

Aus dem  
Deutschen Herzzentrum Berlin  
Klinik für Angeborene Herzfehler / Kinderkardiologie  
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Felix Berger

## **Habilitationsschrift**

### **Neue Aspekte der Therapie von kongenitalen Vitien: Evaluation von Verfahren zum chirurgischen und perkutanen Pulmonalklappenersatz**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Experimentelle Kardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Johannes Nordmeyer

Eingereicht: Mai 2011

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Brigitte Stiller

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Sven Dittrich

## Inhalt

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>3</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1 Chirurgischer Pulmonalklappenersatz	5
1.2 Katheterinterventioneller perkutaner Pulmonalklappenersatz	6
1.3 Zielsetzungen	8
<b>2. Eigene Arbeiten</b>	<b>9</b>
2.1 Quantitative Untersuchung der Klappenfunktion von Homograft-Konduits ein Jahr nach chirurgischer Insertion in Pulmonalklappenposition: Einfluss der Konduit-Geometrie in-situ. <u>Verweis auf:</u> <i>European Heart Journal</i> . 2009; 30(17):2147-54	9
2.2 Stentbrüche nach perkutanem Pulmonalklappenersatz. <u>Verweis auf:</u> <i>Circulation</i> . 2007; 115(11):1392-7	18
2.3 Wiederholter perkutaner Pulmonalklappenersatz zur Therapie des frühen Implantatversagens. <u>Verweis auf:</u> <i>European Heart Journal</i> . 2008; 29(6):810-5	25
2.4 „Pre-Stenting“ mit einem nicht-klappentragenden Stent vor perkutanem Pulmonalklappenersatz: akute und Ein-Jahres-Ergebnisse. <u>Verweis auf:</u> <i>Heart</i> . 2011; 97(2):118-23	32
2.5 Perkutaner Pulmonalklappenersatz ermöglicht eine neue Perspektive auf die Ross-Operation. <u>Verweis auf:</u> <i>The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i> . 2009; 138(1):84-88	39
<b>3. Diskussion</b>	<b>45</b>
3.1 Chirurgischer Pulmonalklappenersatz	45
3.2 Katheterinterventioneller perkutaner Pulmonalklappenersatz	46
<b>4. Zusammenfassung</b>	<b>52</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>54</b>
<b>Danksagungen</b>	<b>61</b>
<b>Erklärung</b>	<b>62</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>
CT	Computertomografie
MRT	Magnetresonanztomografie
MVO <sub>2</sub>	maximale Sauerstoffaufnahme
OR	Odds Ratio
PA	Pulmonalarterie(n) / pulmonalarteriell
PRF	pulmonale Regurgitationsfraktion
RV	rechter Ventrikel / rechtsventrikulär
RVEDVi	körperoberflächenbezogenes enddiastolisches rechtsventrikuläres Volumen
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
V <sub>max</sub>	maximale Geschwindigkeit

## 1. Einleitung

In westlichen Industrienationen kommen etwa 0,8 % aller lebendgeborenen Kinder mit einem kongenitalen Vitium zur Welt<sup>1, 2</sup>. Heutzutage überleben etwa 90 % dieser Patienten bis ins Erwachsenenalter, je nach Schweregrad des Vitiums zwischen 56 und 98 %<sup>3</sup>. Das „Euro Heart Survey“ zeigte in einer Gruppe von 4.110 jungen Erwachsenen mit kongenitalen Vitien (medianes Alter: 27,9 Jahre) eine 2,8 %ige Gesamtmortalität innerhalb einer fünfjährigen Nachbeobachtungszeit, je nach Schweregrad des Vitiums zwischen 0,7 und 12,6 %<sup>4</sup>. Neben diesem Befund zeigte sich auch eine bedeutsame Morbidität in der untersuchten Patientengruppe<sup>4</sup>. In der klinischen Praxis spielen dabei kardiochirurgische Folgeeingriffe, die auch viele Jahre nach der chirurgischen Primärkorrektur im Säuglings-/Kindesalter durchgeführt werden müssen, eine bedeutsame Rolle.

Einen hohen Bedarf an chirurgischen Folgeeingriffen haben Patienten, deren kongenitales Vitium oder dessen Korrektur den rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) und die Pulmonalklappe betreffen, wie zum Beispiel Patienten mit einer Fallot'schen Tetralogie. Ursachen hierfür sind eine begrenzte Beständigkeit der zuvor verwendeten Materialien zum Pulmonalklappenersatz sowie Restdefekte. Viele dieser Patienten haben sich im Alter von etwa 20 Lebensjahren schon 2-3 kardiochirurgischen Eingriffen unterziehen müssen und erfüllen oftmals bereits erneut klinische Kriterien zum Pulmonalklappenersatz<sup>5-8</sup>. Ansatzpunkte zur Reduktion der Morbidität in dieser Patientengruppe wären eine Verringerung der Anzahl der notwendigen Folgeeingriffe durch verbesserte Langzeitergebnisse und eine Verringerung der Invasivität der Folgeeingriffe durch schonendere Therapieverfahren.

In der vorliegenden Habilitationsschrift werden neue Aspekte zum Pulmonalklappenersatz bei Patienten mit korrigierten kongenitalen Vitien beleuchtet. Neben Untersuchungen zum chirurgischen Pulmonalklappenersatz werden insbesondere Untersuchungen zu einem innovativen, katheter-interventionellen Verfahren zum perkutanen Pulmonalklappenersatz vorgestellt.

## 1.1 Chirurgischer Pulmonalklappenersatz

Die häufigste Indikation zum chirurgischen Pulmonalklappenersatz wird bei einer signifikanten Pulmonalklappeninsuffizienz gestellt<sup>9</sup>, um nachteilige Langzeitfolgen wie Rechtsherzinsuffizienz, Arrhythmien und Tod zu vermeiden<sup>10, 11</sup>. Häufig wird das körperoberflächenbezogene, enddiastolische rechtsventrikuläre Volumen (RVEDVi) als Indikationskriterium zum Pulmonalklappenersatz herangezogen. Werte des RVEDVi von  $>150-160$  ml/m<sup>2</sup> gelten als signifikante Dilatation des rechten Ventrikels (RV)<sup>12-14</sup>. Der optimale Korrekturzeitpunkt und die Ausarbeitung der quantitativen Kriterien zum Pulmonalklappenersatz sind aber noch Gegenstand einer wissenschaftlichen Debatte<sup>12-16</sup>. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) betont in ihren Leitlinien von 2010 die Bedeutung von patientenspezifischen, longitudinalen Untersuchungen, um die Indikation zum Pulmonalklappenersatz zu stellen<sup>9</sup>. Die ESC empfiehlt den Pulmonalklappenersatz bei allen symptomatischen Patienten (Evidenzgrad I/C)<sup>9</sup>; bei asymptomatischen Patienten muss mindestens ein progressiver Befund bezüglich der RV-Dilatation, der RV-Insuffizienz, der Trikuspidalklappeninsuffizienz, der abnehmenden kardiopulmonalen Belastbarkeit oder aber eine signifikante Arrhythmiebelastung vorliegen (Evidenzgrad IIa/C)<sup>9</sup>. Im Falle einer Pulmonalklappen-/RVOT-Stenose kommen noch zusätzliche Kriterien bezüglich des Doppler-echokardiografischen systolischen RV-Spitzendruckes hinzu:  $>60$  mmHg bei symptomatischen (Evidenzgrad I/C) und  $>80$  mmHg bei asymptomatischen Patienten (Evidenzgrad IIa/C)<sup>9</sup>.

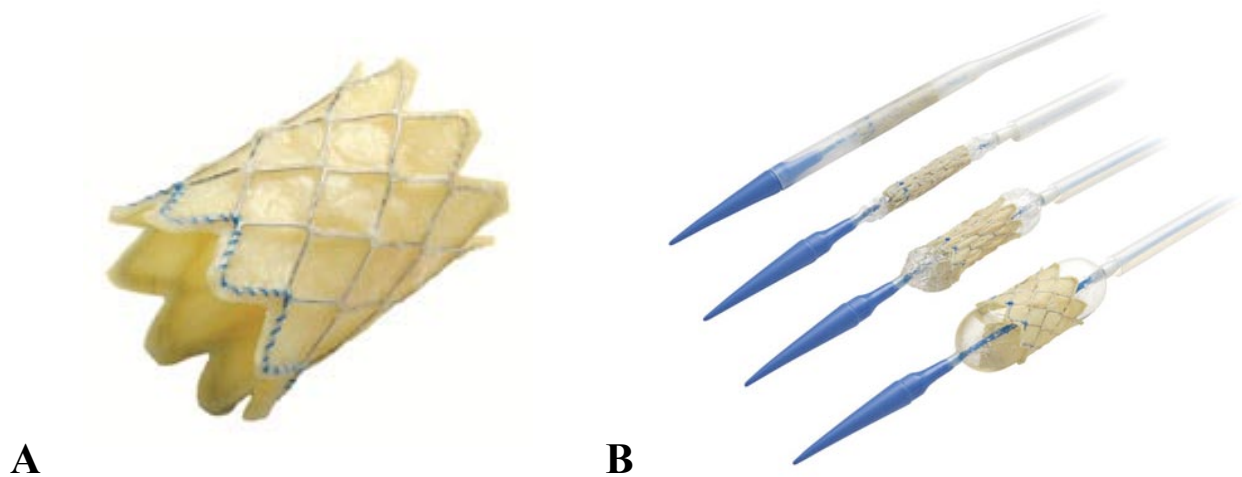
Die aktuell am häufigsten chirurgisch inserierten RVOT-Konduits zum Pulmonalklappenersatz sind Homografts und Heterografts, Bio-Prothesen werden hingegen seltener verwendet<sup>17-21</sup>. Da bisher keine prospektiv vergleichenden Studien vorliegen, ist unbekannt, welcher dieser RVOT-Konduits die beste Klappenfunktion erzielt und somit den angestrebten klinischen Nutzen am effektivsten erzielen kann. Bei den derzeit verwendeten RVOT-Konduits muss weiterhin mit Klappenabnutzung und einer begrenzten Beständigkeit von etwa 10-15 Jahren gerechnet werden<sup>9</sup>. Bisherige Studien zur Beständigkeit von RVOT-Konduits waren zumeist retrospektiv und beschäftigten sich mit der Freiheit von Reintervention sowie möglichen Einflussfaktoren wie Konduitgröße oder dem Alter bei Konduit-Insertion<sup>17-20, 22-25</sup>. Die tatsächliche Klappenfunktion der unterschiedlichen RVOT-Konduits war hingegen Gegenstand von nur einzelnen Studien<sup>20</sup>. Oosterhof *et al.* zeigten in einer retrospektiven Studie mittels semiquantitativer Echokardiografie, dass in deren Studienpopulation nach 10 Jahren etwa 25 % aller eingesetzten Homograft RVOT-Konduits eine signifikante Pulmonalklappeninsuffizienz aufwiesen<sup>20</sup>.

