

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin
Klinik für angeborenen Herzfehler/ Kinderkardiologie

DISSERTATION

**Akute und Follow-Up Outcomes nach Melodyklappen-
Implantation am Deutschen Herzzentrum Berlin**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Weinhold

aus Rostock

Datum der Promotion: 22.09.2017

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	5
<hr/>	
1. Einleitung	7
1.1 Pulmonalklappen-/ RVOT-Dysfunktion bei angeborenen Herzfehlern	8
1.2 Melody-Klappe zum transkutanen Pulmonalklappenersatz (TPVI)	10
1.3 Physiologische Aspekte nach Melody-Klappenimplantation	14
1.4 Eigene Zielsetzungen	15
2. Methodik	16
<hr/>	
2.1 Studiendesign	16
2.2 Patienten-Einschluss zur Datenanalyse	16
2.3 Datenerhebung	17
2.4 Statistische Auswertung	21
3. Ergebnisse	22
<hr/>	
3.1 Patientencharakteristika	22
3.2 Implantationsverhältnisse und Lage des Melody-Grafts	25
3.3 Details zum Implantationsablauf	30
3.4 Hämodynamik	35
3.5 Endokarditis, Stentbruch und andere Komplikationen	41
3.6 Reinterventionen und Todesfälle	43
3.7 Multivarianzanalyse	45
4. Diskussion	47
<hr/>	
4.1 Zentrale Bedeutung der Pre-Stents	47
4.2 Grad der Kalzifikationen	51
4.3 Einfluss von Recoil und der Melody-Lage auf das Analyseoutcome	52
4.4 Spezifische Patientencharakteristika	55
4.5 Pre- versus Post-Dilatation	58
4.6 Hämodynamik im Follow-Up	60
4.7 Risikofaktoren und Prophylaxe	60
4.8 Limitationen	62
5. Fazit und Ausblick	64
<hr/>	
Eidesstattliche Erklärung	66
Lebenslauf	67
Danksagung	68
Literaturverzeichnis	69

Abkürzungsverzeichnis

BSA: Körperoberfläche (Body surface area)

LA: Linker Vorhof

LPA: Linke Pulmonalarterie

LV: Linker Ventrikel

MKI: Melody-zu-Konduit-Index

MVO₂: Maximale Sauerstoffaufnahme

PA: Pulmonalarterienstamm

PARV-Gradientenreduktion: Reduktion des Druckgradienten zwischen dem rechten Ventrikel und dem Pulmonalarterienstamm nach Melody-Implantation

PI: Pulmonalklappeninsuffizienz

PS: Pulmonalklappenstenose

RA: Rechter Vorhof

RPA: Rechte Pulmonalarterie

RV: Rechter Ventrikel

RVOT: Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt

TPVI: Transkatheter-Pulmonalklappen Implantation

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Aufbau der Melody-Klappe in seitlicher Projektion	10
Abb. 2: Aufbau der Melody-Klappe in Fussrichtung	10
Abb. 3: Lage der Melody-Klappe	11
Abb. 4: Das Delivery-System	11
Abb. 5: Erläuterung Gradienten	18
Abb. 6: Beispiele für die grafische Erfassung des Recoils	19
Abb. 7: Stärke der Kalkeinlagerungen im Vergleich (Ansicht von lateral)	29
Abb. 8: Lage des Melody-Grafts im Brustkorb; Vergleich in situ und Schemazeichnung	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika	23
Tabelle 2: Implantationsverhältnisse und Lage des Melody-Grafts	27
Tabelle 3: Details zum Implantationsablauf	32
Tabelle 4: Gruppenunterteilung nach PARV-Gradientenreduktion	36
Tabelle 5: Hämodynamik direkt vor Implantation	36
Tabelle 6: Hämodynamik direkt nach Implantation	37
Tabelle 7: Hämodynamik 1 Jahr nach Implantation	40
Tabelle 8: Hämodynamik beim letzten Follow-up	41
Tabelle 9: Endokarditis, Stentbruch und andere Komplikationen	43
Tabelle 10: Reinterventionen und Todesfälle	44
Tabelle 11: Multivarianzanalyse	46
Tabelle 12: Vergleich der vier Multicenter-Studien mit der vorliegenden Arbeit	55

Grafikenverzeichnis

Grafik 1: Folgen der Pulmonalklappeninsuffizienz	08
Grafik 2: Patientenauswahl	16
Grafik 3: Patientenalter und Analyseoutcome	22
Grafik 4: Anteil der Lagetypen vor Melody-Implantation	24
Grafik 5: Prozentuale Verteilung der Rechts- und Linkslagetypen sortiert nach Gruppen	25
Grafik 6: Primärläsion – Stenose, Insuffizienz oder Kombination aus beidem	26
Grafik 7: Stärke der Verkalkung des RVOT	28
Grafik 8: Implantationsdaten	30
Grafik 9: Implantationsdatum und Analyseoutcome	31
Grafik 10: Stentanzahl im Gruppenvergleich	33
Grafik 11: Stentart im Gruppenvergleich	33
Grafik 12: Zusammenhang von Gradientenreduktion und Pre-Stent-Anzahl	34
Grafik 13: PARV-, RV- und PA- Druck vor und nach Intervention (Gesamtgruppe)	35
Grafik 14: Grad der Pulmonalklappeninsuffizienz vor Melody-Implantation	39
Grafik 15: Grad der Pulmonalklappeninsuffizienz nach Melody-Implantation	39
Grafik 16: Stentbrüche beim letzten Follow-Up	43
Grafik 17: Kaplan-Meier-Kurve zu Reinterventionen und Todesfällen	45

ABSTRAKT

Akute und Follow-Up Outcomes nach Melodyklappen-Implantation am Deutschen Herzzentrum Berlin

Lisa Weinhold

Doktorvater: PD Dr. med. Johannes Nordmeyer

Einleitung: Analyse der klinischen und hämodynamischen Ergebnisse nach Melody-Klappenimplantation in Pulmonalisposition im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB). Das Ausmaß der Reduktion des Druckgradienten zwischen dem rechten Ventrikel und dem Pulmonalarterienstamm (PARV) stellt den derzeit interessantesten Parameter dar, um das physiologische/funktionelle Outcome nach der Melody-Klappenimplantation vorhersagen zu können. Die vorliegende Dissertation setzt hier an. Es soll analysiert werden, ob es in der untersuchten Kohorte patientenbezogene und/oder implantationsbezogene Faktoren gab, die mit dem Ausmaß der Reduktion des PARV-Druckgradienten assoziiert waren.

Methodik: Retrospektive Analyse von 87 Patienten, die zwischen Juni 2007 und September 2012 eine Melody-Klappe am DHZB erhielten. Es wurden Daten zur Demografie und zur Implantationstechnik, sowie hämodynamische und echokardiografische Daten akut und 1 Jahr nach Intervention gesammelt. Zur statistischen Aufarbeitung wurde die Gesamtgruppe von 87 Patienten anhand des direkt nach der Melody-Klappenimplantation invasiv gemessenen residuellen PARV-Druckgradienten in drei gleich große Untergruppen à 29 Patienten aufgeteilt.

Ergebnisse: In der untersuchten Gruppe zeigte sich insgesamt ein gutes post-interventionelles Ergebnis nach Melody-Klappenimplantation in Pulmonalisposition mit einer mittleren Reduktion des PARV-Druckgradienten um 24 mmHg. Als zentraler und zugleich neuer Befund ergab sich in einer univariaten Analyse, dass die Anzahl der eingesetzten Pre-Stents einen signifikanten Einfluss auf die Reduktion des PARV-Druckgradienten aufwies ($p=0,024$). Außerdem zeigte sich eine knapp nicht-signifikante Tendenz zu einer verbesserten

Reduktion des PARV-Druckgradienten bei Implantationen zu einem späteren Zeitpunkt im untersuchten Zeitraum ($p=0,053$) als möglicher Ausdruck einer „Lernkurve“.

