eine deutliche Makrophagenansammlung in Form von Fremdkörperriesenzellen zu finden. Dies spiegelt eine leichte Entzündungsreaktion auf fremdes Material wider. Ein lymphozytäres Infiltrat war im Explantat C zu finden. Es wurden jedoch keine Granulozyten im Sinne einer akuten Entzündungsreaktion gefunden.

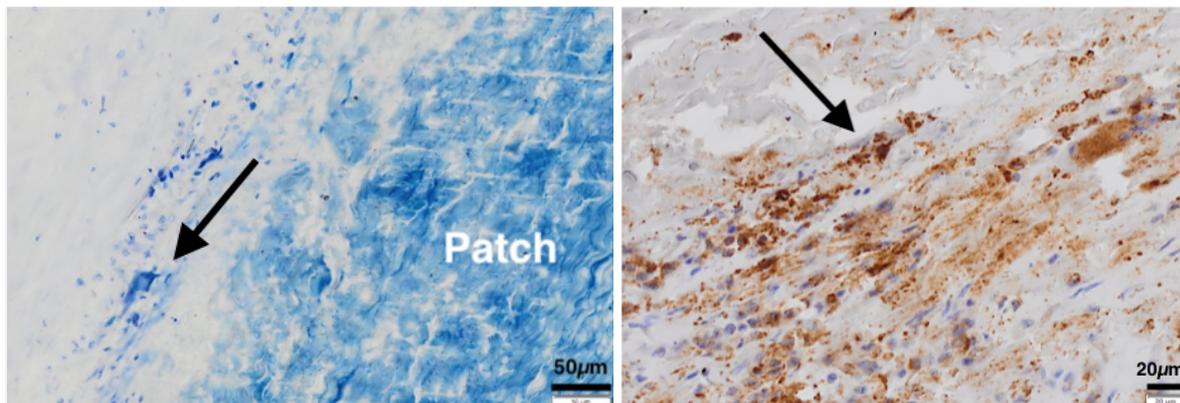


Abbildung 26: Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen (mit Pfeil) mit Richardson-Färbung (erstes Bild) und immunhistochemischer Färbung (zweites Bild).

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde eine ausführliche Beschreibung der klinischen und hämodynamischen Ergebnisse von 56 Patient*innen nach *Cardioce*l[®]-Patchimplantation im RVOT, transannulär und/oder in Pulmonalisposition im Deutschen Herzzentrum Berlin durchgeführt. Im Folgenden werden die Ergebnisse in den Kontext bestehender Literatur gestellt und mit denen anderer Studien verglichen und diskutiert. Zunächst werden die Reinterventionsrate von *Cardioce*l[®]-Patches und die hämodynamischen Ergebnisse dieser Arbeit diskutiert und mit anderen *Cardioce*l[®]-Studien und schließlich mit anderen Biomaterialien diskutiert. Auch die histologischen Ergebnisse werden mit den Ergebnissen anderer *Cardioce*l[®]-Studien verglichen. Zuletzt werden die Limitationen der vorliegenden Studie reflektiert und ein Ausblick auf zukünftiges Tissue engineering gegeben.

4.1 *Cardioce*l[®]-related Reinterventionen bei der vorliegenden Studie

Bei den Reinterventionen wurden, wie zuvor beschrieben, 26 Eingriffe bei 15 Patient*innen als *Cardioce*l[®]-related eingestuft, dies entsprach 75% aller reinterвениerten Patient*innen. Von insgesamt 7 Patch-bezogenen Reoperationen wurde bei 2 Patient*innen ein geschrumpfter Patch, 4 Patchverdickungen durch Intimaproliferation und eine Aneurysmabildung bei Explantation beobachtet. Bei weiteren 8 Patient*innen mit *Cardioce*l[®]-related-Reinterventionen handelte es sich um Herzkatheterinterventionen, wobei 5 Patient*innen sich primär einer Ballondilatation und 3 einer Stentimplantation der Pulmonalarterien unterzogen.

Reinterventionen in Pulmonalisposition sind nicht selten auftretende Komplikationen. Wie von Trant et al. 2014 beschrieben, ist es nicht ungewöhnlich, nach einer Intervention in Pulmonalisposition eine Restenose zu entwickeln. Die operative Versorgung kann zwar primär effektiver sein als die Ballondilatation oder Stentimplantation, jedoch ist sie auf längere Zeit gesehen durch eine hohe Reinterventionsrate weniger effektiv (49). Hinzu kommt das Operationsrisiko, welches dem Risiko einer interventionellen Katheterisierung überliegt (50). Auch Vida et al. beschrieben eine 5-Jahres Reinterventionsrate von 50-60% nach chirurgischer Pulmonalarterienrekonstruktion (51). Auch bei einer multizentrischen Studie von Bell et al., welche 377 Patient*innen nach *Cardioce*l-Patchimplantation untersucht, wurden 44% aller Reinterventionen an der Pulmonalisposition vorgenommen (8/18).

Hier hingegen zeigten Hopkins et al. nach Patchimplantation eines dezellularisierten allogenen Patches in den Pulmonalarterien und dem Aortenbogen eine Patch-bezogene Reoperationsrate von 0% nach einem 1,8-jährigen Follow-up bei 108 Patient*innen (52). Diese Ergebnisse sind in

Betrachtung der durchschnittlichen Ergebnisse anderer Studien überraschend. Auch die Implantation des Patches auf Klappenhöhe zeigt in der vorliegenden Studie (Pulmonalklappenposition) und in der Studie von Nordmeyer et al. (Aortenklappenposition) hohe Reinterventionsraten. 3 der 7 Patch-bezogenen Operationen wurden an der Pulmonalklappe durchgeführt und zeigten einen teils geschrumpften, teils verdickten Patch auf. Nordmeyer et al. beschrieb ebenfalls makroskopisch verdickte Klappen mit herabgesetzter Mobilität. Demnach scheint der Patch weder für Implantationen in Hochdruck- noch in Niederdrucksystemen geeignet zu sein, anders als zuvor durch Pavy et al. vermutet. Ursache hierfür könnten zu Scherspannungen beim Blutfluss auf Klappenebene sein, welche zur Intimaproliferation und schließlich zur Stenose des Gebietes führen.

4.2 Hämodynamische Ergebnisse

Neben dem klinischen Outcome wurden ebenfalls echokardiographisch ermittelte hämodynamische Veränderungen beurteilt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der maximalen Geschwindigkeit über der Trikuspidal- und Pulmonalklappe von prä- zu post-operativ und von prä-operativ zum Follow-up. Die Geschwindigkeiten haben sich zwischen dem Zeitpunkt nach der OP und der Nachbeobachtung nicht signifikant verändert, was zeigt, dass die Klappenfunktionen des rechten Herzens stabil geblieben sind. Auch zeigten sich Veränderungen in Anzahl und Gradbeurteilung der Trikuspidal- und Pulmonalklappeninsuffizienz. In den longitudinalen Nachuntersuchungen hat sich die allgemeine Klappenfunktion post-operativ vor allem qualitativ verbessert, im Follow-up jedoch auch wieder verschlechtert. Signifikante Größenunterschiede von Vorhof und Kammer zu den verschiedenen Zeitpunkten wurden nicht gemessen, der Grad der Pulmonalarterienstenosen war im mittelfristigen Follow-up im Gegensatz zu prä-operativ ebenfalls stets signifikant gebessert.

Die Rechtsherzfunktion hatte sich also insbesondere direkt post-operativ gebessert, jedoch bis zur Reintervention auch nicht signifikant verschlechtert. Bei dem beschriebenen klinischen Outcome hätte man jedoch eine erneute Verschlechterung der Rechtsherzfunktion erwartet. Um die echokardiographischen Messungen zu unterstützen, wäre die Betrachtung der invasiven Druckmessungen im Herzkatheter interessant gewesen. Die dokumentierten Drücke waren jedoch zu uneinheitlich und an zu wenigen Patient*innen erhoben, um dies mit den echokardiographischen Daten vergleichen zu können.