## 1.2 Katheterinterventioneller perkutaner Pulmonalklappenersatz

Zur Verlängerung der Beständigkeit von chirurgisch inserierten RVOT-Konduits wurde in den 1990er Jahren die katheterinterventionelle Behandlung von Konduit-Stenosen durch Stentimplantation möglich<sup>26-29</sup>. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Stentimplantation zu einer signifikanten Reduktion der Druckgradienten über den RVOT-Konduits führte<sup>26-29</sup>. Allerdings wurde mit dieser Therapiestrategie eine erhebliche Pulmonalklappeninsuffizienz induziert, da die eingesetzten Stents keine Klappenfunktion aufwiesen. Dieses Problem wurde im Jahr 2000 durch ein innovatives Verfahren behoben. Bonhoeffer *et al.* gelang erstmalig ein katheterinterventioneller, perkutaner Pulmonalklappenersatz bei einem Patienten mit degeneriertem RVOT-Konduit und kombinierter Pulmonalklappenstenose und -insuffizienz<sup>30</sup>. Mit diesem Verfahren wurde sowohl der Druckgradient über den RVOT-Konduit signifikant reduziert als auch eine vollständige Beseitigung der Pulmonalklappeninsuffizienz erzielt<sup>30</sup>. Somit wurde eine verbesserte katheterinterventionelle Methode zur Verlängerung der Beständigkeit von chirurgisch inserierten RVOT-Konduits und darüberhinaus eine schonendere Therapie-Alternative zum wiederholten chirurgischen Pulmonalklappenersatz etabliert.

Die klinischen Kriterien zum katheterinterventionellen perkutanen Pulmonalklappenersatz wurden den Kriterien zum chirurgischen Pulmonalklappenersatz angelehnt<sup>5-7, 9, 31, 32</sup>. Praktisch werden aber im Unterschied zum chirurgischen Pulmonalklappenersatz mit diesem Verfahren vorwiegend Patienten mit einer Pulmonalklappen-/RVOT-Stenose oder einer kombinierten RVOT-Läsion behandelt<sup>5</sup>. Zusätzlich gibt es anatomische Kriterien, deren Erfüllung zur sicheren Anwendung des perkutanen Pulmonalklappenersatzes mit der beschriebenen Technologie notwendig sind<sup>5, 7, 9, 31, 32</sup>. Derzeit wird dieses Verfahren nur in vorbestehenden RVOT-Konduits mit luminalen Diametern von 16 bis 22 mm empfohlen<sup>5, 7, 9, 33</sup>. Das Material zum katheterinterventionellen perkutanen Pulmonalklappenersatz besteht aus einem Ballon-expandierbaren Cheatham-Platinum™ Stent (NuMED), in welchen eine bovine Jugularvenen-Klappe eingenäht ist<sup>30, 31</sup>. Seit Oktober 2006 ist dieser klappentragende Stent durch eine CE-Kennzeichnung als Medizinprodukt zugelassen (Melody® Transkatheter-Herzklappe, Medtronic GmbH; siehe Abbildung A). Zur Implantation dieses klappentragenden Stents wurde ein spezielles Einführsystem mit 22 French äußerem Durchmesser entwickelt (Ensemble® - Einführsystem, Medtronic GmbH; siehe Abbildung B). Durch diese Größenverhältnisse ergeben sich Limitationen bezüglich der Anwendbarkeit dieser Technologie bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 20 kg<sup>5, 6</sup>. Zumeist werden die Vena femoralis und in selteneren Fällen die Vena jugularis als Zugangsgefäße für das Einführsystem verwendet<sup>30, 31</sup>.

Zwei ineinander geschachtelte, verschieden große Ballons werden nacheinander aufgeblasen, wodurch ein akzidentelles Abgleiten des Stents vom Expansionsballon vermieden werden soll. Es stehen Einführsysteme für drei maximale Expansionsdiameter zur Verfügung (18, 20 und 22 mm), womit der klappentragende Stent in unterschiedlich großen RVOT-Konduits sicher verankert werden kann. Mehrere klinische Studien konnten die prozedurale Sicherheit und Wirksamkeit des perkutanen Pulmonalklappenersatzes nachweisen<sup>5-7, 31, 32</sup>.



#### Abbildungen\*

Material zum katheterinterventionellen, perkutanen Pulmonalklappenersatz:

A: Melody® Transkatheter-Herzklappe, Medtronic GmbH

B: Ensemble® - Einführsystem, Medtronic GmbH

\*© Medtronic GmbH

### 1.3 Zielsetzungen

Die Ziele der in der Habilitationsschrift vorgelegten wissenschaftlichen Arbeiten waren:

- Prospektive, quantitative Untersuchung der Klappenfunktion von Homograft-Konduits mittels Magnetresonanztomografie (MRT) ein Jahr nach deren chirurgischer Insertion in Pulmonalklappenposition. Weiterhin sollte eine detaillierte Analyse der Homograft-Geometrie in-situ durchgeführt werden.
- Analyse von Stentbrüchen nach perkutanem Pulmonalklappenersatz.
- Untersuchung des wiederholten perkutanen Pulmonalklappenersatzes als Therapie des frühen Implantatversagens.
- Analyse der Sicherheit und Wirksamkeit einer Modifikation der Implantationstechnik des perkutanen Pulmonalklappenersatzes: der vorherigen Implantation eines nicht-klappentragenden Stents vor dem eigentlichen perkutanen Pulmonalklappenersatz (= „Pre-Stenting“-Verfahren).
- Untersuchung, ob der perkutane Pulmonalklappenersatz auch bei Patienten nach sogenannter Ross-Operation, also einem nicht primär den RVOT betreffenden kongenitalem Vitium, eingesetzt werden kann.



## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1 Quantitative Untersuchung der Klappenfunktion von Homograft-Konduits ein Jahr nach chirurgischer Insertion in Pulmonalklappenposition: Einfluss der Konduit-Geometrie in-situ

**Johannes Nordmeyer, Victor Tsang, Régis Gaudin, Philipp Lurz, Alessandra Frigiola, Alexander Jones, Silvia Schievano, Carin van Doorn, Philipp Bonhoeffer and Andrew M. Taylor**

*European Heart Journal. 2009; 30(17):2147-549*

Die vorgestellte Studie untersuchte bei 60 Patienten (mittleres Alter:  $21 \pm 10$  Jahre) prospektiv die Klappenfunktion von Homograft-Konduits ein Jahr nach deren Insertion in Pulmonalklappenposition mittels hochauflösender kardialer Magnetresonanztomografie (MRT) und Echokardiografie. Ein Jahr nach Insertion in Pulmonalklappenposition wiesen bereits 17 % der eingesetzten Homograft-Konduits eine bedeutsame Klappeninsuffizienz mit einer pulmonalen Regurgitationsfraktion (PRF) von  $>20$  % auf. Bei keinem der untersuchten Homograft-Konduits lag zu diesem Zeitpunkt eine signifikante Stenose vor (mittlere echokardiografische  $V_{\max}$  über dem RVOT:  $1,9 \pm 0,5$  m/sec). Nun wurde mithilfe der MRT eine ausführliche geometrische Charakterisierung der RVOT Homograft-Konduits in-situ durchgeführt. In dieser Analyse zeigte sich, dass die Homograft-Konduits mit einer PRF  $>20$  % Hinweise auf eine veränderte Geometrie in-situ aufwiesen. So zeigten diese Konduits im Vergleich zu den Konduits mit guter Homograft-Klappenfunktion einen spitzwinkliger abgeknickten Verlauf, häufiger ein exzentrisches Flussprofil des pulmonalarteriellen (PA) Vorwärtsflusses und im Durchschnitt größere Durchmesser des RVOT unterhalb des eingesetzten Homograft-Konduits. Diese Daten wurden zusammen mit Informationen über die verwendeten chirurgischen Techniken und ‚intrinsic‘ Homograft-Eigenschaften, wie etwa der ABO-Kompatibilität, in ein statistisches Modell eingefügt, um den möglichen Einfluss dieser Faktoren auf das Auftreten einer signifikanten Klappeninsuffizienz der Homograft-Konduits zu untersuchen. In einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse blieben aber nur die drei bereits erwähnten geometrischen Faktoren als signifikante Faktoren übrig: ‚spitzwinklig abgeknickter Verlauf‘, ‚exzentrischer PA-Vorwärtsfluss‘ sowie ‚größerer Durchmesser des RVOT unterhalb des eingesetzten Homograft-Konduits‘.