Schlussfolgerungen: Die in der untersuchten Gesamtgruppe ermittelten Ergebnisse nach Melody-Klappenimplantation in Pulmonalisposition im DHZB sind durchaus vergleichbar mit den bereits publizierten Ergebnissen aus dem internationalen Kontext. Darüber hinaus scheint eine Verbesserung der Reduktion des PARV-Druckgradienten durch die Implantation von mehreren Pre-Stents erreichbar zu sein. Damit scheint dem Pre-Stenting Verfahren, neben der Reduktion der Wahrscheinlichkeit von Stentbrüchen, auch eine wichtige hämodynamische Rolle zuzukommen. Somit könnte eine Optimierung der Implantationstechnik zu einem verbesserten Outcome beitragen.

ABSTRACT

Acute and follow-up outcomes after Melody® valve implantation at the German Heart Centre Berlin, Germany

Introduction: Comprehensive analysis of clinical and hemodynamic outcomes after Melody-valve implantation in the pulmonary position at the German Heart Institute Berlin (DHZB). One of the most interesting parameters to predict the physiological/functional response after Melody-valve implantation is the amount of gradient reduction between the right ventricle and the pulmonary artery (PARV). Therefore, the aim of this thesis is to analyze potential associations between patient- and/or implantation-related factors and the amount of gradient reduction between the right ventricle and the pulmonary artery (PARV).

Methods: Retrospective analysis of 87 patients who underwent Melody-valve implantation between June 2007 and September 2012 at the DHZB. Demographic and implantation-related data were collected, as well as hemodynamic and echocardiographic data acutely and at One-Year. For the statistical analysis, the overall patient group was divided into three groups of 29 patients each, according to the invasively measured residual PARV pressure gradient immediately after Melody-valve implantation.

Results: Overall, there was a good post-interventional outcome after Melody-valve implantation in the pulmonary position with a mean PARV gradient reduction of 24 mmHg. The most important and novel finding of this thesis is that there was a significant association between the amount of PARV gradient reduction and the number of pre-stents that were placed prior to the actual Melody-valve implantation ($p=0,024$). Furthermore, there was a non-significant trend towards better PARV gradient reduction in the more contemporaneous patients ($p=0,053$), possibly reflecting a “learning curve”.

Conclusions: The overall results after Melody-valve implantation at the DHZB compare favorably to the published results from other international centers. Moreover, improved PARV gradient reduction may be achieved with placement of multiple pre-stents prior to the Melody-valve implantation. Thus, an optimized implantation technique may lead to an improved overall outcome.

1. EINLEITUNG

Etwa 49.000 Kinder werden jährlich in Deutschland mit schwerwiegenden Fehlbildungen geboren.¹ Die häufigsten davon basieren auf angeborenen Herzfehlern^{2,3} mit einer Prävalenz von 1,0 -1,2 % der Lebendgeborenen⁴ und gelten im ersten Lebensjahr als eine der häufigsten Todesursachen³. Aufgrund der Folgen dieser Erkrankung bedarf es im Verlauf des Lebens immer wieder operativer Eingriffe. Früher waren die vorgenannten Herzerkrankungen mit einer sehr hohen Letalität und geringen Lebenserwartung verbunden. Mittels technischen Fortschritts konnte die Lebenserwartung in den letzten Jahren und Jahrzehnten aber erheblich gesteigert werden. Inzwischen erreichen 90% der Patienten mit angeborenen Herzfehlern (AHF) das Erwachsenenalter.⁵

1.1 Pulmonalklappen-/ RVOT-Dysfunktion bei angeborenen Herzfehlern

20% der angeborenen Herzfehler betreffen den rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) oder die Pulmonalklappe⁶. Dabei stehen Obstruktionen des RVOT und/oder der Pulmonalklappe im Vordergrund, welche eine Nachlasterhöhung für den rechten Ventrikel (RV) bedeuten. Aus dieser Druckbelastung resultiert eine rechtsventrikuläre Muskelhypertrophie und konsekutiv eine relative Sauerstoff-Minderversorgung der hypertrophierten Muskelmasse. Die Folge ist eine schlechtere Effizienz des Herzens⁷, verbunden mit einer verringerten kardiopulmonalen Belastungsfähigkeit und einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Herzrhythmusstörungen und den plötzlichen Herztod^{8,9,10,11}. Hier setzen die Behandlungs-Leitlinien der Fachgesellschaften an, um den richtigen Zeitpunkt für eine Intervention zu identifizieren. Derzeit wird bei Vorliegen einer Pulmonalklappenstenose eine Intervention bei einem systolischen rechtsventrikulären Druck (RVSP) von 60 mmHg oder höher eine Intervention empfohlen.¹²

Im Gegensatz zur Pulmonalklappenstenose entsteht die Pulmonalklappeninsuffizienz meist sekundär durch Korrekturoperationen (z.B. Operation der Fallotschen Tetralogie), oder ist Folge einer Endokarditis.¹³

Die Insuffizienz der Klappe führt über ein erhöhtes Pendelvolumen zu einer Volumenbelastung des rechten Ventrikels (RV) und zu einer fortschreitenden Dilatation mit Erhöhung des enddiastolischen Volumens (RVEDV) des rechten Ventrikels; auch bei dieser Läsion ergeben sich langfristig Folgeerscheinungen wie eine verringerte kardiopulmonale Belastungsfähigkeit und ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Herzrhythmusstörungen und den plötzlichen Herztod.

Grafik 1: Folgen der Pulmonalklappeninsuffizienz



Auch hier geben die Fachgesellschaften Richtwerte an, um den richtigen Behandlungszeitpunkt in dieser Patientengruppe zu identifizieren.^{14,i}

1.1.1 Etablierte Therapieverfahren

Aus chirurgischer Sicht werden seit etwa 50 Jahren verschiedene künstliche Gefäßverbindungen, sog. Konduits, zwischen dem rechten Ventrikel (RV) und dem Pulmonalarterienstamm (PA) eingesetzt, um einen Pulmonalklappenersatz (PKE) zu ermöglichen.¹⁵ Als Material für diese RV-zu-PA-Konduits zum Pulmonalklappenersatz kommen vor allen Dingen humane Spenderklappen (sog. Homografts) oder biologische Implantate (sog. Heterografts: z.B. Blutgefäßsegmente von Rindern) zum Einsatz.¹⁶ Bisher war für einen Pulmonalklappenersatz eine Operation am offenen Herzen mit Einsatz eines extrakorporalen Kreislaufsystems (Herz-Lungen-Maschine) nötig. Dieses chirurgische Verfahren ist sehr sicher und effektiv, ist jedoch wegen des assoziierten Traumas mit einer

ⁱ Häufig besteht auch eine Kombination aus Pulmonalklappeninsuffizienz und -stenose, was im Entstehungsmechanismus der Insuffizienz begründet liegt.

hohen Morbidität, einem langen Krankenhausaufenthalt (5-8 Tage) und einer prolongierten Genesungsphase (6-8 Woche) gekoppelt.¹⁷

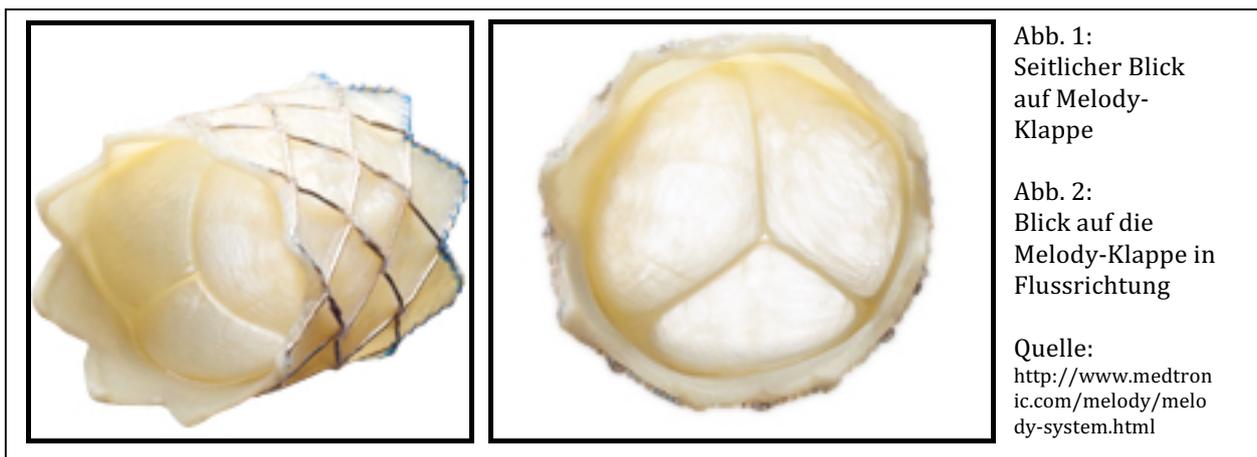
Da die Haltbarkeit der RV-zu-PA-Konduits infolge erneut auftretender Insuffizienzen oder Stenosen durch Klappendegeneration auf durchschnittlich unter 10 Jahre¹⁸ begrenzt ist, sind häufige Reinterventionen im Laufe des Lebens notwendig. Hinzu kommt, dass die RV-zu-PA-Konduits nicht mitwachsen können und daher im Rahmen einer bereits im Kindesalter beginnenden lebenslangen Behandlung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern zusätzliche Interventionen nötig sind¹⁹.