Die Echokardiographien wurden von verschiedenen Untersuchern durchgeführt, welche sich auch deutlich vom Experteniveau unterscheiden. Mertens et al. klassifizieren die Expertise (für

Neugeborenen-Echokardiographien) in drei Stufen (53) : basic, advanced und expert. Diese richten sich nach der Anzahl der bereits durchgeführten Echokardiographien (sowohl TTE als auch TEE). Außerdem wurde in der Studie auch zwischen dem Trainingsniveau des durchführenden Arztes und dem des interpretierenden Arztes unterschieden.

In dieser Studie unterschied sich nicht nur die Anzahl der Untersuchenden von Patient*in zu Patient*in, es haben auch verschiedene Untersuchende eine*n Patient*in zu den verschiedenen Zeitpunkten echokardiographiert (interrater variability). Die interrater variability ist ein wichtiger Parameter, um echokardiographische Daten zu interpretieren und insbesondere bei der Erstellung von echokardiographischen Normwerten/Perzentilen nicht zu vernachlässigen. Abgesehen davon, dass ein anderer Winkel des Schallkopfes bereits im gleichen anatomischen Schnitt zu verschiedenen Messdaten führen kann (48), stellt sich auch die Frage, ob verschiedene Untersucher Messdaten wie zum Beispiel maximale Geschwindigkeiten oder Insuffizienzgrade unterschiedlich beurteilen. Smith et al. führten eine Studie in der Neonatologie durch, in der jeweils 3 Experten (> 500 durchgeführte Echokardiographien) und 3 Anfänger (>150 durchgeführte Echokardiographien) bei 30 gesunden Patient*innen und 30 Patient*innen mit pulmonaler Hypertonie Echokardiographien durchführen und beurteilen mussten. Es zeigte sich eine allgemeine Fehleinschätzung von 18%, insbesondere bei den Anfängern (14% versus 22%) (54).

Iriart et al. und Driessen et al. verglichen echokardiographische Ergebnisse bei Patient*innen mit AHF mit den im MRT erhobenen Ergebnissen (55, 56). Es wurden jeweils Parameter des rechten Herzens erhoben. Iriart et al. zeigten an 35 Patient*innen mit arterieller Switch-OP eine schlechte Korrelation der MRT- und echokardiographischen Daten. Nur ein (im Gewebedoppler gemessener) Parameter von insgesamt 6 Parametern korrelierte mit den MRT-Ergebnissen. Bei Driessen et al. wurde die Trikuspidalklappeninsuffizienz bei 38,5% der 65 gemessenen Patient*innen um mindestens ein Grad anders eingeteilt. Besonders häufig geschah dies bei der Einteilung von hochgradigen Insuffizienzen.

Cantinotti et al. hingegen nahmen an 30 Probanden Untersuchungen der Inter- und Intrarater variability vor. Die Echokardiographien wurden unabhängig von zwei erfahrenen Kinderkardiologen durchgeführt. Es konnte mittels ANOVA-Tests keine signifikante Varianz gemessen werden.

Es zeigen sich bei der Auswertung echokardiographischer Daten also 4 Hauptprobleme:

- Die Messungen variieren bereits bei Winkelveränderung des Schallkopfes, der gleiche Untersucher kann also bei einer Untersuchung verschiedene Werte erheben
- Die Messungen variieren zwischen den Untersuchern (insbesondere bei verschiedenen Expertisenniveaus)
- Die Messungen korrelieren nicht unbedingt mit besser standardisierten Untersuchungen wie dem MRT
- Die Beurteilung der Daten ist schwer, da es keine oder wenige standardisierte Normwerte gibt, was einen Vergleich eigener Daten mit denen der der gesunden Patientenkohorte erschwert.

4.3 Vergleich mit anderen klinischen Cardiocel®-Studien

Um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich verschiedener Basisparameter mit weiterer Literatur zu vergleichen, wurden alle sieben klinischen *Cardiocel*®-Studien herangezogen, die bis heute vorliegen. Es liegt ausschließlich eine Multicenter-Studie vor, die 6 anderen Studien wurden monozentrisch durchgeführt (41, 44, 45, 57-60).

Eine der Studien wurde am selben Zentrum wie die vorliegende Arbeit durchgeführt, jedoch wurde bei dieser ausschließlich der Patch in der Aortenklappenposition beurteilt.

<i>Autor, Jahr</i>	<i>n</i>	<i>FU in months</i>	<i>Alter</i>	<i>Häufigste Diagnose</i>	<i>Reintervention (Pat.)</i>	<i>HK/OP</i>	<i>Cardiocel® related</i>	<i>Verstorben</i>
Pavy, 2018	101	7,1	0,59	62% VSD	7	9 OP	5	4
Neethling, 2013	30	19>18, 11< 18	1,5	53% ASD/VSD	0	0	0	5
Bell, 2018	135	39	k.A.	50% ASD/VSD	8	6 HK, 6 OP	6	6
Bell, 2019	377	31,4	k.A.	50% ASD/VSD	14	9 OP 9 HK	18	1
Nordmeyer, 2018	40	22	9	100% AV	8	8 OP	8	1 related
Sobieraj, 2016	8	1,9	3,5	50% AA	0	0	0	0
Tomsic, 2018	30	20,4	57,2	100% MV	1	1 OP	1	5 2 related

Vorliegende Arbeit	56	21,6	5,0 y	51 % PA 26 % RVOT	20	9 OP 24 HK	26	1
---------------------------	----	------	-------	----------------------	----	---------------	----	---

Tabelle 10: Literaturvergleich

Alter in Jahren. AV: Aortenklappe, MV: Mitralklappe, ASD: Atriumseptumdefekt, VSD: Ventrikelseptumdefekt, AA: Aortenbogen, PA: Pulmonalarterie, HK: Herzkatheter, OP: Operation, k.A.: keine Angaben

*4.3.1 Anzahl der untersuchten Patient*innen und Studienzeitraum*

Bell et al. publizierten 2018 ein Paper zu einer monozentrischen Cardiocel[®]-Studie mit 135 Patient*innen am Queensland Pediatric Cardiac Services in Brisbane. Kurze Zeit später wurde vom gleichen Autor, wie oben schon erwähnt, ein Paper zu einer multizentrischen Cardiocel[®]-Studie mit 377 Patient*innen, 500 Implantaten und 3 Zentren publiziert. Diese Paper weisen mit Abstand die höchste Patient*innenanzahl auf, gefolgt von einer Studie von Pavy et al., welche ebenfalls 2018 publiziert wurde. Sobieraj et al. publizierten 2016 hingegen ein Paper über eine Cardiocel[®]-Studie mit nur 8 Patient*innen. Die Patient*innenanzahl in den verschiedenen Studien ist sehr heterogen. Die mediane Patient*innenanzahl dieser sieben Studien liegt bei Nordmeyer et al. mit 40 Patient*innen.

Auch der Beobachtungszeitraum differiert deutlich zwischen den vorliegenden Studien. Die von Sobieraj et al. publizierte Studie weist mit Abstand sowohl die kleinste Patient*innenanzahl als auch den kleinsten Beobachtungszeitraum mit 1,9 Monaten auf. Es ist demnach nicht erstaunlich, dass keine Reintervention stattgefunden hat. Neethling et al. berichten von verschiedenen echokardiographischen Follow-up Untersuchungen, welche nach 6, 12, 18, 24, 36 und 48 Monaten stattgefunden haben. Hier konnten 19/30 Patient*innen (63%) über 18 Monate hinaus untersucht werden, nach zwei Jahren konnten nur noch 12 der 30 Patient*innen (40%) untersucht werden. Die Gründe hierfür werden nicht aufgeführt.

4.3.2 Alter und OP-Indikationen

Das Patientenalter variiert stark. Während Tomsic et al. eine Studie ausschließlich an Erwachsenen durchführten (medianes Alter 57,2 Jahre), liegt das mediane Alter der von Neethling durchgeführten Studie bei 18 Monaten. Dies erschwert den Vergleich der Patientengruppen. Bei den Studien von Bell et al. ist der genaue Altersdurchschnitt nicht bekannt, es handelt sich jedoch um eine an pädiatrischen Patient*innen durchgeführte Studie, bei welcher die Kinder in 3 Altersklassen unterteilt wurden (<30 Tage, 30-365 Tage und >365 Tage). Bei den bereits aufgeführten Patientencharakteristika wird es bei Betrachtung der OP-Indikation und Patchposition umso schwieriger, die Studien miteinander zu vergleichen. Zwei der sieben Studien haben sich ausschließlich auf eine Patchposition festgelegt; Nordmeyer et al. berichten ausschließlich von Patchrekonstruktionen auf Höhe der Aortenklappe und Tomsic et al. ausschließlich von Patchrekonstruktion auf Höhe der Mitralklappe. Die weiteren fünf Studien sind diesbezüglich heterogener, wobei bis auf Sobieraj et al. etwa die Hälfte der Patches als VSD- und ASD-Verschluss dienten.