Verweis auf Originalarbeit 1 (Seiten 10-17 der Habilitationsschrift):

**Quantitative assessment of homograft function 1 year after insertion into the pulmonary position: impact of in situ homograft geometry on valve competence**

**Johannes Nordmeyer, Victor Tsang, Régis Gaudin, Philipp Lurz, Alessandra Frigiola, Alexander Jones, Silvia Schievano, Carin van Doorn, Philipp Bonhoeffer and Andrew M. Taylor**

*European Heart Journal*. 2009; 30(17):2147-54

doi:10.1093/eurheartj/ehp204

(adaptiertes Material aus der Originalpublikation verwendet mit Genehmigung von Oxford University Press)

## 2.2 Stentbrüche nach perkutanem Pulmonalklappenersatz

**Johannes Nordmeyer, Sachin Khambadkone, Louise Coats, Silvia Schievano, Philipp Lurz, Giovanni Parenzan, Andrew M. Taylor, James E. Lock and Philipp Bonhoeffer**

*Circulation. 2007; 115(11):1392-7*

Bisherige katheterinterventionelle Behandlungen im RVOT beinhalteten die Implantation von nicht-klappentragenden Stents<sup>26-29, 34</sup>. Eine häufige Folgekomplikation in der Nachbeobachtungsphase war das Auftreten von Stentbrüchen<sup>28, 35</sup>. In der hier vorgelegten Studie wurde untersucht, ob eine ähnliche Komplikation bei der neuen, katheterinterventionellen Methode des perkutanen Pulmonalklappenersatzes auftreten könnte. In der vorgestellten Arbeit über 123 konsekutive Patienten ergab sich eine Inzidenz von 21,1 % Stentbrüchen nach perkutanem Pulmonalklappenersatz. Anhand des röntgenologischen Aspektes und der echokardiografisch ermittelten maximalen RVOT-Geschwindigkeit ( $V_{\max}$ ) wurde eine systematische Klassifizierung der Stentbrüche vorgenommen: Typ I entsprach Stentbrüchen ohne Kompromittierung der Stentintegrität, Typ II entsprach Stentbrüchen mit einem erhöhten Druckgradienten über dem RVOT und Typ III entsprach einem desintegrierten Stent mit der Gefahr einer möglichen Embolisation von Stentbestandteilen. Anhand dieser Klassifizierung wurden folgende Empfehlungen ausgesprochen: Bei Typ I-Stentbrüchen erfolgen regelmäßige Nachkontrollen, ab Typ II-Stentbrüchen ist eine Reintervention indiziert. Damit soll die RV-Druckbelastung reduziert werden und einer Aggravation der Stentbrüche bis hin zu Typ III (= Stent-Desintegration) vorgebeugt werden. Abschließend wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt, um die Patienten mit dem höchsten Risiko für eine Entwicklung von Stentbrüchen identifizieren zu können: Patienten ohne zirkumferentielle RVOT-Konduits, sowie Patienten mit wenigen oder nicht vorhandenen Kalzifizierungen des RVOT-Konduits und Patienten, bei denen sich eine signifikante Rückstellreaktion des Stents nach Deflation des Expansionsballons zeigte („Recoil“-Phänomen).

Verweis auf Originalarbeit 2 (Seiten 19-24 der Habilitationsschrift):

**Risk stratification, systematic classification, and anticipatory management strategies for stent fracture after percutaneous pulmonary valve implantation**

**Johannes Nordmeyer, Sachin Khambadkone, Louise Coats, Silvia Schievano, Philipp Lurz, Giovanni Parnizan, Andrew M. Taylor, James E. Lock and Philipp Bonhoeffer**

*Circulation*. 2007; 115(11):1392-7

doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.674259

(adaptiertes Material aus der Originalpublikation verwendet mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health)

### 2.3 Wiederholter perkutaner Pulmonalklappenersatz zur Therapie des frühen Implantatversagens

**Johannes Nordmeyer, Louise Coats, Philipp Lurz, Twin-Yen Lee, Graham Derrick, Philipp Rees, Seamus Cullen, Andrew M. Taylor, Sachin Khambadkone and Philipp Bonhoeffer**

*European Heart Journal. 2008; 29(6):810-5*

In dieser Studie zeigte sich bei 20 Patienten nach perkutanem Pulmonalklappenersatz ein frühes Implantatversagen, welches ausschließlich mit einer RVOT-Stenose assoziiert war. Die häufigste Ursache des frühen Implantatversagens war das Vorliegen von Typ II- Stentbrüchen. Als Therapie wurde bei den Patienten 15,9±2,9 Monate nach initialem perkutanen Pulmonalklappenersatz ein wiederholter perkutaner Pulmonalklappenersatz durchgeführt (alternative Bezeichnung: ‚Klappe-in-Klappe‘ Verfahren). Diese Therapie konnte bei allen Patienten ohne das Auftreten von prozeduralen Komplikationen durchgeführt werden. Die benötigte Zeit für den wiederholten Eingriff war vergleichbar mit der benötigten Zeit für die initiale Intervention. Im Durchschnitt konnte der RVOT-Druckgradient und in der Folge auch der RV-Spitzendruck signifikant gesenkt werden (RVOT-Druckgradient: 46,1±3,9 auf 18,1±2,4 mmHg,  $p<0,001$ ; RV-Spitzendruck: 70,9±4,8 auf 46,1±2,6 mmHg,  $p<0,001$ ). Allerdings gelang dies nicht bei einem adoleszenten Patienten, der nach einem zwischenzeitlich aufgetretenen Wachstumsschub einen nun nicht mehr ausreichenden RVOT-Konduit Durchmesser aufwies (‚Patienten-Prothesen-Mismatch‘). Nach wiederholtem perkutanen Pulmonalklappenersatz verbesserte sich die objektiv ermittelte kardiopulmonale Belastbarkeit der Patienten (maximale Sauerstoffaufnahme  $MVO_2$ : 26,4±1,6 auf 29,3±1,9 ml/kg/min,  $p<0,05$ ). Im Laufe einer mittleren Nachbeobachtungsperiode von etwa einem Jahr mussten sich vier Patienten einer erneuten Reintervention unterziehen, davon zwei einem wiederholten perkutanen Pulmonalklappenersatz bei erneuten Typ II-Stentbrüchen und zwei einer kardiochirurgischen Klappenexplantation (residuelle RVOT-Stenose bei externer Kompression durch das Sternum,  $n=1$ ; Endokarditis,  $n=1$ ). Bei den übrigen Patienten mit einem guten akuten hämodynamischem Ergebnis zeigte sich auch in den Nachuntersuchungen ein anhaltend gutes Ergebnis nach wiederholtem perkutanem Pulmonalklappenersatz.

Verweis auf Originalarbeit 3 (Seiten 26-31 der Habilitationsschrift):

**Percutaneous pulmonary valve-in-valve implantation:  
a successful treatment concept for early device failure**

**Johannes Nordmeyer, Louise Coats, Philipp Lurz, Twin-Yen Lee, Graham Derrick,  
Philipp Rees, Seamus Cullen, Andrew M. Taylor, Sachin Khambadkone and  
Philipp Bonhoeffer**

*European Heart Journal*. 2008; 29(6):810-5

doi:10.1093/eurheartj/ehn073

(adaptiertes Material aus der Originalpublikation verwendet mit Genehmigung von  
Oxford University Press)

## 2.4 „Pre-Stenting“ mit einem nicht-klappentragenden Stent vor perkutanem Pulmonalklappenersatz: akute und Ein-Jahres-Ergebnisse

Johannes Nordmeyer, Philipp Lurz, Sachin Khambadkone, Silvia Schievano, Alexander Jones, Doff B. McElhinney, Andrew M. Taylor and Philipp Bonhoeffer

*Heart.* 2011; 97(2):118-23

Eine technische Variante bei der Durchführung des perkutanen Pulmonalklappenersatzes besteht in der vorherigen Implantation eines nicht-klappentragenden Stents vor dem eigentlichen perkutanen Pulmonalklappenersatz, dem sogenannten „Pre-Stenting“-Verfahren. In dieser Studie über 108 konsekutiv behandelte Patienten wurden 54 Patienten nur mit dem klappentragenden Stent (= Gruppe 1), sowie 54 mit der Kombination aus „Pre-Stenting“ und perkutanem Pulmonalklappenersatz (= Gruppe 2) behandelt. Die Einteilung der Gruppen erfolgte nicht-randomisiert. Patienten in Gruppe 2 hatten im Durchschnitt einen höheren RVOT-Druckgradienten als die Patienten in Gruppe 1 ( $39 \pm 21$  versus  $29 \pm 17$  mmHg,  $p=0,02$ ). Weiterhin wurden nur in Gruppe 2 auch Patienten ohne vorhandenen RVOT-Konduit behandelt; Patienten in Gruppe 2 zeigten weniger Kalzifizierungen in den RVOT-Konduits als Patienten in Gruppe 1. Sowohl die Eingriffsdauer als auch die benötigten Fluoroskopiezeiten waren in der Gruppe 2 länger als bei Gruppe 1 ( $110 \pm 43$  versus  $96 \pm 37$  min,  $p=0,08$ ;  $31 \pm 20$  versus  $22 \pm 16$  min,  $p=0,002$ ). Im Bezug auf das Auftreten von prozeduralen Komplikationen unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant. Auch die unmittelbaren hämodynamischen Ergebnisse waren vergleichbar zwischen beiden Gruppen; beide Therapieformen führten zu einer signifikanten Reduktion der RVOT-Druckgradienten auf 12 respektive 13 mmHg und einer signifikanten Reduktion der pulmonalen Regurgitationsfraktion (PRF) auf 2 respektive 3 %. Ein Jahr nach der Intervention zeigte sich jedoch bei Patienten mit zuvor moderater oder schwerer RVOT-Stenose ein Vorteil des „Pre-Stenting“-Verfahrens in Bezug auf die maximale echokardiografische RVOT-Geschwindigkeit ( $V_{\max}$ ), die dort tendenziell niedriger ausfiel als bei Patienten der Gruppe 1 ( $p=0,01$  und  $p=0,045$ ). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in der Inzidenz von Stentbrüchen innerhalb der einjährigen Nachbeobachtungsperiode (31 versus 18 %,  $p=0,16$ ). Allerdings zeigte sich in einer multivariaten Regressionsanalyse, dass „Pre-Stenting“ mit einer Odds-Ratio von  $<1$  bezüglich des Auftretens von Stentbrüchen assoziiert war (OR 0,35, 95 % Konfidenzintervall 0,14 bis 0,87,  $p=0,024$ ), was einem geringeren Risiko entspricht. Das Auftreten von Tod, Klappenexplantation oder wiederholtem perkutanen Pulmonalklappenersatz während des Untersuchungszeitraums unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Verweis auf Originalarbeit 4 (Seiten 33-38 der Habilitationsschrift):

**Pre-stenting with a Bare Metal Stent before Percutaneous Pulmonary Valve Implantation: Acute and One-Year Outcomes**

**Johannes Nordmeyer, Philipp Lurz, Sachin Khambadkone, Silvia Schievano, Alexander Jones, Doff B. McElhinney, Andrew M. Taylor and Philipp Bonhoeffer**

***Heart.* 2011; 97(2):118-23**

doi:10.1136/hrt.2010.198382

(adaptiertes Material aus der Originalpublikation verwendet mit Genehmigung der BMJ Publishing Group Ltd.)