Eine schonendere Methode als eine offene Herzoperation bot hier der interventionelle Einsatz von Gefäßstützen (sog. Stents). Hiermit konnten Obstruktionen behoben werden.⁹ Da die Stenosen allerdings sehr häufig auf Klappenebene vorkommen²⁰, führte der Einsatz von Stents zur Behebung der Stenose oft zu einer freien Insuffizienz, mithin zu einer vollständigen Funktionslosigkeit der Klappe. Die Volumenbelastung bewirkte, wie in Grafik 1 dargestellt, eine Dysfunktion des rechten Ventrikels.

1.2 Melody-Klappe zum transkutanen Pulmonalklappenersatz (TPVI)

Bonhoeffer et al. entwickelten im Jahr 2000 mit der Melody-Klappe® – einer in einen Stent eingenähten Klappe – eine alternative Behandlungsmethode. Hiermit gelang erstmals ein erfolgreicher transkutaner Pulmonalklappenersatz (TPVI)²¹. So konnte die Stenose behoben und zugleich eine suffiziente Pulmonalklappe bereitgestellt werden.²²

Abb. 1 und 2: Aufbau der Melody-Klappe



Zu diesem Zweck wird in einen Cheatham-Platinum (kurz: CP) Stent (NuMed Inc., Hopkinton, NY, USA) eine bovine Jugularvenenklappe^{23,24} eingenäht (vgl. Abb.1-2). Der CP-Stent weist eine besonders gute Faltbarkeit und nur eine geringe Längenverringering während der Aufdehnung auf²⁵. Die Melody-Klappe wird über das venöse Gefäßsystem, i.d.R. über die Femoralvene, in den RVOT mithilfe eines spezialisierten Ablagesystems (sog. Ensemble, Medtronic GmbH) implantiert (vgl. Abb.4, S.11). Dieses spezialisierte Ablagesystem verwendet die sog. „Ballon-in-Ballon“ (BiB)-Technik (NuMed Inc., Hopkinton, NY, USA), welche eine verbesserte Stent-Positionierung und eine gleichmäßigere Stententfaltung ermöglicht.^{26,ii} Die derzeit angebotenen Implantationsgrößen sind auf die Größen 18, 20 und 22 mm limitiert.²⁷

ⁱⁱ Als Beeinträchtigung bisheriger Implantationsmethoden mit einfachem Ballon ist bekannt, dass sich die Stents unsymmetrisch wie ein „Eiffelturm“ entfalteten und eine passgenaue Platzierung schwierig bis unmöglich war.

(Saliba Z, Aggoun Y, Iserin L. Balloon angioplasty with stent implantation in recoarctation of the aorta: an attractive alternative. Arch Mal Coeur Vaiss. 2001 May;94(5):427-32.)

Abb. 3: Lage der Melody-Klappe

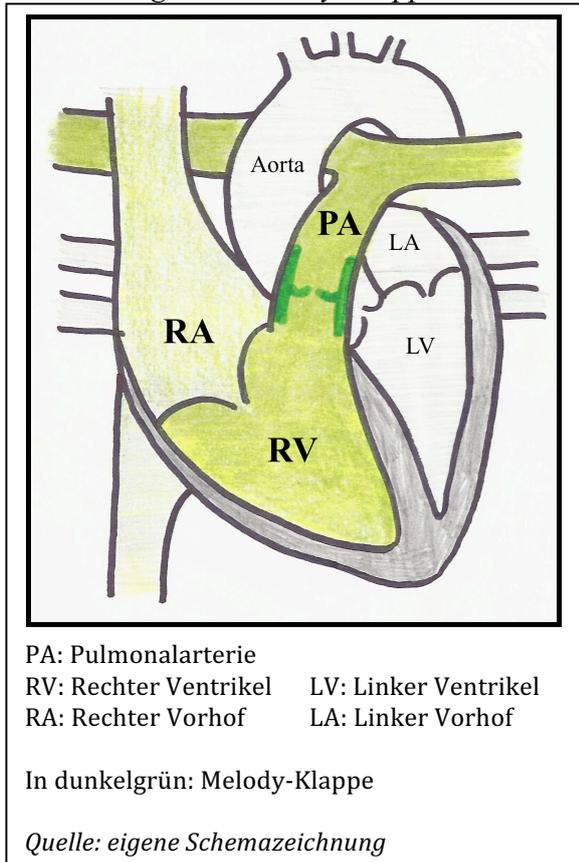
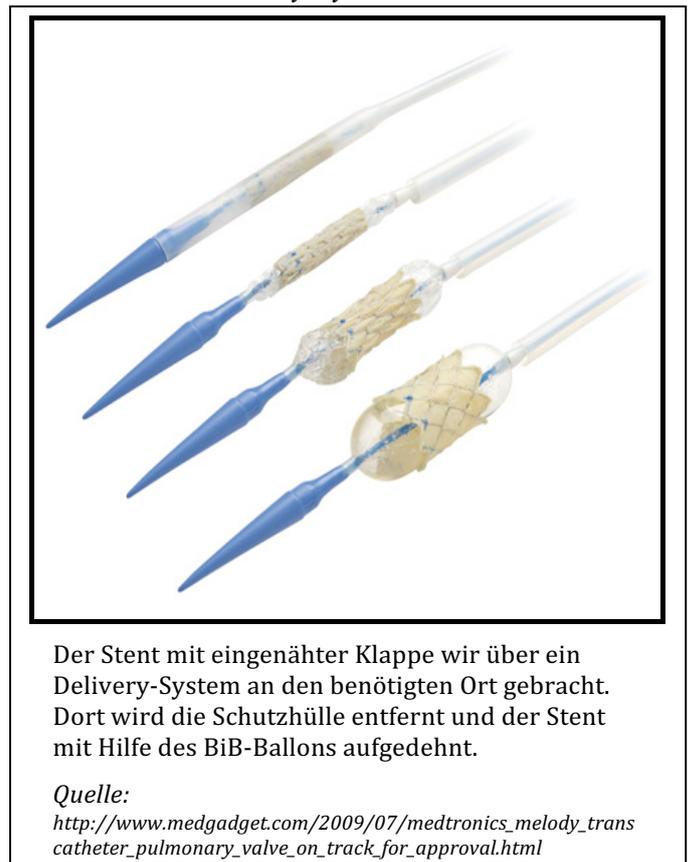


Abb. 4: Das Delivery-System



2006 wurde die Melody-Klappe (Medtronic Inc., Minneapolis, Minneapolis, Minnesota) offiziell in Europa und Kanada, 2010 auch durch die FDA für die USA^{28,29} zur Implantation in ein bereits bestehendes, aber dysfunktionales Konduit zugelassen. Bisher wurden mehr als 6.000 Patienten weltweit mit einer Melody-Klappe behandelt, davon über 50 % Kinder mit angeborenen Herzfehlern.³⁰