4.3.3 Reinterventionsrate

Durch die stark heterogenen Baseline-Parameter ist die Reinterventionsrate auch sehr unterschiedlich. Bei Neethling et al. war bereits die Follow-up-Untersuchung nach 12 Monaten nur bei 63% (19/30) der initial operierten Patient*innen durchgeführt worden. 5 Patient*innen waren verstorben und 2 Patient*innen waren „lost to follow-up“ (7/30). Über den Grund der vier weiteren fehlenden Nachuntersuchungen der initial operierten Patient*innen nach einem Jahr wurde nicht berichtet. Reinterventionen werden in dem Paper nicht explizit erwähnt. Allerdings ist zu erwähnen, dass in der Publikation der Parameter der Reintervention nicht erwähnt wurde und somit ein direkter Vergleich nicht möglich ist.

Bemerkenswert ist, dass bei der multizentrischen Studie lediglich 9 Re-OPs bei 377 Patient*innen stattfanden (2%), wohingegen 14% der Patient*innen der vorliegenden Arbeit und 20% der Patient*innen der Arbeit von Nordmeyer et al. reoperiert wurden. Es ist also unter anderem anzunehmen, dass die Patchposition eine wichtige Rolle beim Outcome spielt.

Pavy et al. berichteten von einer besseren Performance des Patches in Niederdruckgebieten als in Hochdruckgebieten (Rechtsherz vs. Linksherz). Diese Ergebnisse widerlegten Bell et al. mit ihrer monozentrischen Studie und befürworteten die Patchimplantation im Aortenklappengebiet. Nordmeyer et al. zeigten wiederum eine hohe Reoperationsrate bei Augmentation oder Rekonstruktion der Aortenklappe. Die vorliegende Arbeit zeigte hingegen eine hohe Reinterventionsrate bei Patchimplantation ins rechte Herz, besonders in Pulmonalisposition (jedoch nicht signifikant vom RVOT/transannulär zu unterscheiden).

Die häufigste Indikation der Patchimplantation bei den in der Literatur vorliegenden Studien war der Verschluss von Ventrikel- oder Atriumseptumdefekten. Kein*e Patient*in mit einem isolierten VSD oder ASD musste reinterveniert werden. Zwei große Studien mit jeweils 215 und 243 pädiatrischen Patient*innen zeigten eine Reinterventionsrate von 2,8% bzw. 2,1% nach Patchverschluss des VSDs (61, 62). Die Patchimplantation ist in diesem Gebiet aus zwei Gründen deutlich komplikationloser: Septumdefekte sind anatomisch so gelegen, dass bei Intimaproliferation oder Degeneration des Patches keine unmittelbaren funktionellen Konsequenzen zu erwarten sind. Außerdem kommt es häufig zu post-operativen residualen Lecks, die sich klinisch nicht äußern und im Laufe der Zeit häufig von selbst schließen. Die Indikation zur Reintervention wird demnach meistens durch die anatomische Position des Patches spät und nur bei deutlich herabgesetzter Rechtsherzfunktion bei großem residualem Leck gestellt.

4.4 Reintervention begünstigende Faktoren

Mittels Cox-Regression wurden mit der Reinterventionsrate statistisch assoziierte Parameter gesucht. Frühkomplikationen, Patchposition, hämodynamische Parameter sowie OP-Indikation und Diagnose konnten nicht signifikant mit der Reinterventionsrate assoziiert werden. Die Körperoberfläche hingegen war mit der Reinterventionsrate statistisch assoziiert. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte einen deutlichen Unterschied der Wahrscheinlichkeit der Freiheit von Reintervention zwischen Patient*innen mit einem BSA unter und über 0,5 m² mit einem signifikanten Breslow-Test. Es ist also zu vermuten, dass eine kleine Körperoberfläche mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert ist. Dies wird mittels Cox-Regression bestätigt. Das Risiko einer Reintervention ist bei hohem BSA um 0,4 mal niedriger. Fraglich ist, warum die Parameter Alter, Gewichts- und Größenperzentilen keinen statistischen Einfluss auf die Reinterventionsrate haben, da der BSA von Gewicht und Größe und somit auch indirekt vom Alter abhängt. O'Brien et al. konnten bei einer Studie mit 52.224 Probanden zeigen, dass die Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen deutlich mit dem Alter und Gewicht der Patient*innen korreliert (63). Auch Nomoto et al. konnten bei 611 Patient*innen mit Pulmonalklappenersatz (nicht Pulmonalklappenrekonstruktion) klare Korrelation zwischen dem Alter, dem Gewicht, der Körperoberfläche und der Reinterventionsrate herstellen (64). Da diese Arbeit nur mit einer begrenzten Stichprobe durchgeführt wurde, ist es möglich, dass der Datensatz zu wenig umfangreich für signifikante statistische Korrelationen war.

Interessant ist auch die Beobachtung der Entzündungsparameter. Während der CRP-Wert und der Thrombozytenwert keinen statistischen Einfluss auf die Reintervention haben, ist der Leukozytenwert sowohl prä-operativ als auch post-operativ an Tag 2 und 3 mit der Reinterventionsrate assoziiert. Eine elektive OP sollte möglichst im entzündungsfreien Intervall durchgeführt werden, um das intra- und post-operative Risiko zu minimieren. Dementsprechend würde man prä-operativ eine normale Anzahl von Leukozyten erwarten. Tatsächlich war der Mittelwert der prä-operativ erhobenen Werte 9,7 K/ μ L (Spannweite: 2,8-18,8), was sowohl bei Neugeborenen (10-26 K/ μ L), Kindern, Jugendlichen als auch bei Erwachsenen (4,5-11,5K/ μ L) dem Normwert entspricht (65).

Brown et al. haben 2013 an Erwachsenen gezeigt, dass der prä-operative Leukozytenwert mit der stationären Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen nach der Operation (in diesem Falle Bypass-OP oder Herzklappen-OP) stark korreliert, am stärksten bei Patient*innen mit einem Wert von >12 K/ μ L, aber auch bereits bei Patient*innen mit Werten von 10-12 K/ μ L (66).

Amaranto et al. zeigten an erwachsenen Patient*innen mit vaskulärem Eingriff (sowohl endovaskulär als auch offen) eine lineare Korrelation von normalen prä-operativen Leukozytenwerten mit der Anzahl von Frühkomplikationen, major adverse events und Todesfällen bei endovaskulären Eingriffen. Alle Patient*innen mit einem prä-operativen Leukozytenwert von über 10,5 K/ μ L wurden für diese Studie ausgeschlossen (67). Dacey et al. zeigten ähnliche Ergebnisse an Patient*innen mit Bypass-OP (68). Es gibt bislang keine an Kindern durchgeführten Studien zu prä-operativen Leukozytenwerten und auch die allgemeine Ursache dieser Korrelation ist unbekannt. Eventuell entsteht ein Zusammenhang durch die bei Ischämie freigesetzten Radikale, welche neutrophile Granulozyten anlocken, und der inflammatorischen Antwort am Endothel.

4.5 Histologische Ergebnisse

Die histologische Aufarbeitung weniger resezierter Patches war insbesondere wichtig, um die ADAPT-Technik von Cardiocel besser beurteilen zu können und um eine eventuelle Erklärung für die geschrumpften Patches zu finden.

Die histologische Aufarbeitung und Interpretation erfolgte dank der Arbeitsgruppe von Prof. Sigler. Sie zeigte in allen 4 Explantaten eine Pseudointima-Bildung, eine Infiltration mit Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen sowie ein Fehlen von Empfänger-Zellen. Die Pseudointima-Bildung ist zunächst die Grundlage einer Re-Endothelialisierung und führt bei anhaltenden entzündlichen Prozessen zu einer Verdickung des Patches, was in besonders engen Bereichen wie den Pulmonalarterien zu einer Stenose des Gebietes führen kann.