## 2.5 Perkutaner Pulmonalklappenersatz ermöglicht eine neue Perspektive auf die Ross-Operation

**Johannes Nordmeyer, Philipp Lurz, Victor T. Tsang, Louise Coats, Fiona Walker, Andrew M. Taylor, Sachin Khambadkone, Marc R. de Leval and Philipp Bonhoeffer**

*The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2009; 138(1):84-88*

Die Ross-Operation ist eine chirurgische Therapiemöglichkeit bei der Behandlung von Aortenklappenerkrankungen<sup>36</sup>. Bei dieser Operation wird die körpereigene Pulmonalklappe als ‚Autograft‘ in die Aortenklappenposition transloziert und ein Ersatz-Konduit (zumeist Homograft oder Heterograft) in den RVOT eingesetzt<sup>36-39</sup>. Der klinische Vorteil dieser Methode gegenüber dem Aortenklappenersatz mit einer Bio-Prothese oder einer mechanischer Aortenklappe ist, dass die Autograft-Aortenklappe das Potenzial besitzt, mitzuwachsen<sup>40</sup>; weiterhin ist keine Antikoagulation mit den assoziierten Risiken notwendig<sup>41</sup>. Daher wird diese Operation häufig bei pädiatrischen und adoleszenten Patienten angewendet<sup>42</sup>. Mehrere Studien demonstrierten eine befriedigende Funktion der Autograft-Aortenklappe in unterschiedlichen Patientengruppen<sup>37, 41-45</sup>. Ein Nachteil der Ross-Operation ist aber, dass die Beständigkeit der eingesetzten RVOT-Konduits begrenzt ist und dort Reinterventionen notwendig werden<sup>42, 46, 47</sup>.

Hier wurden 12 Patienten (mittleres Alter: 28±5 Jahre) etwa 11 Jahre nach einer Ross-Operation mit einem perkutanen Pulmonalklappenersatz behandelt; davon zeigten 6 Patienten (50 %) eine signifikante Stenose, 4 Patienten (33 %) eine signifikante Insuffizienz und 2 Patienten (17 %) eine Kombination der beiden Läsionen in ihren RVOT-Konduits. Der perkutane Pulmonalklappenersatz war bei allen 12 Patienten möglich und es traten keine prozeduralen Komplikationen auf. Mithilfe des perkutanen Pulmonalklappenersatzes konnten sowohl der RVOT-Druckgradient als auch die pulmonale Regurgitationsfraktion (PRF) signifikant reduziert werden (RVOT-Druckgradient: 34±6 auf 14±3 mmHg, p<0,01; PRF: 20±6 auf 2±1 %, p<0,05). Darüberhinaus konnte der RVEDVi signifikant reduziert werden (91±13 auf 78±12 ml/m<sup>2</sup>, p<0,01). Klinisch profitierten die Patienten von einer Verbesserung der objektiven kardiopulmonalen Belastbarkeit (maximale Sauerstoffaufnahme MVO<sub>2</sub>: 25,4±2,3 auf 30,8±3,0 ml/kg/min, p<0,01). Während einer mittleren Nachbeobachtungsperiode von 18,8±4,6 Monaten erhielten 2 Patienten einen wiederholten perkutanen Pulmonalklappenersatz aufgrund von Typ II-Stentbrüchen; einer der beiden Patienten entwickelte zusätzlich eine Endokarditis und musste sich im weiteren Verlauf einer kardiochirurgischen Klappenexplantation unterziehen.

Verweis auf Originalarbeit 5 (Seiten 40-44 der Habilitationsschrift):

**Effective trans-catheter valvulation of pulmonary homograft failure –  
a new perspective to the Ross operation**

**Johannes Nordmeyer, Philipp Lurz, Victor T. Tsang, Louise Coats, Fiona Walker,  
Andrew M. Taylor, Sachin Khambadkone, Marc R. de Leval and Philipp Bonhoeffer**

*The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009; 138(1):84-88

doi:10.1016/j.jtcvs.2008.08.072

(adaptiertes Material aus der Originalpublikation verwendet mit Genehmigung von  
Elsevier)

### 3. Diskussion

#### 3.1 Chirurgischer Pulmonalklappenersatz

In einer prospektiven Studie wurde mittels Magnetresonanztomografie (MRT) gezeigt, dass bei einem Sechstel der untersuchten Patienten mit Homograft-Konduits eine bedeutsame Klappeninsuffizienz (definiert als eine pulmonale Regurgitationsfraktion  $>20\%$ ) bereits ein Jahr nach chirurgischer Insertion in Pulmonalklappenposition vorhanden war<sup>21</sup>. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Veränderungen in der in-situ Homograft-Geometrie mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer bedeutsamen Klappeninsuffizienz verbunden waren<sup>21</sup>. Diese Ergebnisse implizieren, dass mechanische Faktoren erhebliche Auswirkungen auf die Klappenfunktion von Homograft-Konduits haben. Es könnte daher möglich sein, durch Veränderungen der chirurgischen Technik oder die Auswahl von anderen RVOT-Konduits die chirurgischen Ergebnisse zu verbessern.

Die Suche nach dem ‚optimalen‘ RVOT-Konduit bleibt eine Herausforderung in der kardiochirurgischen Therapie von kongenitalen Vitien. Derzeit verfügt man mit den Homograft-Konduits über die längste ( $>40$  Jahre) und umfassendste klinische Erfahrung. Die Insertion von Homografts zeigt eine hohe prozedurale Sicherheit mit niedriger Mortalität<sup>22,23</sup>. Die dokumentierte ‚Freiheit von Reintervention‘ der Homograft-Konduits variiert zwischen 61 und 90 % innerhalb von 5 Jahren. Studien mit anderen RVOT-Konduits (z.B. Contegra™) haben diesbezüglich keine besseren Ergebnisse im Vergleich zu den Homograft-Konduits gezeigt<sup>18,19</sup>. Allerdings muss erneut darauf hingewiesen werden, dass bisher keine prospektiv vergleichenden Studien vorliegen

Die Prävalenz der signifikanten Klappeninsuffizienz von Homograft-Konduits könnte in den vergangenen Serien unterschätzt worden sein<sup>11</sup>. Die meisten Studien waren retrospektiv und verfügten nicht über ein standardisiertes Nachbeobachtungs-Protokoll. Weiterhin wurde in diesen Studien nur die Echokardiografie als Bildgebungsverfahren verwendet<sup>20, 22, 23, 48</sup>. Während die Echokardiografie die Klappenfunktion semi-quantitativ beurteilt, stellt die MRT eine quantitative Technik zur Beurteilung der Klappenfunktion dar<sup>49</sup>. Darüberhinaus besteht bei der MRT die Möglichkeit, die Homograft-Geometrie in-situ zu betrachten und somit neue Einblicke in die postoperative RVOT-Morphologie zu erhalten.

Die beschriebenen Ergebnisse legen nahe, dass mechanische Faktoren einen wichtigen Einfluss auf die Entstehung der frühen Homograft-Klappeninsuffizienz haben könnten, da in einer multivariaten Regressionsanalyse nur die Faktoren ‚spitzwinklig abgeknickter Verlauf‘, ‚exzentrischer PA-Vorwärtsfluss‘ und ‚größerer Durchmesser des RVOT unterhalb des eingesetzten Homograft-

Konduits übrig blieben. In früheren Studien wurde bereits auf die Möglichkeit eines abgeknickten Homograft-Verlaufes mithilfe einer Röntgen-Angiografie hingewiesen<sup>48</sup> und in einer anderen Studie wurde spekuliert, dass mechanische Faktoren die Beständigkeit der Homograft-Konduits beeinflussen könnte<sup>23</sup>. Dennoch konnte in der vorgelegten Studie erstmals die Geometrie von Homograft-Konduits in-situ beschrieben und eine Verknüpfung zwischen diesen Parametern und der Klappenfunktion von Homograft-Konduits hergestellt werden<sup>21</sup>.

Es ist eine technische Herausforderung bei der Insertion von Homograft-Konduits in den RVOT, die proximale Anastomose nicht zu verzerren, vor allem nach einer zuvor durchgeführten RV-Aneurysmektomie<sup>50</sup>. Diese Herausforderung wird durch die große Heterogenität der vorbestehenden RVOT-Morphologien vergrößert<sup>51</sup>. Daher muss die chirurgische Strategie bei jedem Patienten individuell angepasst werden. Als Möglichkeit zur Verstärkung der Homograft-Konduits wurde die Unterstützung mit einem starren Ring vorgeschlagen, um die Koaptation der Klappen-segel zu verbessern<sup>48</sup>. Dieses Konzept wurde der Funktionsweise von Bio-Prothesen entlehnt, wo ein starrer annulärer Ring die Segelkoaptation unterstützt. Derzeit liegen aber nur begrenzte Daten über die Verwendung von Bio-Prothesen als RVOT-Konduits vor<sup>18, 52</sup>. Weitere Studien sind erforderlich, um für jeden Patienten den ‚passgenauen‘ RVOT-Konduit zu identifizieren.

## **3.2 Katheterinterventioneller perkutaner Pulmonalklappenersatz**

### **3.2.1 Stentbrüche nach perkutanem Pulmonalklappenersatz**

Bonhoeffer *et al.* etablierten im Jahr 2000 eine neue Methode zum katheterinterventionellen Pulmonalklappenersatz mit einem Ballon-expandierbaren Cheatham-Platinum™ Stent (NuMED), in welchen eine bovine Jugularvenen-Klappe eingenäht wurde<sup>30, 31, 53</sup>. In der vorgelegten Studie zeigte sich in einer Gruppe von 123 mit diesem Verfahren behandelten Patienten eine Inzidenz von 21,1 % an Stentbrüchen, die vor allem innerhalb des ersten Jahres nach perkutanem Pulmonalklappenersatz auftraten<sup>54</sup>. Stentbrüche konnten als die häufigste frühe Komplikation nach perkutanem Pulmonalklappenersatz identifiziert werden.

Es besteht eine langjährige Erfahrung mit der katheterinterventionellen Behandlung von Stenosen in RVOT-Konduits mit nicht-klappentragenden Stents<sup>26-29</sup>. Eine häufige Folgekomplikation dieser Therapie ist das Auftreten von Stentbrüchen<sup>28, 35</sup>. Peng *et al.* berichteten über eine Inzidenz von 43 % an Stentbrüchen in ihrer Patientengruppe, in welcher vor allem Ballon-expandierbare Stents aus Edelstahl verwendet wurden<sup>35</sup>. Fast 90 % dieser gebrochenen Stents zeigte eine enge Lagebeziehung zum Sternum, weshalb dieser Umstand als Risikofaktor für die Entstehung von Stentbrüchen identifiziert wurde<sup>35</sup>. Weiterhin spekulierten Peng *et al.*, dass die Rate an Stentbrüchen

sogar noch höher sein könnte, da geringgradig ausgeprägte Stentbrüche keine Symptome verursachen und in diesem Fall auch die Detektierbarkeit von Stentbrüchen in einem Standard-Röntgenbild limitiert sei<sup>35</sup>.