1.2.1 Klinische Vorteile gegenüber der chirurgischen Therapie

Als klinische Vorteile gegenüber der chirurgischen Therapie zeigen sich die geringere Invasivität und kürzere Eingriffsdauer (1-2 Stunden statt 2-4 Stunden¹⁷) bei zugleich geringer Komplikationsrate^{18,18,31} und anhaltender Verbesserung der Hämodynamik¹⁸. Ebenso resultiert aus dem Verzicht der Sternotomie eine geringere Morbidität, Schmerzreduktion, kürzere Krankenhausaufenthalte³¹ und kürzere Genesungsphasen (ca. 1 Woche statt 6-8 Wochen³¹), was zu einer schneller verbesserten kardiopulmonalen Belastbarkeit führt.³² Diese positiven Begleiterscheinungen tragen zu verbesserter Lebensqualität der Patienten bei.³³

1.2.2 Limitationen des Einsatzbereiches der Melody-Klappe

Ein zu großer Diameter des geplanten Implantationsgebiets stellt die häufigste Limitation für einen Einsatz der Melody-Klappe dar. Die Melody-Klappe ist ein Ballon-expandierbares Konstrukt, weshalb die maximal entfaltbare Größe durch das Ablagesystem (Ensemble, Medtronic GmbH) begrenzt wird. Für die derzeit verfügbaren Materialien besteht die Größenlimitation des geplanten Implantationsgebiets von maximal 22 mm Diameter. Es gibt allerdings inzwischen Ansätze, diese Einschränkung über technische Modifikationen der Implantationstechnik zu reduzieren. Hierfür kommen zum Beispiel sogenannte Pre-Stenting Methoden („Russian doll“) oder das „PA jailing“ zum Einsatz, um ein geeignetes Implantationsbett für eine Melody-Klappe selbst in größeren Diameterbereichen zu ermöglichen.^{34,iii} War anfangs nur der Einsatz in dysfunktionale Konduits vorgesehen, gibt es nun auch Studien zur Implantation in native RVOTs.³⁵

Auch ein zu klein dimensioniertes Implantationsgebiet und zu kleine Körper- und somit Herzdimensionen können Limitationen für die Implantation einer Melody-Klappe bedeuten, da die lange unflexible Spitze des Implantationssystems möglicherweise nicht an den gewünschten Ort manövriert werden kann.³⁶

Eine weitere Einschränkung sind ungünstige Lageverhältnisse zwischen den Koronararterien und dem geplanten Implantationsgebiet und die sich daraus ergebende Gefahr einer externen Koronarkompression.²² Derartige Bedingungen werden bei gefährdeten Patienten mittels einer selektiven Koronarangiographie festgestellt, die zum Teil unter gleichzeitiger Inflation eines Hochdruckballons im geplanten Implantationsgebiet durchgeführt wird, um die Klappen-Expansion in diesem Bereich zu simulieren.²²

Allgemeine Ausschlusskriterien sind unter anderem eine aktive Endokarditis, Schwangerschaft oder stark fortschreitende nichtkardiale Erkrankungen mit einer weiteren Lebenserwartung von unter einem Jahr.³⁷

ⁱⁱⁱ „Russian doll“-Methode: Mehrere Stents werden ineinander implantiert, um den Innendiameter zu reduzieren; „PA jailing“-Methode: ein nichtbeschichteter Stent wird ausgehend von einer Pulmonalarterie (PA) bis in den RVOT gelegt, ohne den PA-Blutfluss zu hindern (Boudjemline Y et al. Outcomes and safety of transcatheter pulmonary valve replacement in patients with large patched right ventricular outflow tracts. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012 Aug-Sep;105(8-9):404-13.)

1.2.3 Strategien zur Prävention von Follow-up Komplikationen

Eine bedeutsame Follow-up Komplikation nach Melody-Klappenimplantation ist das Auftreten von Stentbrüchen mit einer beschriebenen Inzidenz von ca. 21% und die damit einhergehende Möglichkeit einer erneuten Obstruktion des RVOTs²⁵. Als Erfolg versprechende Maßnahme hat sich die zusätzliche Implantation eines oder mehrerer Stents vor der Melody-Implantation herausgestellt, das sogenannte „Pre-Stenting“; mithilfe dieser Maßnahme konnten der Implantationsbereich für die Melody-Klappe als sogenannte „Landezone“ vorbereitet und das Risiko für Stentbrüche im Follow-up reduziert werden.^{38,39}

In einer Register-Studie aus Italien wurde berichtet, dass sich die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Endokarditis¹⁹ durch eine intensivere Endokarditis-Prophylaxe³¹ verringern ließ. Derartige Beispiele zeigen an, welchen starken Einfluss neue Erkenntnisse bezüglich Implantationstechnik und Nachbehandlung auf den Forschungsstand und die medizinische Praxis haben. Lurz et al.¹⁸ bezeichneten dieses „Dazulernen“ als eine „learning curve“.

1.3 Physiologische Aspekte nach Melody-Klappenimplantation

Neben den technischen Aspekten zur Melody-Klappenimplantation wurden auch die physiologischen Konsequenzen einer verbesserten Hämodynamik im RVOT-Bereich wissenschaftlich bearbeitet. Der minimal-invasive Charakter der Implantationsprozedur und die fehlende Notwendigkeit des Einsatzes der Herz-Lungenmaschine während der Melody-Klappenimplantation machen dieses Verfahren besonders geeignet für derartige Studien, weil Störgrößen-Einflüsse minimiert werden. In diesem Forschungskontext werden die folgenden beiden Messverfahren häufig eingesetzt: die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) und die Spiroergometrie.

Coats et al. zeigten mithilfe der kardialen MRT, dass Patienten in der akuten Phase nach der Melody-Klappenimplantation ein reduziertes rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen (RVEDV) und ein vergrößertes linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV) aufwiesen; diese Beobachtung zeigte sich unabhängig von der zugrundeliegenden hämodynamischen Läsion, sei es eine führende Pulmonalklappen-/RVOT-Stenose³² oder eine führende Pulmonalklappeninsuffizienz⁴⁰. Jedoch zeigte sich in der Spiroergometrie nur in der Gesamtgruppe der Patienten mit zugrundeliegender Pulmonalklappen-/ RVOT-Stenose eine signifikante Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme (MVO₂) in der akuten Phase nach Melody-Klappenimplantation³², wohingegen in der Gesamtgruppe der Patienten mit zugrundeliegender Pulmonalklappeninsuffizienz keine statistisch signifikante Veränderung der MVO₂ nachzuweisen war⁴⁰.

Es zeigte sich aber in einer weiteren Arbeit von Lurz et al., dass das Ausmaß der Reduktion des PARV- Druckgradienten stark und hochsignifikant mit der Veränderung der MVO₂ korrelierte ($r(\text{part}) = -0.59$; $p < 0.001$)⁴¹, und zwar unabhängig von der zugrundeliegenden hämodynamischen Läsion⁴¹; selbst eine geringe Reduktion des PARV- Druckgradienten war mit einer Verbesserung der MVO₂ assoziiert⁴¹.

1.4 Eigene Zielsetzungen

1.) In der vorliegenden Dissertation erfolgt eine ausführliche Beschreibung der klinischen und hämodynamischen Ergebnisse nach Melody-Klappenimplantation in Pulmonalisposition im Deutschen Herzzentrum Berlin.

2.) Das Ausmaß der Reduktion des PARV-Druckgradienten stellt den derzeit interessantesten Parameter dar, um das physiologische/funktionelle Outcome nach der Melody-Klappenimplantation vorhersagen zu können. Jenes wurde als stark korrelierend mit der Verbesserung des MVO₂ nachgewiesen⁴¹. Die vorliegende Dissertation setzt hier an. Es soll analysiert werden, ob es in der untersuchten Kohorte patientenbezogene und/oder implantationsbezogene Faktoren gab, die mit dem Ausmaß der Reduktion des PARV-Druckgradienten assoziiert waren. Mit dieser Analyse soll evaluiert werden, ob ggf. Modifikationen bei der Patientenauswahl und/oder der Implantationstechnik zu einer stärkeren Reduktion des PARV-Druckgradienten führen könnten. Die Patienten wurden anhand der Reduktion des PARV-Druckgradienten in 3 Gruppen unterteilt und diese anschließend vergleichend analysiert:

- Gruppe 1: Patienten mit der geringsten Reduktion des PARV-Druckgradienten
(Definition für die Dissertation als „schlechtestes Analyse-Outcome“)
- Gruppe 2: intermediäre Gruppe
- Gruppe 3: Patienten mit der größten Reduktion des PARV-Druckgradienten
(Definition für die Dissertation als „bestes Analyse-Outcome“)

2. METHODIK

Im Folgenden werden das Studiendesign, die Patientengruppen sowie das Datenerhebungsverfahren beschrieben.