Es kam außerdem zur Ansammlung von Makrophagen, welche, wenn das Fremdmaterial größer als die Zellen selbst ist, fusionieren und zu mehrkernigen Fremdkörperriesenzellen werden und lysosomale Enzyme freisetzen (69). Dieser Prozess ist am Anfang des Granulationsprozesses physiologisch, führt jedoch langfristig zur Auflösung des Fremdmaterials, welche bei der vorliegenden Aufarbeitung nicht beobachtet werden konnte.

Das Fehlen von Empfänger-Zellen zeigt, dass der Patch nicht wie angenommen ein Gerüst stellt, welches anschließend vom Empfängerorgan integriert wird, sondern stets als Fremdkörper wahrgenommen wird.

Trotz Verdickung und Infiltration des Patches konnten keine Degeneration und Verkalkung gesehen werden. Es wurden jedoch nur zwei der vier Patches auf Verkalkung untersucht. Ein Patch wies zwar Kalk auf, dieser war jedoch im umgebenden lymphozytären Infiltrat zu sehen und stand am ehesten in Verbindung mit entzündlichen Prozessen, ähnlich wie sie bei Verkalkungen von Koronargefäßen zu sehen sind.

Die Anzahl von analysierten Patches war zu gering, um definitive Aussagen zu treffen, vor allem da zwei der vier Explantate zu klein waren, um sie vollständig beurteilen zu können. Bemerkenswert ist die Diskrepanz zwischen dem makroskopischen und dem histologischen Befund. Bei zwei Befunden wurde intraoperativ eine deutliche Schrumpfung des Patches beschrieben, die jedoch in der histologischen Aufarbeitung nicht zu sehen ist. Tatsächlich gibt es aus pathologischer Sicht keine Korrelation zwischen der makroskopischen Strukturveränderung und dem histologischen Ergebnis.

Leider konnten nicht mehr Explantate reseziert werden, da einerseits nicht jede Re-OP mit einer Patchentfernung einherging und andererseits der logistische Aufwand zur Patchaufbewahrung nicht rechtzeitig geplant werden konnte.

4.6 Vergleich mit anderen histologischen Cardiocel® Ergebnissen

Um nun auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der histologischen Analyse mit weiterer Literatur zu vergleichen, wurden alle vier histologischen Cardiocel®-Studien herangezogen, die bis heute vorliegen (45, 70-72). Es wurden keine Tierversuche mit in die Analyse einbezogen.

<i>Autor, Jahr</i>	<i>n total</i>	<i>Mittleres Alter</i>	<i>Mittlere Implantations- dauer</i>	<i>n Explantate</i>	<i>Kalk</i>	<i>Pseudo- /Neo- Intima</i>	<i>Entzündung</i>
Deutsch, 2019	60	2,3	12,5	9	2	3	3
Nordmeyer, 2019	40	6,7	25	12	10	12	12
Prabhu, 2017	140	1,7	6,7	6	1	6	2
Pavy, 2018	101	1,8	5,8	5	0	3	0
Vorliegende Arbeit	56	5,0	20,7	4	0	4	4

Tabelle 11: Vergleich mit anderen Cardiocel-Studien
Mittleres Alter in Jahren, mittlere Implantationsdauer in Monaten, n = Anzahl

4.5.1 Basis-Parameter der histologischen Studien

Insgesamt gibt es wenig Studien (4) mit geringer Explantanzahl (5-12). Die Studienkohorten waren durchschnittlich sehr jung (3,1 Jahre) und die mittlere Verweildauer des Patches lag bei 12,5 Monaten (6,7-25). Der Explantationsort war bei Nordmeyer et al. analog zur klinischen Studie die Aortenklappe, bei Deutsch et al. die Aorten- und Mitralklappe, bei Pavy et al ebenfalls die Aortenklappe und bei Prabhu et al. diverse Stellen (sowohl Rechts- als auch Linksherz). Die vermehrte Explantation des Cardioce[®]-Patches im linken Herzen bestätigt die zuvor angenommene Schwäche des Patches im systemischen Kreislauf.

4.5.2 Histologische Vergleiche

Der Patch wurde in den vorliegenden Studien anhand von drei Hauptkriterien beurteilt: Verkalkung, Entzündung und Pseudointimabildung.

Verkalkung

Kalkauflagerungen sind ein Maßstab für die Langzeitfunktionalität bzw. Degeneration des Materials. Besonders deutlich war dies in der Arbeit von Nordmeyer et al. zu sehen. Dort kam es bei 10/12 Explantaten zu Verkalkungen im Patch. Auch bei Deutsch et al. und Prabhu et al. kamen sie vereinzelt vor, wobei die Ablagerung bei Prabhu et al. wie in der vorliegenden Arbeit, nicht im Patch selbst, sondern zwischen der Pseudointima und dem Patch zu sehen war. Die Diskrepanz zwischen der Anzahl an Verkalkungen bei Nordmeyer et al. und bei den restlichen Studien könnte durch die mittlere Explantationsdauer so groß sein. Die Dauer lag bei Nordmeyer et al. mit 25 Monaten deutlich über der Dauer der anderen Studien.

Entzündungsreaktion

Weiterhin kam es in drei von vier Studien zu einer leichten Entzündungsreaktion im Sinne einer Makrophagen- und/oder Fremdkörperriesenzellansammlung. Auch dieser Prozess ist der Anfang einer über einen längeren Zeitraum stattfindenden Degeneration des Materials.

Pseudointimabildung

Des Weiteren zeigten 75% aller explantierten Patches eine Pseudointimabildung auf. Diese variierten in ihrer Breite und bestanden größtenteils aus extrazellulärer Matrix und Fibroblasten. Zudem wiesen bei Deutsch et al. 5 Explantate einen Strukturverlust mit Fragmentierung der Kollagenmatrix auf.

Während das Vorkommen von Kalkablagerungen von der Implantationsdauer abzuhängen scheint, ist eine Entzündungsreaktion und eine Pseudointimabildung bereits nach Tagen bis Wochen sichtbar.

Trotz kleiner Explantanzahl und wenig Studien ist das histologische Ergebnis im Gegensatz zu den klinischen Ergebnissen homogener. Es gab keine großen Unterschiede zwischen den Explantaten aus dem Hoch- und dem Niederdrucksystem. Es konnte keine deutliche Empfehlung für den Patch ausgesprochen werden.

4.7 Vergleich der in der rechtsventrikulären Austrombahn eingesetzten Patches

In der Einleitung der vorliegenden Arbeit wurde bereits über andere Patchmaterialien berichtet. In diesem Teil soll der CardioCel®-Patch mit dem synthetischen Patch, dem autologen Perikardpatch, dem porcinen Dünndarmpatch und dem photooxidierten bovinen Perikardpatch verglichen werden. Insgesamt gibt es wenig Studien, welche ausschließlich das Rechtsherz untersuchen. Meist handelt es sich um allgemeine Studien mit gemischten Diagnosen oder um Untersuchungen von nur einer der drei in dieser Arbeit vorliegenden anatomischen Positionen.

Es wird nun versucht Studien, zu analysieren, bei denen die Implantation ebenfalls in den Pulmonalarterien, transannulär oder im RVOT stattfand.

4.7.1 Polytetrafluoroethylene- und Polyethylenterephthalat-Patches

Bei diesen Patches handelt es sich um synthetisch hergestellte. Die bekanntesten Handelsnamen sind Dacron® und Gore-Tex®, welche aus Polytetrafluoroethylene (PTFE) bzw. Polyethylenterephthalat hergestellt werden. Nach Implantation eines synthetischen Patches müssen die Patient*innen lebenslang Plättchenaggregationshemmer einnehmen, um das thromboembolische Risiko zu minimieren. Die klinische Datenlage zu synthetischen Patches im Bereich des RVOTs ist vielfältig. Allen et al. führten eine Studie mit 48 pädiatrischen und erwachsenen Patient*innen mit Rekonstruktion der Pulmonalklappe mittels Gore-Tex-Patch (n=22) oder RV-PA-Conduit (n=26) (Gore-Tex-Conduit und bovinen Herzklappe) durch. Bei einer durchschnittlichen Follow-up-Zeit von 43 Monaten (+16 Monaten) musste keiner der verbliebenen 44 Patient*innen reinterveniert werden (73). Es fällt jedoch auf, dass bei dieser Studie die Patientenzahl klein (n=22) und die Beobachtungszeit zu kurz für langfristige Ergebnisse ist.