Der beim perkutanen Pulmonalklappenersatz eingesetzte Cheatham-Platinum™ Stent wurde für unterschiedliche Anwendungen bei der Therapie von kongenitalen Vitien konzipiert. Vorteile dieses Stents aus Platin-Iridium-Draht sind, dass er sich sehr gut auf die Expansionsballons falten lässt, nur eine beschränkte Verkürzung während der Expansion zeigt und sich in verschiedenen Größen verwenden lässt<sup>55-57</sup>. Weiterhin weist der im Cheatham-Platinum™ Stent verwendete Platin-Iridium-Draht eine höhere Röntgendichte als Edelstahl-Draht auf (21,55 g/cm<sup>3</sup> gegenüber 7,95 g/cm<sup>3</sup>)<sup>58</sup>. In der vorgelegten Studie zeigte sich eine hohe Übereinstimmung in der Detektierbarkeit von Stentbrüchen zwischen einem Standard-Röntgenbild und der Fluoroskopie, die bei 13 Patienten durchgeführt wurde<sup>54</sup>. Diese Daten legen nahe, dass die Anfertigung eines Thorax-Röntgenbildes zum Ausschluss von Stentbrüchen nach perkutanem Pulmonalklappenersatz im Regelfall genügt<sup>54</sup>. Allerdings besteht ein Vorteil der Fluoroskopie darin, die Integrität des Stents zusätzlich an einem bewegten Bild beurteilen zu können.

Falls Stentbrüche auftreten, können sie anhand des röntgenologischen Aspektes und der echokardiografisch ermittelten maximalen RVOT-Geschwindigkeit ( $V_{\max}$ ) klassifiziert werden<sup>54</sup>. Die meisten Stentbrüche in der beschriebenen Patientengruppe gehörten zum Typ I, bei welchem regelmäßige klinische Nachkontrollen ausreichen. Ab dem Auftreten von Typ II hingegen besteht eine Indikation zur Reintervention; daher führen Stentbrüche des Typs II zu einer signifikanten Verringerung der ‚Freiheit von Reintervention‘ nach perkutanem Pulmonalklappenersatz. Eine Stent-Desintegration mit einer Embolisation von Stentbestandteilen (Typ III) trat bisher nur bei einem Patienten auf, der sich danach einer kardiochirurgischen Klappenexplantation unterziehen musste<sup>54</sup>.

Die klinische Bedeutung von Stentbrüchen rechtfertigt regelmäßige klinische Nachkontrollen mit Thorax-Röntgenbild und Echokardiografie, da auch eine Aggravation von Stentbrüchen auftreten kann, beispielsweise von Typ I zu Typ II<sup>54</sup>.

Es wurden drei Situationen identifiziert, in denen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Stentbrüchen nach perkutanem Pulmonalklappenersatz besteht: bei Patienten ohne zirkumferentielle RVOT-Konduits, bei Patienten mit wenigen oder nicht vorhandenen Kalzifizierungen des RVOT-Konduits und bei Patienten, bei denen sich eine signifikante Rückstellreaktion des Stents nach Deflation des Expansionsballons zeigte<sup>54</sup>. In allen drei Situationen könnte der Pulmonalklappenersatz einer hohen, zyklischen Druckbelastung ausgesetzt sein. Somit könnten eine schnellere

Materialermüdung und in der Folge Stentbrüche auftreten<sup>54</sup>. Eine substernale Lage der perkutanen Pulmonalklappe hatte keinen Einfluss auf das Risiko von Stentbrüchen, was sich von den Ergebnissen der nicht-klappentragenden Edelstahl-Stents unterscheidet<sup>35, 54</sup>. Die Durchführung einer Nachdilatation der perkutanen Pulmonalklappe mit einem Hochdruck-Ballon hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko von Stentbrüchen<sup>54</sup>. Dieser Befund ist bedeutsam, weil ein möglichst geringer Restgradient über dem RVOT erzielt werden sollte, um eine längere Beständigkeit des perkutanen Pulmonalklappenersatzes zu gewährleisten<sup>5</sup>.

### **3.2.2 Wiederholter perkutanter Pulmonalklappenersatz zur Therapie des frühen Implantatversagens**

Diese Studie zeigte auf, dass der wiederholte perkutane Pulmonalklappenersatz eine wirksame Therapie des frühen Implantatversagens darstellt<sup>59</sup>. Darüberhinaus beschrieb sie die erste klinische Anwendung eines ‚Klappe-in-Klappe‘-Verfahrens in dem sich schnell entwickelnden Feld des perkutanen Herzklappenersatzes<sup>59</sup>. In der Zwischenzeit wurden diesbezüglich auch andere perkutane Anwendungen publiziert, unter anderem der wiederholte perkutane Aortenklappenersatz<sup>60</sup>.

Hämodynamisch bestand das frühe Implantatversagen nach perkutanem Pulmonalklappenersatz fast ausschließlich im Auftreten einer RVOT-Stenose<sup>5, 59</sup>. Diese Stenose wurde vor allem durch stentbezogene Faktoren, zumeist durch Stentbrüche<sup>54</sup>, ausgelöst. Der in der Initialphase beschriebene ‚Hammock-Effekt‘ wurde zwischenzeitlich durch eine technische Modifikation beseitigt<sup>5, 59</sup>. Weiterhin kann eine RVOT-Stenose nach perkutanem Pulmonalklappenersatz durch patientenbezogene Faktoren ausgelöst werden, wie einer retrosternalen Lage des RVOT-Konduits, wodurch eine ausreichende Expansion des Klappenstents behindert wird<sup>59</sup>.

In dieser Studie stellte der wiederholte perkutane Pulmonalklappenersatz eine wirksame Therapie für stentbezogenes frühes Implantatversagen dar<sup>59</sup>. Interessanterweise zeigte sich nach wiederholtem perkutanem Pulmonalklappenersatz eine deutlich geringere RV-Druckbelastung und eine höhere Wahrscheinlichkeit der ‚Freiheit von Reintervention‘ verglichen mit den Ergebnissen des initialen perkutanen Pulmonalklappenersatzes<sup>59</sup>. Eine Ursache dafür könnte eine verstärkte Radialkraft des kombinierten Stent-Konstrukts sein, denn häufig wurden vor der Implantation der zweiten perkutanen Pulmonalklappe zusätzlich nicht-klappentragende Stents in den RVOT implantiert<sup>59</sup>. Hingegen scheint das patientenbezogene frühe Implantatversagen ungeeignet für den wiederholten perkutanen Pulmonalklappenersatz zu sein<sup>59</sup>. In diesen Fällen scheint eine kardiochirurgische Klappenexplantation und anschließende Insertion eines neuen RVOT-Konduits die geeignetere Therapieoption zu sein. Mit dieser Strategie könnten wieder die Bedingungen für einen *de-novo* perkutanen Pulmonalklappenersatz geschaffen werden.

Nach der bisherigen Erfahrung mit dem perkutanen Pulmonalklappenersatz zeigte sich in der Nachbeobachtungsphase eine gute Klappenfunktion<sup>5, 32</sup>. Der einzige Grund für das Auftreten einer bedeutsamen Klappeninsuffizienz in der Frühphase nach perkutanem Pulmonalklappenersatz war das Auftreten einer infektiösen Endokarditis<sup>5</sup>, welche leitliniengerecht antibiotisch und/oder kardiochirurgisch behandelt werden muss<sup>61</sup>. Im mittel- und langfristigen Verlauf muss aber von degenerativen Veränderungen der perkutanen Pulmonalklappe ausgegangen werden, wie sie üblicherweise bei biologischen Herzklappen auftreten<sup>22, 59</sup>. Wenn in diesem Kontext eine bedeutsame Klappeninsuffizienz auftreten sollte, könnte ein wiederholter perkutaner Pulmonalklappenersatz durchgeführt werden.

### **3.2.3 „Pre-Stenting“ mit einem nicht-klappentragenden Stent vor perkutaner Pulmonalklappenimplantation: akute und Ein-Jahres-Ergebnisse**

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob die vorherige Implantation eines nicht-klappentragenden Stents vor dem eigentlichen perkutanen Pulmonalklappenersatz (= „Pre-Stenting“-Verfahren) hämodynamische Vorteile hat und ob diese Strategie einen Einfluss auf das Auftreten von Stentbrüchen nach perkutanen Pulmonalklappenersatz hat. Weiterhin sollte die Sicherheit dieses veränderten Implantationsprotokolls analysiert werden.

Die akuten hämodynamischen Ergebnissen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In der seriell durchgeführten Echokardiografie zeigte sich hingegen, dass in den Untergruppen der Patienten mit moderater (Druckgradient: 26-40 mm Hg) oder schwerer RVOT-Obstruktion (Druckgradient: > 40 mm Hg) ein hämodynamischer Vorteil des „Pre-Stenting“-Verfahrens vorlag<sup>62</sup>. Es zeigten sich im Mittel geringere maximale RVOT-Geschwindigkeiten. Dieser Unterschied kam vor allem dadurch zustande, dass die maximalen RVOT-Geschwindigkeiten in der Gruppe der Patienten mit alleinigem perkutanem Pulmonalklappenersatz innerhalb eines Jahres wieder leicht anstiegen, die der Patienten nach „Pre-Stenting“-Verfahren aber stabil blieben<sup>62</sup>. Eine verstärkte Radialkraft durch die Kombination mehrerer Stents könnte für den stabileren Verlauf der maximalen RVOT-Geschwindigkeiten nach „Pre-Stenting“-Verfahren ursächlich sein.