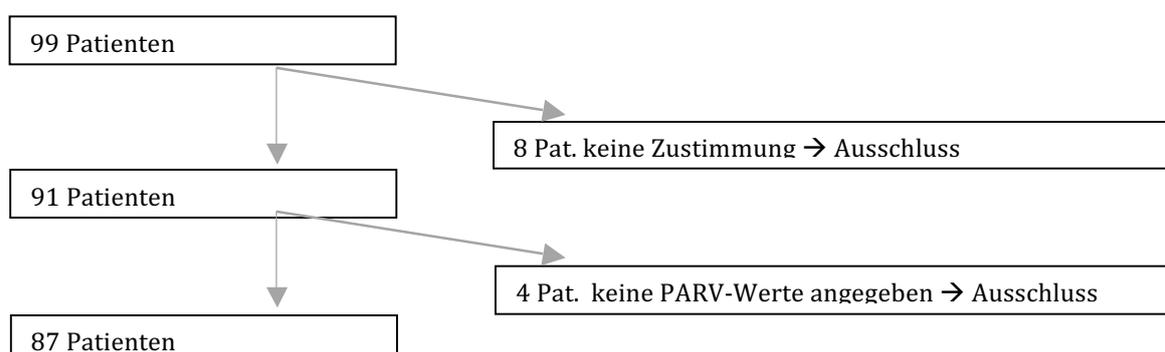
2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei der vorliegenden Dissertation um eine retrospektive Datenanalyse einer nicht-randomisiert angewendeten Therapie. Es werden monozentrische Ergebnisse nach Melody-Klappenimplantationen in Pulmonalisposition im Deutschen Herzzentrum Berlin dargelegt.

2.2 Patienten-Einschluss zur Datenanalyse

Zwischen dem 15. Juni 2007 und dem 10. September 2012 erfolgte im Deutschen Herzzentrum Berlin bei 99 Patienten eine Melody-Klappenimplantation in Pulmonalisposition; bei 91/99 (92%) Patienten lag eine schriftliche Einwilligung zur Datenverwendung vor (Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin: Referenz EA2/002/12). Zur weiteren Datenanalyse in dieser Dissertation wurden jedoch nur 87/91 (96%) Patienten eingeschlossen, da bei 4/91 (4%) Patienten – aufgrund fehlender Werte – die Reduktion des PARV- Druckgradienten als wesentlicher Analyseparameter der vorliegenden Dissertation nicht evaluiert werden konnte (siehe Grafik 2).

Grafik 2: Patienten-Einschluss Flussdiagramm



Die 87 Patienten wurden dann nach dem Ausmaß der Reduktion des PARV-Druckgradienten in drei Gruppen zu je 29 Patienten eingeteilt. Zur Einteilung in die Gruppen wurden die aus den systolischen Druckwerten errechneten PARV-Gradienten verwendet; alternativ wurden die sogenannten Druckrückzugs-Werte von PA nach RV (sog. „pullback“) verwendet, sofern keine separaten systolischen Druckwerte vorhanden waren.

Hierbei ist eine besonders große Gradientenreduktion besonders günstig. Nachfolgend wird die Gruppe mit der größten Gradientenreduktion als Gruppe mit dem „besten Analyseoutcome“ bezeichnet.

Die drei Untergruppen wurden miteinander verglichen, um zu evaluieren, ob es einen signifikanten Unterschied gibt. Dieser wird durch p dargestellt.

2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv über die Papier-basierten Patientenakten sowie über die im Deutschen Herzzentrum Berlin zur Verfügung stehenden elektronischen Dokumentations-Programme. Zur Analyse herangezogen wurden Herzkatheterprotokolle, Fluoroskopie- /Angiographie-Sequenzen der Melody-Klappenimplantation, Daten zur Echokardiographie, Arztbriefe und Röntgenbilder.

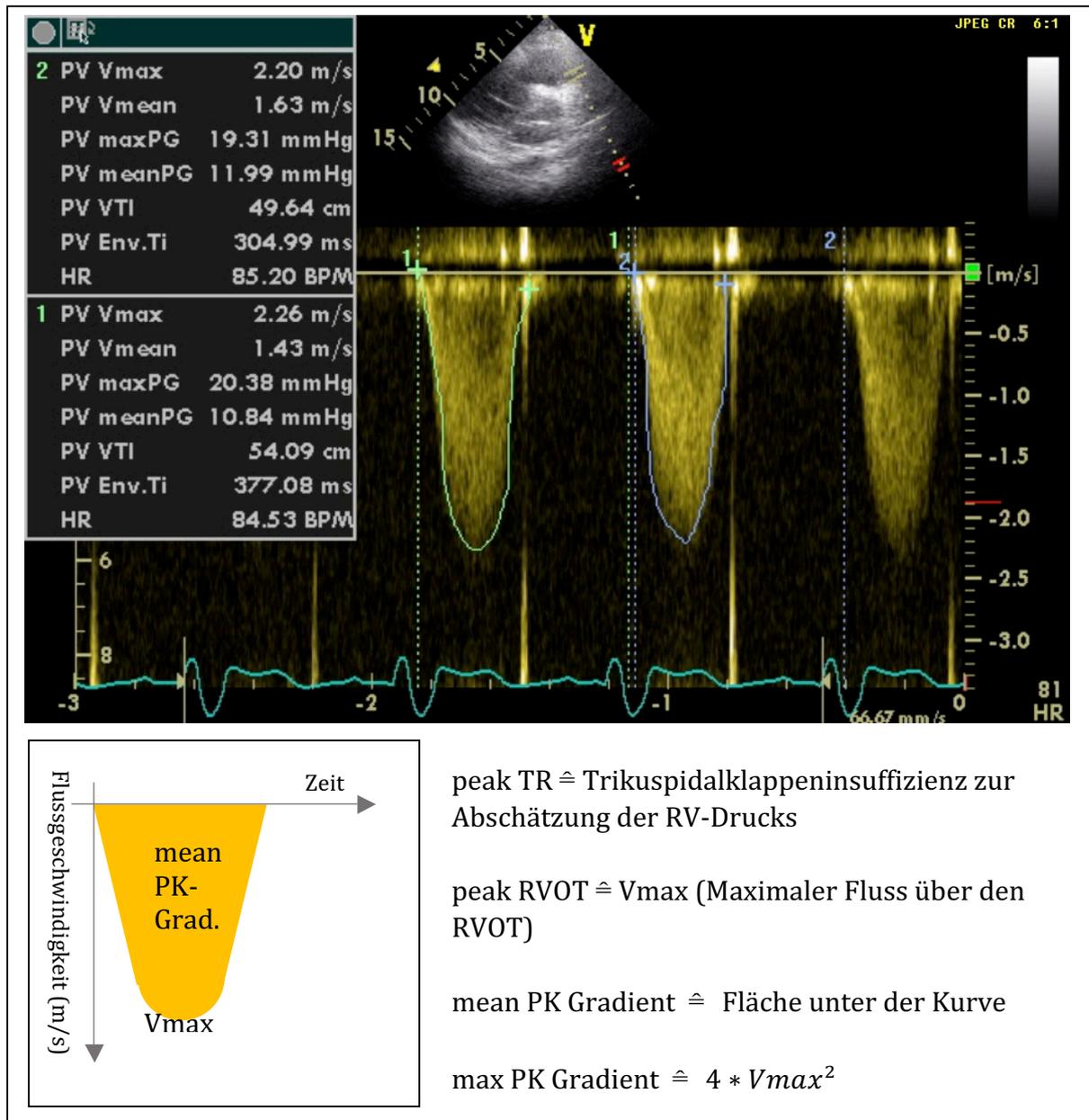
2.3.1 Katheter-Prozedur

Die Katheter-Prozedur erfolgte bei allen 87 Patienten unter sterilen Bedingungen in tiefer Sedierung in einem Herzkatheterlabor des Deutschen Herzzentrums Berlin. Für die Anlage der venösen Schleuse wurde bei 83/87 (95%) Patienten der femorale Zugangsweg gewählt, bei 4/87 (5%) der jugulare. Die in der vorliegenden Dissertation verwendeten invasiven Druckwerte wurden vor und direkt nach der Melody-Klappenimplantation erhoben. Hierbei wurden der rechtsventrikuläre (RV)-Druck, der Pulmonalarterien (PA)-Druck, sowie der linksventrikuläre (LV)-Druck und die Druckverhältnisse in der Aorta und/oder der Arteria femoralis gemessen.