Quitenssenza et al. zeigten ebenfalls zufriedenstellende Ergebnisse bei einem Vergleich von einem 0,6mm dicken mit einem 0,1mm dicken PTFE-Patch, welche als bikuspidale Pulmonalklappe

fungierten. Bei einer Follow-up-Zeit von 3,34 Jahren zeigte sich der dünnere Patch deutlich überlegen, da alle 6 Reinterventionen an Patient*innen mit dem dickeren Patch durchgeführt wurden (74). Brown et al. zeigten auch zufriedenstellende Ergebnisse bei einer größeren pädiatrischen Kohorte (n=192) und einem PTFE-Patch, welches als Monocusp der Pulmonalklappe diente. Diese 3 Studien zeigten Ergebnisse einer kurzen- oder mittelfristigen Follow-up-Zeit. Vaideswaar et al. analysierten hingegen 13 Dacron®-Patches von Patient*innen, welche innerhalb von 15 Jahren an einer infektiösen Endokarditis verstorben sind. Die Patches dienten dem Verschluss von ASDs oder VSDs, 8 der 13 Patches zeigten eine Dehiszenz auf (75).

Synthetische Patches weisen klare Vorteile wie eine gute Verfügbarkeit, wenig Verkalkungen und gutes Handling auf, führen jedoch durch die gesteigerte Immunantwort und das erhöhte thromboembolische Risiko häufiger zu Komplikationen.

4.7.2 Autologes Perikard

Im Gegensatz zu synthetischem Material weist autologes Material die geringste Immunogenität und dadurch auch eine theoretisch langfristige Haltbarkeit auf. Arya et al. konnten zeigen, dass ein autologer Perikardpatch, welcher zur Rekonstruktion des RVOT diente, gute mittelfristige Ergebnisse erzielte und keine Verkalkungen mittels PET-Scan auftraten (19). Von 52 Patient*innen wurden 25 nach 5 Jahren untersucht. Es zeigte sich eine deutliche Zunahme des RVOT-Gradienten, was die Arbeitsgruppe auf eine Degeneration und Retraktion des Patches schließen ließ.

Damit autologes Material auch über ein gutes Handling verfügt, muss es, wie die meisten bovinen Patches, mit GA fixiert werden (37). Dies erhöht wiederum das Risiko der Verkalkung (76). Publikationen, welche sich mit autologem Perikard im Rechtsherz beschäftigen, sind sehr rar. Studien zu Patchimplantationen in der Aortenklappe hingegen zeigen gute mittelfristige Ergebnisse (77).

4.7.3 Porcine SIS-ECM

Eine weitere Möglichkeit des Tissue engineering ist die Verwendung von porciner jejunaler Submukosa (Small Intestine Sumbucosa), das gängigste Produkt ist CorMatrix® (CorMatrix Cardiovascular, Inc., Roswell, Atlanta and Alpharetta, GA, USA). Trotz vielversprechender präklinischer Ergebnisse zeigte der Patch im klinischen Bereich eine hohe Anzahl an Komplikationen (28). Rosario-Quinones zeigte eine hohe Reinterventionsrate nach CorMatrix-Implantation (6/25), von welchen 3 Patient*innen am RVOT, an der Pulmonalklappe und an den Pulmonalarterien operiert wurden. Der mediane Reinterventionszeitpunkt lag bei 3,5 Monaten.

Erstaunlich waren die histologischen Ergebnisse; diese zeigten eine ausgeprägte inflammatorische Antwort mit Eosinophilie.

Padalino et al. äußerten ebenfalls Bedenken. Von 18 Patient*innen, welche sich einer Pulmonalklappenrekonstruktion unterzogen, hatten 3 eine Reintervention (2 in den Pulmonalarterien, eine Person im RVOT). Beim Follow-up (18,2 Monate) zeigten 61% eine zunehmende Pulmonalklappeninsuffizienz. Histologisch zeigte sich hier auch wieder eine ausgeprägte Entzündungsreaktion.

4.7.4 Bovines Perikard

Letztendlich gibt es auch verschiedene bovine Perikardpatches, welche sich in ihrem Tissue engineering-Prozess unterscheiden. Die meisten Patches werden mit einer GA-Lösung behandelt und anschließend in einer GA-freien Lösung gelagert (wie z.B. auch der Cardioce^l[®]-Patch, dieser wird in einer Propylenoxidlösung gelagert). Wie bereits in der Einleitung berichtet, gibt es unzählige Firmen, die bovine Perikardpatches herstellen. Ein Patch, welcher nicht mit GA, sondern mit farbstoffvermittelter Fotooxidation die Kollagenvernetzungen herstellt, ist PhotofixTM. Bei einer von Baird et al. durchgeführten Studie wurden insgesamt 364 Patient*innen (med. Alter 5,3 Jahre, <1 Monat - 56 Jahre alt) der Photofix-Patch implantiert, 317 Patches wurden im RVOT, Pulmonalklappe oder Pulmonalarterie implantiert (78). Freiheit von (jeglicher) Reintervention war bei 63,5% nach 5 Jahren. Ein Patient musste wegen einer ausgeprägten Patchverkalkung früh reoperiert werden. Histologisch zeigte sich bei 8 Patches eine Degeneration des Patches in 8 Fällen und Verkalkung in 3 Fällen.

Wegen der häufigen Limitationen der oben besprochenen Studien (heterogene Patientengruppe, kurzer Beobachtungszeitraum, kleine Patientenzahlen) ist es schwierig, eine klare Bilanz bezüglich der verschiedenen Patches zu ziehen. Keine Studie zeigte jedoch im langfristigen Follow-up sowohl klinisch als auch histologisch überzeugende Ergebnisse.

4.8 Limitationen

Hauptlimitation dieser Studie ist eine geringe Patientenzahl (n=56). Da es sich bereits um eine sehr heterogene Patientengruppe handelt, mussten initial einige Patient*innen aufgrund von komplexen Diagnosen ausgeschlossen werden. Die verbliebenen Patient*innen unterscheiden sich deutlich in Diagnosen, OP-Indikationen, Patchposition, Alter, BSA etc. Durch die kleine Stichprobe konnte auch keine Gruppenunterteilung stattfinden, was eine Interpretation der erhobenen Daten erschwert. Die Daten konnten also nur mit bestehender Literatur verglichen werden, was bei sehr heterogenen Studien und fehlender deutlicher Evidenz problematisch war. Nicht zu vernachlässigen sind ebenfalls die Patient*innen, die der Nachbeobachtung verloren gegangen sind (n= 13). Dadurch sind die Aussagen bezüglich Reintervention und hämodynamischen Veränderungen eingeschränkt.

Diese Studie ist retrospektiv. Dies bedeutet erstens, dass ein Selection-Bias nicht vermeidbar war. Zweitens sind durch die retrospektive Datenerfassung Lücken in der Dateneingabe nicht mehr zu füllen. Dies führt dazu, dass (vor allem bei den echokardiographischen Ergebnissen) Werte fehlen.

Ebenso bringt das hier angewandte Messverfahren Ungenauigkeiten mit sich, da die Untersuchungen durch über 30 verschiedene Ärzt*innen durchgeführt wurden und die Einschätzung subjektiv zu sein droht. Auch waren die gemessenen Parameter nicht vollständig genug, um eine klare Aussage über die Rechtsherzfunktion treffen zu können (z.B. RVSP, TAPSE usw.). Aufgrund der geringen Patientenzahl und der heterogenen Patientengruppe war eine eindeutige statistische Bearbeitung der Fragestellung kaum möglich, weswegen der Schwerpunkt dieser Arbeit auf der Deskription basiert. Wegen der fehlenden proportional hazards bei der Überlebenszeitanalyse und bei der Regressionsanalyse, war eine Herausarbeitung von beeinflussenden Faktoren auf die Reinterventionsrate in dieser Arbeit schwierig. Auch die Varianzanalyse mittels ANOVA-Test war aufgrund einer geringen Patientenzahl nur beschränkt möglich.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist der kurze Follow-up-Zeitraum von 21,6 Monaten (0,2-59,6), was wiederum Aussagen zum langfristigen Verhalten des Patches nicht zulässt.