Der direkte Vergleich der Inzidenz von Stentbrüchen war zwar statistisch nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen, dennoch traten Stentbrüche nach „Pre-Stenting“-Verfahren seltener auf als nach alleinigem perkutanen Pulmonalklappenersatz<sup>62</sup>. Um das Vorliegen von individuellen Risikofaktoren für das Auftreten von Stentbrüchen einzubeziehen<sup>54</sup>, wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt<sup>62</sup>. In dieser statistischen Analyse war „Pre-Stenting“ mit einem geringeren Risiko des Auftretens von Stentbrüchen assoziiert<sup>62</sup>. Diese Daten legen nahe,

dass mit dem „Pre-Stenting“-Verfahren ein klinisch anwendbares Konzept zur Verfügung steht, das Risiko für Stentbrüche zu reduzieren. Eine in-vitro Studie zeigte mithilfe der Finite-Elemente-Analyse, dass Stents mit mehreren Drahtlagen eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Auftreten von Stentbrüchen zeigten<sup>58</sup>.

Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich des Auftretens von prozeduralen Komplikationen<sup>62</sup>. Diese Daten legen nahe, dass das „Pre-Stenting“-Verfahren mit einer vergleichbaren Sicherheit wie der alleinige perkutane Pulmonalklappenersatz durchgeführt werden kann<sup>62</sup>; allerdings benötigt das „Pre-Stenting“-Verfahren eine längere Interventionszeit und längere Fluoroskopiezeiten, um die zusätzliche Implantation eines nicht-klappentragenden Stents durchzuführen. Sobald der nicht-klappentragende Stent implantiert wurde, dient der Stent als Orientierungshilfe für die Platzierung des perkutanen Pulmonalklappenstents und erleichtert oft das Manövrieren des Einführsystems. Darüberhinaus konnte in sieben Patienten, die keinen RVOT-Konduit in-situ aufwiesen, durch die vorherige Implantation eines nicht-klappentragenden Stents ein geeignetes Implantationsbett für den darauffolgenden perkutanen Pulmonalklappenersatz geschaffen werden. Diese Vorgehensweise wurde kürzlich auch durch Momenah *et al.* publiziert<sup>63</sup>. Es muss darauf hingewiesen werden, dass diese spezielle Anwendung des „Pre-Stenting“-Verfahrens nur in Ausnahmefällen zur Anwendung kommen sollte.

Möglicherweise könnte das hier beschriebene „Pre-Stenting“-Verfahren weiter modifiziert werden, um dessen klinischen Nutzen zu verbessern. In der hier vorgestellten Studie wurden vor allem Edelstahl-Stents für das „Pre-Stenting“ verwendet (IntraStent® Max™ LD, ev3). Möglicherweise wären aber andere Stentmaterialien (z.B. Cobalt-Chrom) oder andere Stent-Designs besser geeignet, die Radialkraft der perkutanen Pulmonalklappe zu unterstützen.

### **3.2.4 Perkutaner Pulmonalklappenersatz ermöglicht eine neue Perspektive auf die Ross-Operation**

Die vorgelegte Studie zeigte, dass mithilfe des perkutanen Pulmonalklappenersatzes eine effektive Behandlungsstrategie zur Verfügung steht, um die Lebensdauer der chirurgisch inserierten RVOT-Konduits nach Ross-Operation zu verlängern<sup>64</sup>. Diese Ergebnisse ermöglichen eine neue Perspektive auf die Ross-Operation als Therapieoption bei jungen Patienten, die wahrscheinlich von den Vorteilen der Autograft-Klappe in Aortenklappenposition profitieren können, bei denen aber Reinterventionen bezüglich der eingesetzten RVOT-Konduits zu erwarten sind<sup>65</sup>.

Während der Nachbeobachtung von Patienten, die sich einer Ross-Operation unterzogen haben, sollte nicht nur die Funktion des linken Ventrikels, sondern auch die Funktion des rechten Ventrikels (RV) evaluiert werden. Eine eingeschränkte RV-Funktion kann auf eine Dysfunktion



des RVOT-Konduits hinweisen, da nach der Ross-Operation im Regelfall keine ‚intrinsische‘ RV-Funktionsstörung wie beispielsweise bei der Fallot’schen Tetralogie vorliegt. Weiterhin können bei Patienten nach der Ross-Operation bereits geringe RVOT-Druckgradienten und pulmonale Regurgitationsfraktionen zu einer Einschränkung der kardiopulmonalen Belastbarkeit führen. Bei den Patienten konnte eine signifikante Reduktion der RVOT-Druckgradienten und der pulmonalen Regurgitationsfraktion (PRF) erzielt werden<sup>64</sup>. Die Wiederherstellung der RVOT-Funktion wurde durch eine objektive Verbesserung der kardiopulmonalen Belastbarkeit und einer Reduktion des RVEDVi begleitet<sup>64, 66, 67</sup>. Diese Studie ermöglichte erstmals die Evaluation der physiologischen Konsequenzen einer Reintervention zur Wiederherstellung der RVOT-Funktion nach Ross-Operation ohne den störenden Einflussfaktor des kardiopulmonalen Bypasses<sup>64</sup>.

In dieser Serie zeigten sich keine prozeduralen Komplikationen beim perkutanen Pulmonalklappenersatz<sup>64</sup>. Bei kongenitalen Vitien, die den RV/RVOT betreffen, erschwert die sehr heterogene Anatomie häufig den perkutanen Pulmonalklappenersatz. Bei Patienten nach einer Ross-Operation hingegen befinden sich die neu eingesetzten RVOT-Konduits in ‚anatomischer Position‘, weshalb sich die Platzierung des Einführsystems oft einfacher gestaltet. Daher sind aus technischer Sicht die meisten Patienten nach einer Ross-Operation geeignet für den perkutanen Pulmonalklappenersatz. Allerdings ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht geboten, eine Kompression der reimplantierten Herzkranzgefäße durch den perkutanen Pulmonalklappenersatz zu vermeiden. Häufig besteht eine enge Lagebeziehung zwischen dem proximalen Verlauf der Herzkranzgefäße und den inserierten RVOT-Konduits. Daher sollte eine hinreichende Beurteilung des Verlaufes der Herzkranzgefäße im Bezug auf den RVOT durch präprozedurale Bildgebung und auch während des Kathetereingriffes erfolgen. Dazu empfiehlt sich die Durchführung von dreidimensionaler Bildgebung wie Magnetresonanztomografie oder Computertomografie. Während des Kathetereingriffes muss zumindest eine Aortografie durchgeführt werden. Bei einem unklaren Befund folgt eine selektive Koronarangiografie und bei weiterer Unklarheit die Durchführung einer Koronarangiografie unter gleichzeitiger Aufblähung eines Hochdruck-Ballons im RVOT, um so die Gefahr einer Kompression der Herzkranzgefäße zu evaluieren<sup>5, 31, 68</sup>.

Auch in der untersuchten Patientengruppe nach einer Ross-Operation trat frühes Implantatversagen nach perkutanem Pulmonalklappenersatz auf<sup>64</sup>. Dessen Häufigkeit war dabei im Verhältnis vergleichbar mit dem Auftreten von frühem Implantatversagen in anderen Patientengruppen<sup>5, 31, 64</sup>. Dies lässt vermuten, dass die Patienten nach Ross-Operation kein geringeres Risiko bezüglich des Auftretens von frühem Implantatversagen nach perkutanem Pulmonalklappenersatz haben als Patienten mit primär den RV/RVOT betreffenden kongenitalen Vitien.

## 4. Zusammenfassung

Viele Patienten mit korrigierten kongenitalen Vitien benötigen im Laufe ihres Lebens einen Pulmonalklappenersatz, um nachteilige Folgen einer Druck- und/oder Volumenbelastung des rechten Ventrikels zu verhindern. Bis vor kurzer Zeit stand dafür nur der chirurgische Pulmonalklappenersatz als Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Heutzutage steht bei der Dysfunktion von RVOT-Konduits zusätzlich ein innovatives Verfahren zum katheterinterventionellen perkutanen Pulmonalklappenersatz zur Verfügung. In der vorliegenden Habilitationsschrift wurden unterschiedliche Aspekte zu beiden Verfahren beleuchtet.

Die vorgelegte Arbeit zur Untersuchung von Homograft-Konduits zeigte eine moderate Prävalenz einer bedeutsamen Klappeninsuffizienz bereits ein Jahr nach chirurgischer Insertion in Pulmonalklappenposition. Weiterhin implizierten die Ergebnisse, dass mechanische Faktoren einen erheblichen Einfluss auf die Klappenfunktion haben könnten. Diese Befunde betonen neben der Komplexität der kardiochirurgischen Therapie von kongenitalen Vitien, bei der eine große Heterogenität der zugrundeliegenden Anatomien besteht, auch die Notwendigkeit von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen. Obwohl Homograft-Konduits eine unverzichtbare Quelle für die RVOT-Rekonstruktion bei der Korrektur von kongenitalen Vitien darstellen, könnte für ausgesuchte Patienten die Insertion von anderen RVOT-Konduits vorteilhafter sein. Weitere Studien sind erforderlich, um für jeden Patienten den ‚passgenauen‘ chirurgischen RVOT-Konduit zu identifizieren. Damit könnten möglicherweise auch verbesserte Langzeitergebnisse erzielt werden.

Die Arbeiten zum perkutanen Pulmonalklappenersatz zeigen, dass dieses innovative Verfahren bei verschiedenen Patientengruppen sicher angewendet werden kann und bei den meisten Patienten zu einer klinischen Verbesserung führt. Insbesondere kann dieses Verfahren zum perkutanen Pulmonalklappenersatz die Beständigkeit von zuvor chirurgisch inserierten RVOT-Konduits verlängern und somit die Morbidität in dieser Patientengruppe reduzieren. Die Arbeiten zeigen aber auch kritisch, dass bei dem derzeit verwendeten Verfahren mit Folgekomplikationen und der Notwendigkeit von Reinterventionen gerechnet werden muss. Stentbrüche konnten als die häufigste frühe Komplikation nach perkutanem Pulmonalklappenersatz identifiziert werden. Weiterhin wurden die Stentbrüche nach ihrem Schweregrad klassifiziert und daran angepasste Handlungsempfehlungen erarbeitet. Eine Indikation zur Reintervention liegt ab dem Schweregrad Typ II vor. Die empfohlene Therapie besteht dabei im wiederholten perkutanen Pulmonalklappenersatz, welcher das stentbezogene frühe Implantatversagen wirksam behandeln kann. Diese schonende Therapiealternative zur kardiochirurgischen Klappenexplantation könnte dazu beitragen, bei einzelnen Patienten die kumulative Anzahl von notwendigen kardiochirurgischen Folgeeingriffen zu verringern.