2.3.2 Echokardiographie

Zur nicht-invasiven Evaluation der Hämodynamik und Klappenfunktion wurde routinemäßig auch eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Die Echokardiographie wurde im Regelfall vor und unmittelbar nach Melody-Klappenimplantation (TPVI) durchgeführt, ebenso nach einem Jahr und nochmals beim letzten Patientenkontakt.^{iv}

Abb. 5: Erläuterung Gradienten



^{iv} Die letzte Untersuchung kann zeitlich auch vor der 1-Jahres-Kontrolle liegen. War keine 1-Jahres-Kontrolle vorhanden, wurden Interventionen bis dann berücksichtigt. Lagen Nachuntersuchungen nach der 1-Jahres-Kontrolle vor, wurde für diese Patienten nur der Zeitraum nach 1 Jahr betrachtet.

Weil nicht alle Zwischenuntersuchungen am Deutschen Herzzentrum Berlin stattfanden, ist kein Zugriff auf die Briefe, ggf. Reinterventionen in anderen Krankenhäusern, möglich.

Die Daten wurden in der Ambulanz für Angeborene Herzfehler, Deutsches Herzzentrum Berlin evaluiert (VIVID S6 , VIVID 7 oder VIVID E9, jeweils GE, Medical System, Milwaukee, Wis).

Der systolische RV-Druck wurde anhand der maximalen Strömungsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappeninsuffizienz abgeschätzt¹⁴; ebenso wurde die maximale Flussgeschwindigkeit im Bereich der Melody-Klappe bestimmt.⁴²

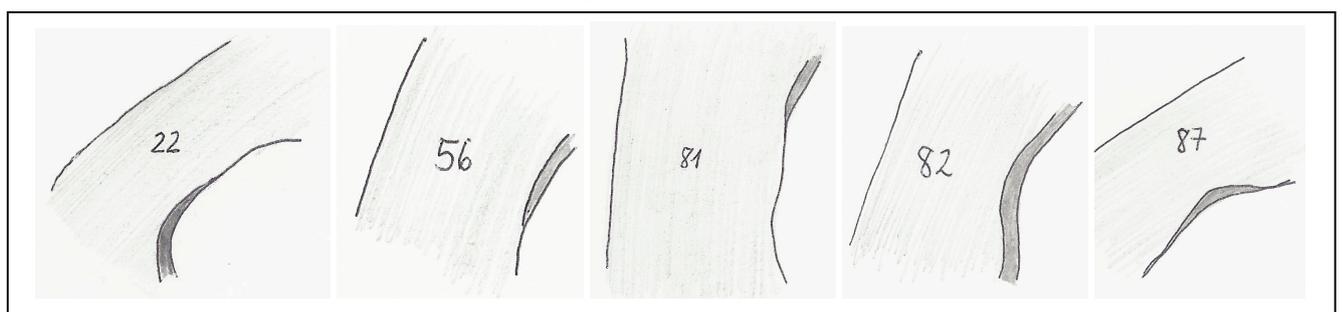
Der Grad der Pulmonalklappen/Melody-Klappeninsuffizienz wurde qualitativ eingeschätzt über die Doppler-Farbkodierung des Blutflusses: „0“ = keine Insuffizienz, „1“ = trivial, „2“ = mild, „3“ = mittelgradig, „4“ = stark.⁴²

2.3.3 Röntgen und Fluoroskopie/ Angiographie

Zur Beurteilung von möglichen Stentbrüchen wurden die routinemäßig durchgeführten Thorax-Röntgenaufnahmen herangezogen; zumeist wurden Thorax-Röntgenaufnahmen ein Jahr nach Melody-Klappenimplantation (TPVI) und ggf. zusätzlich zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt.

Die Überprüfung auf „Recoil“, also dem Nachgeben der Stent-Radialkraft nach Ballondeflation³⁸, erfolgte qualitativ mittels visueller Beurteilung. Dafür wurden anhand der Fluoroskopie-/ Angiographie-Videosequenzen vor und nach Melody-Klappenimplantation die Stentkonturen manuell „durchgepaust“ (Beispiele s. Abb. 5) und die etwaig vorhandene Recoil-Fläche des Stents grau schraffiert.

Abb. 6: Beispiele für die grafische Erfassung des Recoils



2.3.4 Weitere Datenerhebung

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

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

Der letzte klinische Kontakt mit dem Deutschen Herzzentrum wurde als letztes Follow-Up gewertet. Alle Daten, die bis zum 23.10.2012 vorlagen, wurden erhoben.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde über SPSS Version 23 (SPSS Inc., SPSS, Chicago, USA) und GraphPad Prism6 Trial (Graphpad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) vorgenommen.

Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte in drei Schritten: Unter Zuhilfenahme des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests wurde - da dieser auch für die Verwendung bei kleinen Stichproben geeignet ist⁴³ - getestet, ob die Annahme der Abweichung von der Normalverteilung verworfen werden kann. Bei einer Signifikanz von $p > 0,05$ konnte deshalb eine Normalverteilung angenommen werden. Um dies weiter zu überprüfen, wurde im zweiten Schritt die „extremste Differenz“ dahingehend untersucht, ob sie den Tabellenwert⁴⁴, also im Falle von 87 Patienten z.B. 0,1456, nicht überschreitet. Als dritter und letzter Schritt wurde mithilfe eines Histogramms zusätzlich optisch beurteilt, ob die Verteilung einer Normalverteilung entspricht. Dies ist nötig, da bei kleinen Stichproben oft erst bei sehr starken Abweichungen von der Normalverteilung letztere rechnerisch verworfen wird.

Bei normalverteilten Variablen wurden zum Vergleich der drei Gruppen ANOVA herangezogen, für nicht normalverteilte Werte der Kruskal-Wallis-Test und für ordinalskalierte Variablen der Chi-Quadrat-Test. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Die Daten wurden i.d.R. als Mittelwert und Spannweite dargestellt, bei den nominalen Variablen numerisch mit Prozentangaben.

Die Multivarianzanalyse erfolgte mittels linearer Regression. Hierfür wurden die Parameter, deren $p > 0,05$, aber kleiner als $p < 0,2$ sind, visuell dahingehend beurteilt, ob eine Normalverteilung der „Standardisierten Residuen“ vorliegt. Dies war bei der PARV-Gradientenreduktion, der Größe der Melody-Klappe, der Anzahl der Herz-Operationen vor Melody-Klappenimplantation und dem maximalen Druck bei der Postdilatation der Fall sodass diese vier Parameter letztlich in die Multivarianzanalyse eingehen.

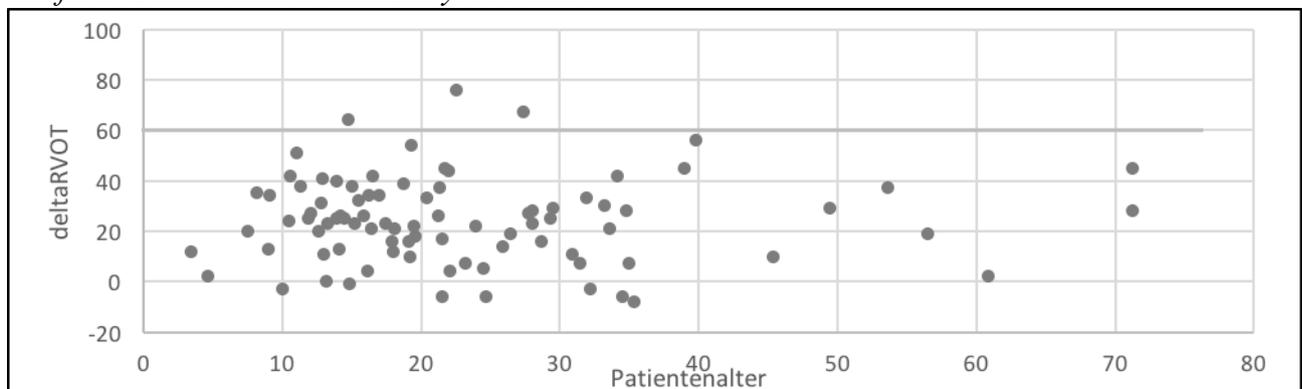
3. ERGEBNISSE

3.1 Patientencharakteristika

Das mittlere Alter bei Implantation betrug 23,2 (3,4-71,2) Jahre. In Grafik 3 wird deutlich, dass der überwiegende Teil der Patienten unter 40 Jahren alt war, nur zwei der 87 Patienten waren bei Implantation über 70 Jahre alt.