Letztendlich wäre es auch sehr spannend und methodisch sinnvoll gewesen, die Ergebnisse direkt mit einer ähnlichen Patientenkohorte des gleichen Zentrums zu vergleichen. Hierzu gab es im gleichen Zeitraum keine passende Vergleichsgruppe mit einem ebenso gut geführten Register. So konnten die Ergebnisse nur mit der Literatur diskutiert werden.

5. Fazit und Ausblick

Diese Arbeit hat sich mit dem klinischen und hämodynamischen Outcome von Patient*innen nach Implantation des Cardiocel®-Patches im rechten Herzen beschäftigt und in Frage gestellt, wie hoch die Komplikations- und Reinterventionsrate ist und ob eine mittelfristige hämodynamische Funktionsbesserung eintritt. Als Studienbasis dienten operative Eingriffe am Herzen mittels Cardiocel®-Patchimplantation, die am Deutschen Herzzentrum Berlin im Zeitraum März 2014 bis Dezember 2016 durchgeführt wurden. Dabei konnte auf eine Gruppe von insgesamt 56 Patient*innen zugegriffen werden, das Follow-up war bei 43 Patient*innen beurteilbar.

Mittels statistischer Auswertung war es möglich zu zeigen, dass 46% aller Patient*innen innerhalb der ersten zwei Jahre nach der initialen Operation reinterveniert werden mussten und dass 75% aller Reinterventionen als Cardiocel-related eingestuft wurden. 13% der Patient*innen mussten aufgrund eines Patchversagens reoperiert werden. Die Rechtsherzfunktion hatte sich im Gegensatz zum klinischen Outcome insbesondere direkt post-operativ gebessert, jedoch bis zur Reintervention auch nicht signifikant verschlechtert. Histologisch zeigte sich eine deutliche Pseudointimabildung mit fehlender Re-Endothelialisierung und deutlicher Entzündungsreaktion. Da die Studie einen statistischen Zusammenhang zwischen den perioperativen Laborwerten und der Reinterventionsrate etabliert, wäre es weiterführend interessant, größere Studien durchzuführen, um zu schauen, ob sich der Zusammenhang bei größeren Stichproben bestätigt.

Im Gegensatz zur bestehenden Literatur konnten wir keine Empfehlung für den Cardiocel®-Patch aussprechen. Dieser wurde an unserem Zentrum aufgrund von beobachteten Komplikationen ab 2017 nicht mehr verwendet. Es ist jedoch auch schwierig die Funktionalität des Patches mit anderen Patches zu vergleichen, da kaum Studien zu langfristigem Patchverhalten bei großer Stichprobenanzahl existieren. Zur Einordnung dieser Ergebnisse bedarf es weiterer Studien mit größeren Kohorten und einem direkten Materialvergleich innerhalb gleicher Patientenkollektive.

Die Suche nach dem idealen Patch ist also eine stetige Herausforderung. Eine hoffnungsvolle Methode des Tissue engineering stellt die Verwendung von Stammzellen dar. Erste Erfolge in der Kinderkardiologie zeigte das Nutzen von Stammzellen mittels intrakardialer Applikation zur Modellierung des Ventrikels und der Koronaren und anschließenden Verbesserung der Ejektionsfraktion (79).

Ziel des Tissue engineering ist es, das Biomaterial mit (eigenen) Stammzellen zu beimpfen und anschließend in Herzen mit angeborenen Herzfehlern zu implantieren. Hiervon erhofft man sich, dass der Patch mit dem Kind mitwächst und Immunogenität, Verkalkungen und Thrombogenität seltener und weniger auftreten (80). Die Langzeitergebnisse sind abzuwarten.

Literaturverzeichnis

1. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr.* 2010;222(5):321-6.
2. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1890-900.
3. Yun SW. Congenital heart disease in the newborn requiring early intervention. *Korean J Pediatr.* 2011;54(5):183-91.
4. McElhinney DB, Hennesen JT. The Melody(R) valve and Ensemble(R) delivery system for transcatheter pulmonary valve replacement. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1291:77-85.
5. H. Bertram, J. Weil, J. Sachweh. S2k-Leitlinie Double Outlet Right Ventricle (DORV) der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK). AWMF online. 2013.
http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/29%20LL%20Hypoplastisches%20Linksherzsyndrom.pdf
Zugriff am 13.1.2019
6. Paul TG, Rickers, C., Dähnert, I., Hraska, V.. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien (cc-TGA). AWMF online. 2014.
http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/LL_ccTGA-05112014.pdf
Zugriff am 13.11.2019
7. Filippov AA, Del Nido PJ, Vasilyev NV. Management of Systemic Right Ventricular Failure in Patients With Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries. *Circulation.* 2016;134(17):1293-302.
8. Edler I, Hertz CH. The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of the movements of heart walls. 1954. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2004;24(3):118-36.
9. Buck T, Breithardt OA, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, Hagendorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H, Menzel T, Pethig K, Tiemann K, Voigt JU, Weidemann F, Nixdorff U. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clinical Research in Cardiology Supplements.* 2009;4(S1):3-51.
10. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, Horton K, Ogunyankin KO, Palma RA, Velazquez EJ. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1-64.

11. Redlarski G, Palkowski A, Krawczuk M. Body surface area formulae: an alarming ambiguity. *Sci Rep.* 2016;6:27966.
12. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann C-F, Huth R-G, Habermehl P, Knuf M, Emschermann T, Stopfkuchen H. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *2000;83(6):667-72.*
13. C. Rickers, A. Horke, T. Paul. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: D-Transposition der großen Arterien. AWMF online. 2013.
http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/25%20LL%20D-Transposition%20der%20grossen%20Arterien.pdf
 Zugriff am 13.11.2019
14. J. Weil, H. Betram, J. S. Sachweh (Duisburg). Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Fallot'sche Tetralogie AWMF online. 2011.
http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/20%20LL%20Fallotsche%20Tetralogie.pdf
 Zugriff am 17.09.2019
15. N. A. Haas, Ch. Jux, J. Photiadis, H.-H. Kramer. 29. Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie: Hypoplastisches Linksherzsyndrom. AWMF online. 2013.
http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/29%20LL%20Hypoplastisches%20Linksherzsyndrom.pdf
 Zugriff am 17.09.2019
16. P. Ewert, A. Horke, N. Haas. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Aortenklappenstenose. AWMF online. 2011.
http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/05%20LL%20AortenklappenstenoseAS.pdf
 Zugriff am 17.09.2019
17. Martins IF, Doles IC, Bravo-Valenzuela NJM, Santos AORd, Varella MSP. When is the Best Time for Corrective Surgery in Patients with Tetralogy of Fallot between 0 and 12 Months of Age? *%J Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery.* 2018;33:505-10.
18. Voges I, Fischer G, Scheewe J, Schumacher M, Babu-Narayan SV, Jung O, Kramer HH, Uebing A. Restrictive enlargement of the pulmonary annulus at surgical repair of tetralogy of Fallot: 10-year experience with a uniform surgical strategy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(5):1041-5.