In einer weiteren Studie zum perkutanen Pulmonalklappenersatz wurde eine Modifikation der Implantationstechnik, der vorherigen Implantation eines nicht-klappentragenden Stents vor dem eigentlichen perkutanen Pulmonalklappenersatz (= „Pre-Stenting“-Verfahren), untersucht. Die Anwendung des „Pre-Stenting“-Verfahrens war genauso sicher wie die Anwendung des alleinigen perkutanen Pulmonalklappenersatzes. Ein akuter hämodynamischer Vorteil dieser Modifikation der Implantationstechnik konnte nicht nachgewiesen werden. Möglicherweise zeigen sich hämodynamische Vorteile im mittel- und langfristigen Verlauf. In einer multivariaten Regressionsanalyse war der Faktor „Pre-Stenting“ mit einem geringeren Risiko des Auftretens von Stentbrüchen assoziiert. Daher könnte das „Pre-Stenting“-Verfahren eine klinisch anwendbare Möglichkeit sein, das Risiko von Stentbrüchen zu reduzieren.

Der perkutane Pulmonalklappenersatz konnte auch bei Patienten nach einer Ross-Operation eine Dysfunktion von RVOT-Konduits wirksam behandeln und damit die Beständigkeit der chirurgisch inserierten RVOT-Konduits verlängern. Dieses Ergebnis ermöglicht eine neue Perspektive auf die Ross-Operation als Therapieoption bei jungen Patienten, die wahrscheinlich von den Vorteilen der Autograft-Klappe in Aortenklappenposition profitieren können, bei denen aber Reinterventionen bezüglich der eingesetzten RVOT-Konduits zu erwarten sind. Damit hat der perkutane Pulmonalklappenersatz auch eine Bedeutung für die Therapie von nicht primär den RV/RVOT betreffenden kongenitalen Vitien.

Die in den vorgestellten Arbeiten beschriebenen Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit von weiteren Studien, die sich mit Aspekten des chirurgischen und perkutanen Pulmonalklappenersatzes beschäftigen. Eine aufeinander abgestimmte Kombination beider Therapiemöglichkeiten könnte dazu beitragen, vielen Patienten mit kongenitalen Vitien eine Lebenszeit umspannende Behandlungsstrategie anbieten zu können.

## Literaturverzeichnis

1. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1890-1900.
2. Dolk H, Loane M, Garne E. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation.* 2011;123(8):841-849.
3. Moons P, Bovijn L, Budts W, Belmans A, Gewillig M. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation.* 2010;122(22):2264-2272.
4. Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, Tijssen J, Gatzoulis MA, Thilen U, Kaemmerer H, Moons P, Meijboom F, Popelova J, Laforest V, Hirsch R, Daliento L, Thaulow E, Mulder B. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2005;26(21):2325-2333.
5. Lurz P, Coats L, Khambadkone S, Nordmeyer J, Boudjemline Y, Schievano S, Muthurangu V, Lee TY, Parenzan G, Derrick G, Cullen S, Walker F, Tsang V, Deanfield J, Taylor AM, Bonhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. *Circulation.* 2008;117(15):1964-1972.
6. Eicken A, Ewert P, Hager A, Peters B, Fratz S, Kuehne T, Busch R, Hess J, Berger F. Percutaneous pulmonary valve implantation: two-centre experience with more than 100 patients. *Eur Heart J.* 2011;32(10):1260-5.
7. Zahn EM, Hellenbrand WE, Lock JE, McElhinney DB. Implantation of the melody transcatheter pulmonary valve in patients with a dysfunctional right ventricular outflow tract conduit early results from the u.s. Clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(18):1722-1729.
8. Lurz P, Bonhoeffer P. Percutaneous implantation of pulmonary valves for treatment of right ventricular outflow tract dysfunction. *Cardiol Young.* 2008;18(3):260-267.
9. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Swan L, Andreotti F, Beghetti M, Borggrefe M, Bozio A, Brecker S, Budts W, Hess J, Hirsch R, Jondeau G, Kokkonen J, Kozelj M, Kucukoglu S, Laan M, Lionis C, Metreveli I, Moons P, Pieper PG, Pillosoff V, Popelova J, Price S, Roos-Hesselink J, Uva MS, Tornos P, Trindade PT, Ukkonen H, Walker H, Webb GD, Westby J. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J.* 2010;31(23):2915-2957.

10. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moller JH, Gillette PC, Webb GD, Redington AN. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet*. 2000;356(9234):975-981.
11. Knauth AL, Gauvreau K, Powell AJ, Landzberg MJ, Walsh EP, Lock JE, del Nido PJ, Geva T. Ventricular size and function assessed by cardiac MRI predict major adverse clinical outcomes late after tetralogy of Fallot repair. *Heart*. 2008;94(2):211-216.
12. Oosterhof T, van Straten A, Vliegen HW, Meijboom FJ, van Dijk AP, Spijkerboer AM, Bouma BJ, Zwinderman AH, Hazekamp MG, de Roos A, Mulder BJ. Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007;116(5):545-551.
13. Buechel ER, Dave HH, Kellenberger CJ, Dodge-Khatami A, Pretre R, Berger F, Bauersfeld U. Remodelling of the right ventricle after early pulmonary valve replacement in children with repaired tetralogy of Fallot: assessment by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2005;26(24):2721-2727.
14. Frigiola A, Tsang V, Bull C, Coats L, Khambadkone S, Derrick G, Mist B, Walker F, van Doorn C, Bonhoeffer P, Taylor AM. Biventricular response after pulmonary valve replacement for right ventricular outflow tract dysfunction: is age a predictor of outcome? *Circulation*. 2008;118(14 Suppl):S182-190.
15. Therrien J, Provost Y, Merchant N, Williams W, Colman J, Webb G. Optimal timing for pulmonary valve replacement in adults after tetralogy of Fallot repair. *Am J Cardiol*. 2005;95(6):779-782.
16. Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, Liu PP, Williams WG, Webb GD. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of fallot: are we operating too late? *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(5):1670-1675.
17. Dearani JA, Danielson GK, Puga FJ, Schaff HV, Warnes CW, Driscoll DJ, Schleck CD, Ilstrup DM. Late follow-up of 1095 patients undergoing operation for complex congenital heart disease utilizing pulmonary ventricle to pulmonary artery conduits. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(2):399-410; discussion 410-391.
18. Boethig D, Thies WR, Hecker H, Breymann T. Mid term course after pediatric right ventricular outflow tract reconstruction: a comparison of homografts, porcine xenografts and Contegras. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(1):58-66.
19. Homann M, Haehnel JC, Mendler N, Paek SU, Holper K, Meisner H, Lange R. Reconstruction of the RVOT with valved biological conduits: 25 years experience with allografts and xenografts. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17(6):624-630.

20. Oosterhof T, Meijboom FJ, Vliegen HW, Hazekamp MG, Zwinderman AH, Bouma BJ, van Dijk AP, Mulder BJ. Long-term follow-up of homograft function after pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot. *Eur Heart J.* 2006;27(12):1478-1484.
21. Nordmeyer J, Tsang V, Gaudin R, Lurz P, Frigiola A, Jones A, Schievano S, van Doorn C, Bonhoeffer P, Taylor AM. Quantitative assessment of homograft function 1 year after insertion into the pulmonary position: impact of in situ homograft geometry on valve competence. *Eur Heart J.* 2009;30(17):2147-2154.
22. Tweddell JS, Pelech AN, Frommelt PC, Mussatto KA, Wyman JD, Fedderly RT, Berger S, Frommelt MA, Lewis DA, Friedberg DZ, Thomas JP, Jr., Sachdeva R, Litwin SB. Factors affecting longevity of homograft valves used in right ventricular outflow tract reconstruction for congenital heart disease. *Circulation.* 2000;102(19 Suppl 3):III130-135.
23. Troost E, Meyns B, Daenen W, Van de Werf F, Gewillig M, Van Deyk K, Moons P, Budts W. Homograft survival after tetralogy of Fallot repair: determinants of accelerated homograft degeneration. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2503-2509.
24. Stark J, Bull C, Stajevic M, Jothi M, Elliott M, de Leval M. Fate of subpulmonary homograft conduits: determinants of late homograft failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(3):506-514; discussion 514-506.
25. Brown JW, Ruzmetov M, Rodefeld MD, Vijay P, Turrentine MW. Right ventricular outflow tract reconstruction with an allograft conduit in non-ross patients: risk factors for allograft dysfunction and failure. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(2):655-663; discussion 663-654.
26. O'Laughlin MP, Slack MC, Grifka RG, Perry SB, Lock JE, Mullins CE. Implantation and intermediate-term follow-up of stents in congenital heart disease. *Circulation.* 1993;88(2):605-614.
27. Hosking MC, Benson LN, Nakanishi T, Burrows PE, Williams WG, Freedom RM. Intravascular stent prosthesis for right ventricular outflow obstruction. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(2):373-380.
28. Powell AJ, Lock JE, Keane JF, Perry SB. Prolongation of RV-PA conduit life span by percutaneous stent implantation. Intermediate-term results. *Circulation.* 1995;92(11):3282-3288.
29. Fogelman R, Nykanen D, Smallhorn JF, McCrindle BW, Freedom RM, Benson LN. Endovascular stents in the pulmonary circulation. Clinical impact on management and medium-term follow-up. *Circulation.* 1995;92(4):881-885.
30. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, Acar P, Le Bidois J, Sidi D, Kachaner J. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet.* 2000;356(9239):1403-1405.