Hinsichtlich des Alters gibt es zwischen den nach Analyseoutcome sortierten Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Auffällig ist jedoch, dass die drei Patienten mit den stärksten Gradientenreduktionen zwischen 14,7 und 27,4 Jahren alt waren.

Grafik 3: Patientenalter und Analyseoutcome



Unter den Patienten waren 31 Frauen/ Mädchen und 56 Männer/ Jungen. Unterschiede in der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen gab es keine ($p=0,95$).

Die mittlere Körpergröße betrug 162,5 cm (102-190 cm), das mittlere Körpergewicht 58,6 kg (16-110 kg), der Body-Mass-Index (BMI) $21,5 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ ($13,9\text{-}33,5 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$) und die mittlere Körperoberfläche (BSA) $1,6 \text{ m}^2$ ($0,7\text{-}2,4 \text{ m}^2$).

Als vorherrschende Primärdiagnose ist die Fallot-Tetralogie mit 35,6 % zu nennen, gefolgt von der Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumsdefekt (19,2 %), der Transposition der großen Arterien mit Pulmonalklappenstenose (10,3 %), DORV (Double outlet right venticle; 10,3 %) und dem Zustand nach Ross-Operation (10,3 %). Weitere Primärdiagnosen spielten untergeordnete Rollen.

Im Mittel wurden die Patienten vor Einsatz der Melody-Klappe 2,46 (1-7) mal operiert, davon 2,01 (0-6) mal am offenen Herzen, 0,45 (0-3) mal bei geschlossenem Brustkorb. Der Unterschied, der zwischen den Gruppen auftrat, ist zwar nicht signifikant (p=0,145), aber geringer als 0,2 und geht somit in die multivariante Regressionsanalyse ein.

Die überwiegend eingesetzten PARV- Konduits waren Homografts (50,6 %) und Heterografts „Contegra“ (20,7 %). Hier lässt sich keine Tendenz von Gruppe 1 zu Gruppe 3 erkennen.

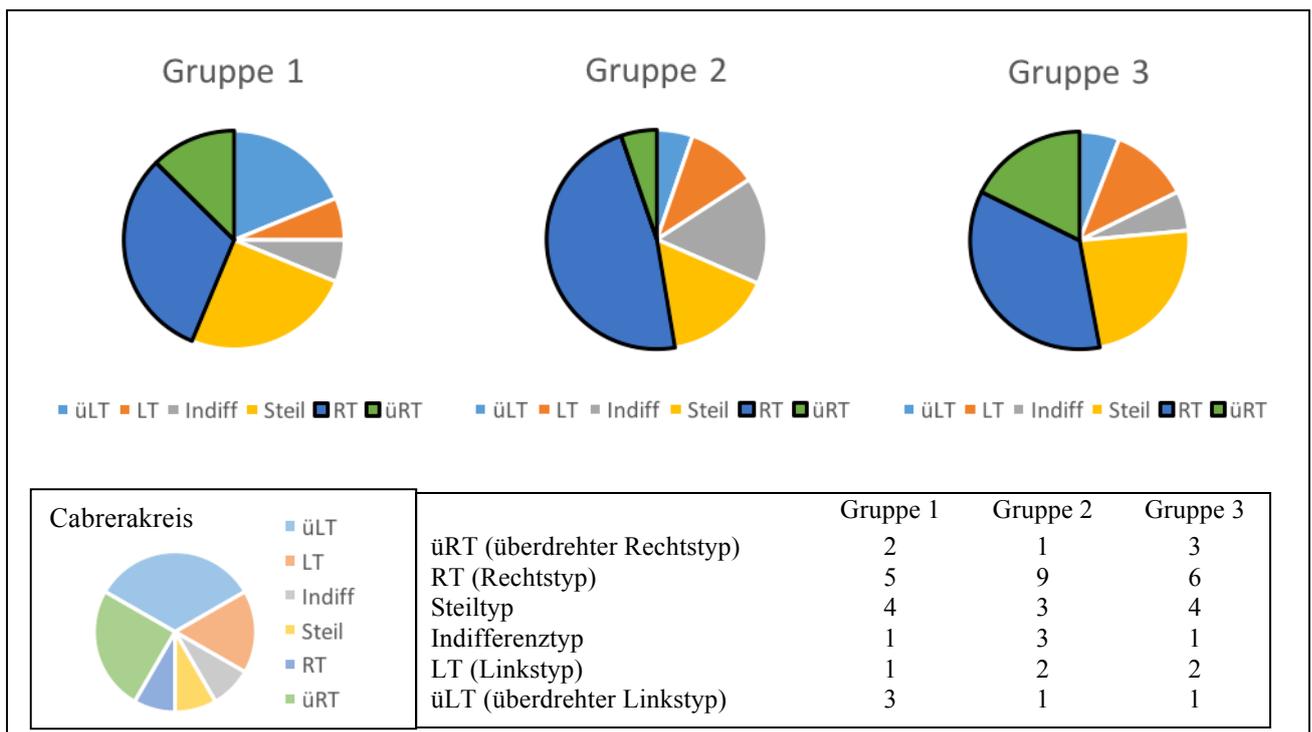
Tabelle 1: Patientencharakteristika

Parameter	Gesamtgruppe (n = 87)	Gruppe 1 (n=29)	Gruppe 2 (n=29)	Gruppe 3 (n=29)	p (zw.Gr)
Alter bei Implantation (J), Mittelwert, <i>Spannweite</i>	23,3 (3,4-71,2)	23,1 (3,4-60,9)	23,9 (7,5-71,2)	22,8 (8,2-71,2)	0,812
Geschlecht (weiblich/männlich), n	31 / 56	10 / 19	10 / 19	11 / 18	0,951
Körpergröße (in cm) <i>Spannweite</i>	162,5 (102-190)	162,21 (102-190)	164,62 (117-190)	160,59 (121-183)	0,579
Gewicht (in kg), Mittelwert, <i>Spannweite</i>	58,6 (16-110)	59,9 (16-110)	59,9 (19-96)	56,0 (16-110)	0,685
BMI ($\frac{kg}{m^2}$), Mittelwert, <i>Spannweite</i>	21,6 (13,9-33,5)	21,9 (14,3-33,5)	21,7 (13,9-31,0)	21,0 (14,3-30,3)	0,720
Körperoberfläche (BSA) (m^2), Mittelwert, <i>Spannweite</i>	1,6 (0,67-2,38)	1,6 (0,7-2,4)	1,6 (0,8-2,2)	1,6 (0,9-2,2)	0,510
Primärdiagnose, n					
Fallot-Tetralogie	31	15	8	8	
Pulmonalatresie mit VSD	15	3	5	7	
TGA mit Pulmonalstenose und VSD	9	2	3	4	
Dysfunktionen der Aortenklappe (Z.n. Ross-OP)	9	1	5	3	
Double outlet right ventricle	9	5	1	3	
Truncus arteriosus communis	7	2	4	1	
PS	1	0	1	0	
PS+VSD erworben	1	0	1	0	
Pulmonalatresie, ASD II, TI	1	0	0	1	
PS, unterbrochener Aortenbogen	1	0	0	1	
Valvuläre PS kritisch	1	0	0	1	
COPD, Pulmonale Hypertonie	1	0	1	0	
Vorhergegangene OPs (n), Mittelwert, <i>Spannweite</i>	2,46 (1-7)	2,21 (1-5)	2,86 (1-7)	2,31 (1-4)	0,145**
Offene (n), Mittelwert, <i>Spannweite</i>	2,01 (0-6)	1,79 (0-5)	2,38 (0-6)	1,86 (0-3)	0,229
Geschlossene (n), Mittelwert, <i>Spannweite</i>	0,45 (0-3)	0,41 (0-2)	0,48 (0-3)	0,45 (0-2)	0,857
Charakteristika des Rechten Ausflusstrakts (n)					
Homograft	44	14	16	14	
Contegra	18	8	4	6	
Bioprothese (z.B. Hancock, Carpentier-Edwards)	8	0	4	4	
Nativ oder patch-extended	1	1	0	0	
andere	16	6	5	5	