19. Arya A, Srivastava NK, Pande S, Tripathi S, Agarwal SK, Tewari P, Kapoor A. Assessment of untreated fresh autologous pericardium as material for construction of heart valve: Result at 5 years. *Ann Card Anaesth.* 2019;22(3):273-7.
20. Francois K, De Groote K, Vandekerckhove K, De Wilde H, De Wolf D, Bove T. Small-sized conduits in the right ventricular outflow tract in young children: bicuspidalized homografts are a good alternative to standard conduits. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(2):409-15.
21. Morell VO, Jacobs JP, Quintessenza JA. Aortic translocation in the management of transposition of the great arteries with ventricular septal defect and pulmonary stenosis: results and follow-up. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(6):2089-92; discussion 92-3.
22. Kral Kollars CA, Gelehrter S, Bove EL, Ensing G. Effects of morphologic left ventricular pressure on right ventricular geometry and tricuspid valve regurgitation in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Cardiol.* 2010;105(5):735-9.
23. Dohmen PM, Lembcke A, Hotz H, Kivelitz D, Konertz WF. Ross operation with a tissue-engineered heart valve. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(5):1438-42.
24. Nelson JS, Pasquali SK, Pratt CN, Yu S, Donohue JE, Loccoh E, Ohye RG, Bove EL, Hirsch-Romano JC. Long-Term Survival and Reintervention After the Ross Procedure Across the Pediatric Age Spectrum. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(6):2086-94; discussion 94-5.
25. Neidenbach R, Achenbach S, Andonian C, Beckmann J, Biber S, Dittrich S, Ewert P, Freilinger S, Huntgeburth M, Nagdyman N, Oberhoffer R, Pieper L, von Kodolitsch Y, Weyand M, Bauer UMM, Kaemmerer H. [Medical care of adults with congenital heart diseases : Present and future]. *Herz.* 2019.
26. Avolio E, Caputo M, Madeddu P. Stem cell therapy and tissue engineering for correction of congenital heart disease. *Front Cell Dev Biol.* 2015;3:39.
27. Schoen FJ, Levy RJ. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(3):1072-80.
28. Iop L, Palmosi T, Dal Sasso E, Gerosa G. Bioengineered tissue solutions for repair, correction and reconstruction in cardiovascular surgery. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 20):S2390-S411.
29. Grimm M, Eybl E, Grabenwoger M, Spreitzer H, Jager W, Grimm G, Bock P, Muller MM, Wolner E. Glutaraldehyde affects biocompatibility of bioprosthetic heart valves. *Surgery.* 1992;111(1):74-8.

30. Schmidt CE, Baier JM. Acellular vascular tissues: natural biomaterials for tissue repair and tissue engineering. *Biomaterials*. 2000;21(22):2215-31.
31. Ruzmetov M, Shah JJ, Geiss DM, Fortuna RS. Decellularized versus standard cryopreserved valve allografts for right ventricular outflow tract reconstruction: a single-institution comparison. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(3):543-9.
32. Mirensky TL, Breuer CK. The development of tissue-engineered grafts for reconstructive cardiothoracic surgical applications. *Pediatr Res*. 2008;63(5):559-68.
33. Boethig D, Horke A, Hazekamp M, Meyns B, Rega F, Van Puyvelde J, Hubler M, Schmiady M, Ciubotaru A, Stellin G, Padalino M, Tsang V, Jashari R, Bobylev D, Tudorache I, Cebotari S, Haverich A, Sarikouch S. A European study on decellularized homografts for pulmonary valve replacement: initial results from the prospective ESPOIR Trial and ESPOIR Registry datadagger. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;56(3):503-9.
34. Horke A, Tudorache I, Laufer G, Andreas M, Pomar JL, Pereda D, Quintana E, Sitges M, Meyns B, Rega F, Hazekamp M, Hubler M, Schmiady M, Pepper J, Rosendahl U, Lichtenberg A, Akhyari P, Jashari R, Boethig D, Bobylev D, Avsar M, Cebotari S, Haverich A, Sarikouch S. Early results from a prospective, single-arm European trial on decellularized allografts for aortic valve replacement: the ARISE study and ARISE Registry data. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;58(5):1045-53.
35. Simon P, Aschauer C, Moidl R, Marx M, Keznickl FP, Eigenbauer E, Wolner E, Wollenek G. Growth of the pulmonary autograft after the Ross operation in childhood. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2001;19(2):118-21.
36. Mohammadi S, Belli E, Martinovic I, Houyel L, Capderou A, Petit J, Planché C, Serraf A. Surgery for right ventricle to pulmonary artery conduit obstruction: risk factors for further reoperation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2005;28(2):217-22.
37. Nishida H, Nakatsuka D, Kawano Y, Hiraiwa N, Takanashi S, Tabata M. Outcomes of Totally Endoscopic Atrial Septal Defect Closure Using a Glutaraldehyde-Treated Autologous Pericardial Patch. *Circ J*. 2017;81(5):689-93.
38. Butcher JT, Mahler GJ, Hockaday LA. Aortic valve disease and treatment: the need for naturally engineered solutions. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011;63(4-5):242-68.
39. Dean EW, Udelsman B, Breuer CK. Current advances in the translation of vascular tissue engineering to the treatment of pediatric congenital heart disease. *Yale J Biol Med*. 2012;85(2):229-38.
40. Kalfa D, Bacha E. New technologies for surgery of the congenital cardiac defect. *Rambam Maimonides Med J*. 2013;4(3):e0019.

41. Bell D, Prabhu S, Betts K, Justo R, Venugopal P, Karl TR, Alphonso N. Durability of tissue-engineered bovine pericardium (CardioCel(R)) for a minimum of 24 months when used for the repair of congenital heart defects. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;28(2):284-90.
42. Strange G, Brizard C, Karl TR, Neethling L. An evaluation of Admedus' tissue engineering process-treated (ADAPT) bovine pericardium patch (CardioCel) for the repair of cardiac and vascular defects. *Expert Rev Med Devices.* 2015;12(2):135-41.
43. Brizard CP, Brink J, Horton SB, Edwards GA, Galati JC, Neethling WM. New engineering treatment of bovine pericardium confers outstanding resistance to calcification in mitral and pulmonary implantations in a juvenile sheep model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(6):3194-201.
44. Neethling WM, Strange G, Firth L, Smit FE. Evaluation of a tissue-engineered bovine pericardial patch in paediatric patients with congenital cardiac anomalies: initial experience with the ADAPT-treated CardioCel(R) patch. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(4):698-702.
45. Pavy C, Michielon G, Robertus JL, Lacour-Gayet F, Ghez O. Initial 2-year results of CardioCel(R) patch implantation in children. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;26(3):448-53.
46. R. Erbel; G.D. Kneissl; P. Schweizer; H.J. Lambertz. Qualitätssicherung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Keislaufforschung. AWMF online. 1999;Qualitätsleitlinien in der Echokardiographie.
https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Die_AWMF/Service/Gesamtarchiv/QS-Empfehlung/Echokardiographie.pdf
 Zugriff am 17.09.2019
47. William A. Zoghbi DA, Robert O. Bonow. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation. ASE GUIDELINES AND STANDARDS. 2017.
<https://www.asecho.org/wp-content/uploads/2017/04/2017ValvularRegurgitationGuideline.pdf>
 Zugriff am 17.09.2019
48. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society

- of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.
49. Trant CA, O’Laughlin MP, Ungerleider RM, Garson AJPC. Cost-Effectiveness Analysis of Stents, Balloon Angioplasty, and Surgery for the Treatment of Branch Pulmonary Artery Stenosis. 1997;18(5):339-44.
 50. Harald Bertram, Martin B.E.Schneider, Alexander Horke. Periphere Pulmonalarterienstenosen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie. 2018.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-0351_S2k_Periphere_Pulmonalarterienstenosen_2018-09.pdf
 Zugriff am 06.11.19
 51. Vida VL, Rito ML, Zucchetta F, Biffanti R, Padalino MA, Milanese O, Stellin G. Pulmonary artery branch stenosis in patients with congenital heart disease. *J Card Surg.* 2013;28(4):439-45.
 52. Hopkins RA, Lofland GK, Marshall J, Connelly D, Acharya G, Dennis P, Stroup R, McFall C, O'Brien JE, Jr. Pulmonary arterioplasty with decellularized allogeneic patches. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(4):1407-12.
 53. Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, Moon-Grady AJ, Coon PD, Noori S, Simpson J, Lai WW, Writing Group of the American Society of E, European Association of E, Association for European Pediatric C. Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: practice guidelines and recommendations for training. Writing Group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC). *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(10):1057-78.
 54. Smith A, Purna JR, Castaldo MP, Ibarra-Rios D, Giesinger RE, Rios DR, Weisz DE, Jain A, El-Khuffash AF, McNamara PJ. Accuracy and reliability of qualitative echocardiography assessment of right ventricular size and function in neonates. *Echocardiography.* 2019;36(7):1346-52.
 55. Iriart X, Horovitz A, van Geldorp IE, Barnetche T, Lederlin M, De Guillebon M, Reant P, Lafitte S, Thambo JB. The role of echocardiography in the assessment of right ventricular systolic function in patients with transposition of the great arteries and atrial redirection. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012;105(8-9):432-41.