31. Khambadkone S, Coats L, Taylor A, Boudjemline Y, Derrick G, Tsang V, Cooper J, Muthurangu V, Hegde SR, Razavi RS, Pellerin D, Deanfield J, Bonhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve implantation in humans: results in 59 consecutive patients. *Circulation*. 2005;112(8):1189-1197.
32. McElhinney DB, Hellenbrand WE, Zahn EM, Jones TK, Cheatham JP, Lock JE, Vincent JA. Short- and medium-term outcomes after transcatheter pulmonary valve placement in the expanded multicenter US melody valve trial. *Circulation*. 2010;122(5):507-516.
33. Nordmeyer J, Coats L, Bonhoeffer P. Current experience with percutaneous pulmonary valve implantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;18(2):122-125.
34. Aggarwal S, Garekar S, Forbes TJ, Turner DR. Is stent placement effective for palliation of right ventricle to pulmonary artery conduit stenosis? *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(4):480-484.
35. Peng LF, McElhinney DB, Nugent AW, Powell AJ, Marshall AC, Bacha EA, Lock JE. Endovascular stenting of obstructed right ventricle-to-pulmonary artery conduits: a 15-year experience. *Circulation*. 2006;113(22):2598-2605.
36. Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet*. 1967;2(7523):956-958.
37. Sievers HH, Hanke T, Stierle U, Bechtel MF, Graf B, Robinson DR, Ross DN. A critical reappraisal of the Ross operation: renaissance of the subcoronary implantation technique? *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I504-511.
38. Sievers HH, Stierle U, Charitos EI, Hanke T, Gorski A, Misfeld M, Bechtel M. Fourteen years' experience with 501 subcoronary Ross procedures: surgical details and results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(4):816-822, 822 e811-815.
39. Sievers HH, Stierle U, Charitos EI, Hanke T, Misfeld M, Matthias Bechtel JF, Gorski A, Franke UF, Graf B, Robinson DR, Bogers AJ, Dodge-Khatami A, Boehm JO, Rein JG, Botha CA, Lange R, Hoerer J, Moritz A, Wahlers T, Breuer M, Ferrari-Kuehne K, Hetzer R, Huebler M, Ziemer G, Takkenberg JJ, Hemmer W. Major adverse cardiac and cerebrovascular events after the Ross procedure: a report from the German-Dutch Ross Registry. *Circulation*. 2010;122(11 Suppl):S216-223.
40. 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. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19(2):118-121.
41. Kouchoukos NT, Davila-Roman VG, Spray TL, Murphy SF, Perrillo JB. Replacement of the aortic root with a pulmonary autograft in children and young adults with aortic-valve disease. *N Engl J Med*. 1994;330(1):1-6.

42. Bohm JO, Botha CA, Horke A, Hemmer W, Roser D, Blumenstock G, Uhlemann F, Rein JG. Is the Ross operation still an acceptable option in children and adolescents? *Ann Thorac Surg.* 2006;82(3):940-947.
43. Puranik R, Tsang V, Broadley A, Nordmeyer J, Lurz P, Muthialu N, Graham D, Walker F, Cullen S, de Leval M, Bonhoeffer P, Taylor A, Muthurangu V. Functional Outcomes After the Ross (Pulmonary Autograft) Procedure assessed with Magnetic Resonance Imaging and Cardiopulmonary exercise testing. *Heart.* 2010;96(4):304-8.
44. Hanke T, Stierle U, Boehm JO, Botha CA, Matthias Bechtel JF, Erasmi A, Misfeld M, Hemmer W, Rein JG, Robinson DR, Lange R, Horer J, Moritz A, Ozaslan F, Wahlers T, Franke UF, Hetzer R, Hubler M, Ziemer G, Graf B, Ross DN, Sievers HH. Autograft regurgitation and aortic root dimensions after the Ross procedure: the German Ross Registry experience. *Circulation.* 2007;116(11 Suppl):I251-258.
45. Horer J, Hanke T, Stierle U, Takkenberg JJ, Bogers AJ, Hemmer W, Rein JG, Hetzer R, Hubler M, Robinson DR, Sievers HH, Lange R. Neoaortic root diameters and aortic regurgitation in children after the Ross operation. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(2):594-600; discussion 600.
46. Horer J, Stierle U, Bogers AJ, Rein JG, Hetzer R, Sievers HH, Lange R. Re-interventions on the autograft and the homograft after the Ross operation in children. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(5):1008-1014.
47. Horer J, Hanke T, Stierle U, Takkenberg JJ, Bogers AJ, Hemmer W, Rein JG, Hetzer R, Hubler M, Robinson DR, Sievers HH, Lange R. Homograft performance in children after the Ross operation. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(2):609-615.
48. Wells WJ, Arroyo H, Jr., Bremner RM, Wood J, Starnes VA. Homograft conduit failure in infants is not due to somatic outgrowth. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124(1):88-96.
49. Firmin DN, Nayler GL, Klipstein RH, Underwood SR, Rees RS, Longmore DB. In vivo validation of MR velocity imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 1987;11(5):751-756.
50. Ghez O, Tsang VT, Frigiola A, Coats L, Taylor A, Van Doorn C, Bonhoeffer P, De Leval M. Right ventricular outflow tract reconstruction for pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot. Preliminary results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(4):654-658.
51. Schievano S, Coats L, Migliavacca F, Norman W, Frigiola A, Deanfield J, Bonhoeffer P, Taylor AM. Variations in right ventricular outflow tract morphology following repair of congenital heart disease: implications for percutaneous pulmonary valve implantation. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2007;9(4):687-695.
52. Fukada J, Morishita K, Komatsu K, Abe T. Influence of pulmonic position on durability of bioprosthetic heart valves. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(6):1678-1680; discussion 1680-1671.



53. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Kachaner J. Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation*. 2000;102(7):813-816.
54. Nordmeyer J, Khambadkone S, Coats L, Schievano S, Lurz P, Parenzan G, Taylor AM, Lock JE, Bonhoeffer P. Risk stratification, systematic classification, and anticipatory management strategies for stent fracture after percutaneous pulmonary valve implantation. *Circulation*. 2007;115(11):1392-1397.
55. Cheatham JP. Stenting of coarctation of the aorta. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;54(1):112-125.
56. Ewert P, Schubert S, Peters B, Abdul-Khaliq H, Nagdyman N, Lange PE. The CP stent--short, long, covered--for the treatment of aortic coarctation, stenosis of pulmonary arteries and caval veins, and Fontan anastomosis in children and adults: an evaluation of 60 stents in 53 patients. *Heart*. 2005;91(7):948-953.
57. Qureshi SA, Zubrzycka M, Brzezinska-Rajszyz G, Kosciesza A, Ksiazek J. Use of covered Cheatham-Platinum stents in aortic coarctation and recoarctation. *Cardiol Young*. 2004;14(1):50-54.
58. Schievano S, Petrini L, Migliavacca F, Coats L, Nordmeyer J, Lurz P, Khambadkone S, Taylor AM, Dubini G, Bonhoeffer P. Finite element analysis of stent deployment: understanding stent fracture in percutaneous pulmonary valve implantation. *J Interv Cardiol*. 2007;20(6):546-554.
59. Nordmeyer J, Coats L, Lurz P, Lee TY, Derrick G, Rees P, Cullen S, Taylor AM, Khambadkone S, Bonhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve-in-valve implantation: a successful treatment concept for early device failure. *Eur Heart J*. 2008;29(6):810-815.
60. Ruiz CE, Laborde JC, Condado JF, Chiam PT, Condado JA. First percutaneous transcatheter aortic valve-in-valve implant with three year follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72(2):143-148.
61. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Muller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2369-2413.

62. Nordmeyer J, Lurz P, Khambadkone S, Schievano S, Jones A, McElhinney DB, Taylor AM, Bonhoeffer P. Pre-stenting with a bare metal stent before percutaneous pulmonary valve implantation: acute and 1-year outcomes. *Heart*. 2011;97(2):118-123.
63. Momenah TS, El Oakley R, Al Najashi K, Khoshhal S, Al Qethamy H, Bonhoeffer P. Extended application of percutaneous pulmonary valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(20):1859-1863.
64. Nordmeyer J, Lurz P, Tsang VT, Coats L, Walker F, Taylor AM, Khambadkone S, de Leval MR, Bonhoeffer P. Effective transcatheter valve implantation after pulmonary homograft failure: a new perspective on the Ross operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(1):84-88.
65. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Schoof PH, van Suylen RJ, van Herwerden LA, Zondervan PE, Roos-Hesselink JW, Eijkemans MJ, Yacoub MH, Bogers AJ. The Ross procedure: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2009;119(2):222-228.
66. Coats L, Khambadkone S, Derrick G, Hughes M, Jones R, Mist B, Pellerin D, Marek J, Deanfield JE, Bonhoeffer P, Taylor AM. Physiological consequences of percutaneous pulmonary valve implantation: the different behaviour of volume- and pressure-overloaded ventricles. *Eur Heart J*. 2007;28(15):1886-1893.
67. Coats L, Khambadkone S, Derrick G, Sridharan S, Schievano S, Mist B, Jones R, Deanfield JE, Pellerin D, Bonhoeffer P, Taylor AM. Physiological and clinical consequences of relief of right ventricular outflow tract obstruction late after repair of congenital heart defects. *Circulation*. 2006;113(17):2037-2044.
68. Lurz P, Nordmeyer J, Muthurangu V, Khambadkone S, Derrick G, Yates R, Sury M, Bonhoeffer P, Taylor AM. Comparison of bare metal stenting and percutaneous pulmonary valve implantation for treatment of right ventricular outflow tract obstruction: use of an x-ray/magnetic resonance hybrid laboratory for acute physiological assessment. *Circulation*. 2009;119(23):2995-3001.

---

## Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Felix Berger, dem Direktor der Klinik für Angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie am Deutschen Herzzentrum Berlin, für die Möglichkeit, in seiner Abteilung zu habilitieren. Ich danke ihm sehr herzlich für die aktive Unterstützung meiner klinischen Ausbildung und wissenschaftlichen Arbeit.

Meinem Mentor Prof. Philipp Bonhoeffer danke ich von ganzem Herzen. Er hat mir die Möglichkeit gegeben, an der Etablierung und Weiterentwicklung eines Konzeptes mitzuarbeiten, welches ohne Zweifel eine bedeutende Innovation in der Therapie kongenitaler Vitien darstellt. Die Produktivität und die Intensität des wissenschaftlichen Austausches waren einmalig.

Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Andrew M. Taylor und meinen ehemaligen KollegInnen aus London, Dr. Silvia Schievano, Dr. Louise Coats, Dr. Sachin Khambadkone, Dr. Vivek Muthurangu und Dr. Régis Gaudin sehr herzlich für die wunderbare Zusammenarbeit danken. Ein gesonderter Dank geht an Dr. Philipp Lurz, wir haben viel mit- und voneinander gelernt.

Mein Dank gilt auch allen MitarbeiterInnen der Klinik für Angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie am Deutschen Herzzentrum Berlin für die enge Zusammenarbeit, bei der sich Professionalität und Empathie in besonderer Weise verbinden.

Philipp Eder danke ich für seine Hilfe beim Layout der vorliegenden Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Frau Sarah für ihre unglaubliche Unterstützung in den vergangenen Jahren. Vielen Dank für alles!

## Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde.
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern / Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Datum

.....

Unterschrift