56. Driessen MMP, Schings MA, Sieswerda GT, Doevendans PA, Hulzebos EH, Post MC, Snijder RJ, Westenbergh JJM, van Dijk APJ, Meijboom FJ, Leiner T. Tricuspid flow and regurgitation in congenital heart disease and pulmonary hypertension: comparison of 4D flow cardiovascular magnetic resonance and echocardiography. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20(1):5.
57. Bell D, Betts K, Justo R, Forde N, Venugopal P, Corno AF, Smith P, Caputo M, Marsico R, Karl TR, Alphonso N. Multicenter Experience With 500 CardioCel Implants Used for the Repair of Congenital Heart Defects. *Ann Thorac Surg.* 2019.
58. Sobieraj M, Cudak E, Mrowczynski W, Nalecz TK, Westerski P, Wojtalik M. Application of the CardioCel bovine pericardial patch - a preliminary report. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2016;13(3):210-2.
59. Tomsic A, Bissessar DD, van Brakel TJ, Marsan NA, Klautz RJM, Palmem M. Initial Experience and Early Results of Mitral Valve Repair With CardioCel Pericardial Patch. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(4):1241-4.
60. Nordmeyer S, Murin P, Schulz A, Danne F, Nordmeyer J, Kretzschmar J, Sumbadze D, Schmitt KRL, Miera O, Cho MY, Sinzobahamvya N, Berger F, Ovroutski S, Photiadis J. Results of aortic valve repair using decellularized bovine pericardium in congenital surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;54(6):986-92.
61. Schipper M, Slieker MG, Schoof PH, Breur JM. Surgical Repair of Ventricular Septal Defect; Contemporary Results and Risk Factors for a Complicated Course. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(2):264-70.
62. Scully BB, Morales DL, Zafar F, McKenzie ED, Fraser CD, Jr., Heinle JS. Current expectations for surgical repair of isolated ventricular septal defects. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(2):544-9; discussion 50-1.
63. O'Brien SM, Jacobs JP, Pasquali SK, Gaynor JW, Karamlou T, Welke KF, Filardo G, Han JM, Kim S, Shahian DM, Jacobs ML. The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database Mortality Risk Model: Part 1-Statistical Methodology. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(3):1054-62.
64. Nomoto R, Sleeper LA, Borisuk MJ, Bergerson L, Pigula FA, Emani S, Fynn-Thompson F, Mayer JE, Del Nido PJ, Baird CW. Outcome and performance of bioprosthetic pulmonary valve replacement in patients with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(5):1333-42 e3.
65. Eppinger M. *Pädiatrie für Studium und Praxis.* 2017. Seite 491.

66. Brown JR, Landis RC, Chaisson K, Ross CS, Dacey LJ, Boss RA, Jr., Helm RE, Horton SR, Hofmaster P, Jones C, Desaulniers H, Westbrook BM, Duquette D, Leblond K, Quinn RD, Magnus PC, Malenka DJ, Discipio AW. Preoperative white blood cell count and risk of 30-day readmission after cardiac surgery. *Int J Inflam*. 2013;2013:781024.
67. Amaranto DJ, Wang EC, Eskandari MK, Morasch MD, Rodriguez HE, Pearce WH, Kibbe MR. Normal preoperative white blood cell count is predictive of outcomes for endovascular procedures. *J Vasc Surg*. 2011;54(5):1395-403 e2.
68. Dacey LJ, DeSimone J, Braxton JH, Leavitt BJ, Lahey SJ, Klemperer JD, Westbrook BM, Olmstead EM, O'Connor GT. Preoperative white blood cell count and mortality and morbidity after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(3):760-4.
69. Naito Y, Rocco K, Kurobe H, Maxfield M, Breuer C, Shinoka T. Tissue engineering in the vasculature. *Anat Rec (Hoboken)*. 2014;297(1):83-97.
70. Deutsch O, Bruehl F, Cleuziou J, Prinzing A, Schlitter AM, Krane M, Lange R. Histological examination of explanted tissue-engineered bovine pericardium following heart valve repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019.
71. Prabhu S, Armes JE, Bell D, Justo R, Venugopal P, Karl T, Alphonso N. Histologic Evaluation of Explanted Tissue-Engineered Bovine Pericardium (CardioCel). *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;29(3):356-63.
72. Nordmeyer S, Kretschmar J, Murin P, Cho M-Y, Foth R, Schlichting U, Berger F, Ovroutski S, Photiadis J, Sigler M. ADAPT-treated pericardium for aortic valve reconstruction in congenital heart disease: histological analysis of a series of human explants. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2019.
73. Allen BS, El-Zein C, Cuneo B, Cava JP, Barth MJ, Ilbawi MN. Pericardial tissue valves and Gore-Tex conduits as an alternative for right ventricular outflow tract replacement in children. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(3):771-7.
74. Quintessenza JA, Jacobs JP, Chai PJ, Morell VO, Lindberg H. Polytetrafluoroethylene bicuspid pulmonary valve implantation: experience with 126 patients. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2010;1(1):20-7.
75. Vaideeswar P, Mishra P, Nimbalkar M. Infective endocarditis of the Dacron patch-a report of 13 cases at autopsy. *Cardiovasc Pathol*. 2011;20(5):e169-75.
76. Maizato MJ, Higa OZ, Mathor MB, Camillo MA, Spencer PJ, Pitombo RN, Zavaglia CA, Leirner AA. Glutaraldehyde-treated bovine pericardium: effects of lyophilization on cytotoxicity and residual aldehydes. *Artif Organs*. 2003;27(8):692-4.

77. d'Udekem Y, Siddiqui J, Seaman CS, Konstantinov IE, Galati JC, Cheung MM, Brizard CP. Long-term results of a strategy of aortic valve repair in the pediatric population. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(2):461-7; discussion 7-9.
78. Baird CW, Myers PO, Piekarski B, Borisuk M, Majeed A, Emani SM, Sanders SP, Nathan M, Del Nido PJ. Photo-oxidized bovine pericardium in congenital cardiac surgery: single-centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;24(2):240-4.
79. Ishigami S, Ohtsuki S, Eitoku T, Ousaka D, Kondo M, Kurita Y, Hirai K, Fukushima Y, Baba K, Goto T, Horio N, Kobayashi J, Kuroko Y, Kotani Y, Arai S, Iwasaki T, Sato S, Kasahara S, Sano S, Oh H. Intracoronary Cardiac Progenitor Cells in Single Ventricle Physiology: The PERSEUS (Cardiac Progenitor Cell Infusion to Treat Univentricular Heart Disease) Randomized Phase 2 Trial. *Circ Res.* 2017;120(7):1162-73.
80. Mantakaki A, Fakoya AOJ, Sharifpanah F. Recent advances and challenges on application of tissue engineering for treatment of congenital heart disease. *PeerJ.* 2018;6:e5805.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Daria Sumbadze, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Klinisches und hämodynamisches Outcome nach kardiochirurgischem Einsatz des Cardiocel®-Patches in der rechtsventrikulären Ausstrombahn bei Patient*innen mit angeborenem Herzfehler am Deutschen Herzzentrum Berlin / Clinical and hemodynamic Outcome of patients with surgical Cardiocel® patch implantation in the right ventricular outflow tract at the German Heart Center Berlin, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei den nachstehenden Personen bedanken, ohne deren Mithilfe ich diese Promotionsschrift nicht hätte beenden können.

Mein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater PD Dr. Johannes Nordmeyer für die professionelle Betreuung dieser Arbeit, die wertvollen Anregungen, der klare Sinn und die Ehrlichkeit. Vielen Dank!

Außerdem danke ich Prof. Dr. Stanislav Ovroutski, der mich initial mit dem Thema vertraut gemacht hat und den Kontakt zwischen mir und Dr. Nordmeyer hergestellt hat.

Danken möchte ich ebenfalls Frederike Zerbe, welche oftmals mit mir in dem kleinen Assistentenzimmer im Dach saß und immer ein offenes Ohr hatte.

Herrn Prof. Dr. med. Felix Berger, Direktor der Klinik für Angeborene Herzfehler/ Kinderkardiologie, danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und die Bereitstellung der Logistik zur Bearbeitung des Themas.

Meinem Vater Zurab Sumbadze danke ich zuletzt von ganzem Herzen für die Zeichnung der wunderbaren Abbildungen.