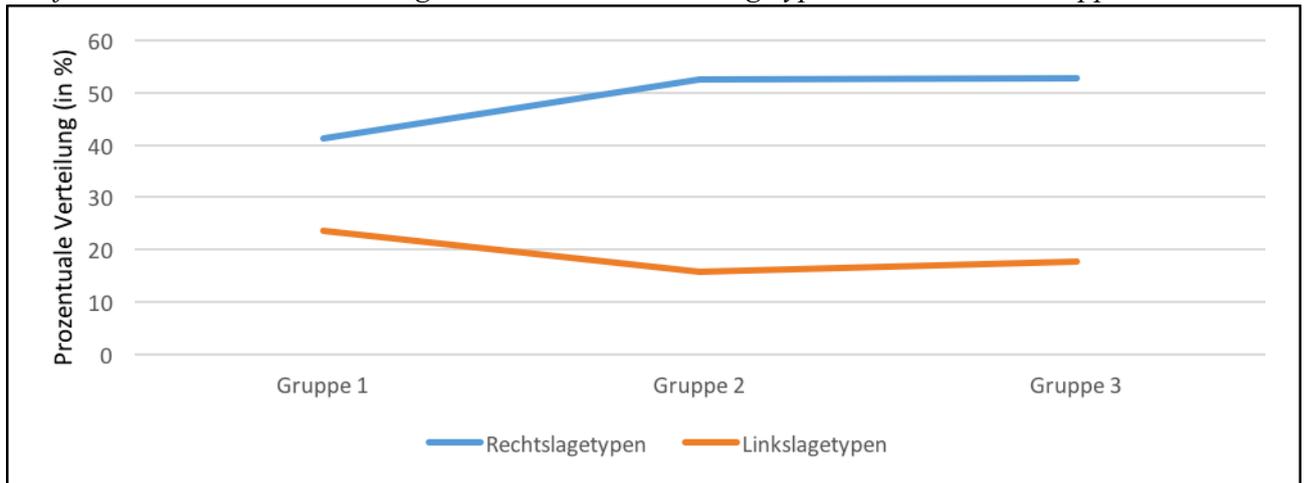
ASD: Vorhofseptumdefekt; PS: Pulmonalklappenstenose; TGA: Transposition der großen Gefäße; TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz; VSD: Ventrikelseptumsdefekt ** Geht in Multivariananalyse ein

Bei 53 Patienten konnten Daten zu den Lagetypen des Herzens erhoben werden. Grafik 4 zeigt die Verteilung der Lagetypen in den drei Gruppen vor Melody-Implantation. Hier fällt auf, dass die Rechtslagetypen (Rechtstyp (RT) und der überdrehte Rechtstyp (üRT)) in Gruppe 3, der Gruppe mit dem besten Analyseoutcome, dominieren. Gruppe 2 zeigt ein ähnliches Bild, jedoch schon einen geringeren Anteil an Rechtslagetypen. Bei Gruppe 1, der Gruppe mit dem schlechtesten Analyseoutcome, kommen dagegen deutlich weniger Rechtslagetypen vor. Umgekehrt verhält es sich mit den Linkslagetypen. So ist eine Abnahme des Anteils der Linkslagetypen (Linkstyp (LT) und überdrehter Linkstyp (üLT)) v.a. im Übergang von Gruppe 1 zu Gruppe 2 zu verzeichnen (s. Grafik 5).

Grafik 4: Anteil der Lagetypen vor Melody-Implantation



Grafik 5: Prozentuale Verteilung der Rechts- und Linkslagetypen sortiert nach Gruppen

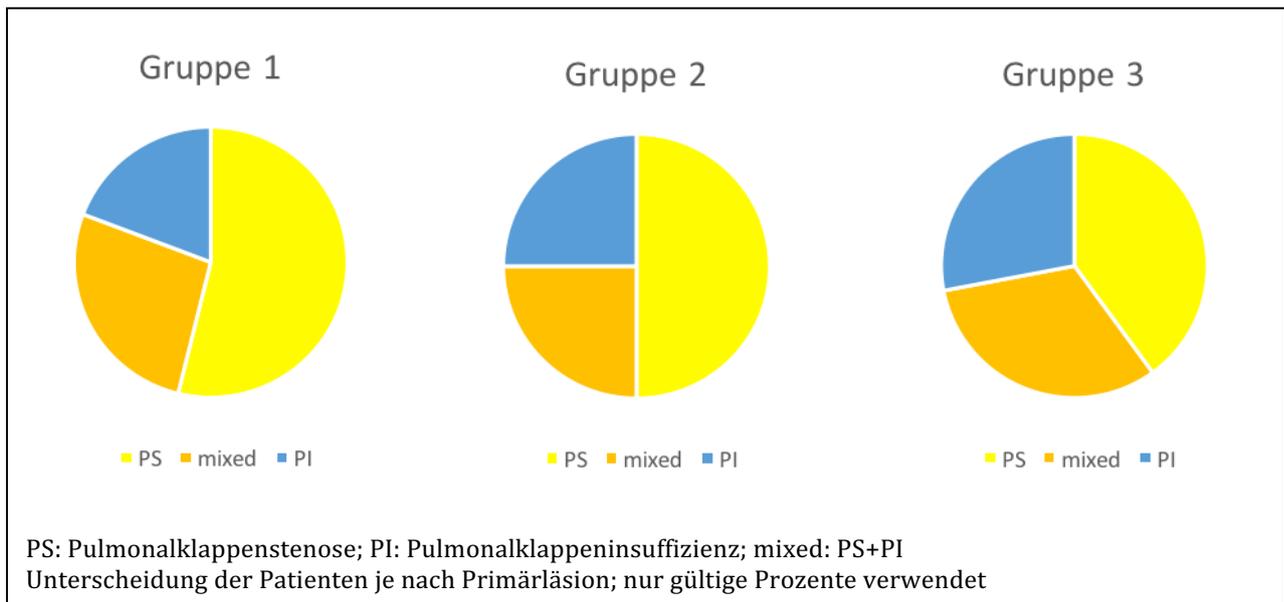


3.2 Implantationsverhältnisse und Lage des Melody-Grafts

Die Indikationen für Klappenimplantation waren Pulmonalklappenstenose (47,9 %), Pulmonalklappeninsuffizienz (28,2 %) und kombinierte Läsionen (23,9 %). Es gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,079$).

Bei Betrachtung der Grafik 6 wird jedoch deutlich, dass es eine Tendenz gibt, da in der Gruppe mit der geringsten Gradientenreduktion (Gruppe 1) die Pulmonalklappenstenosen deutlich überwiegen. Dem gegenüber sind in Gruppe 2 deutlich weniger Pulmonalklappenstenosen vorhanden und die Anzahl der Pulmonalklappeninsuffizienzen nimmt zu. Dieser Trend ist ebenso von Gruppe 2 zu Gruppe 3 zu beobachten.

Grafik 6: Primärläsion – Stenose, Insuffizienz oder Kombination aus beidem



Bei den PARV-Konduits vor Implantation des Melody-Grafts beträgt der mittlere angegebene Durchmesser 19,84 mm. Eine genauere Unterscheidung in die Untergruppen ist sinnvoll, um der Tatsache gerecht zu werden, dass zum einen Teil der innere, zum anderen Teil der äußere Durchmesser berücksichtigt wird (s. Tabelle 2, S.27). So wird bei den Homo- und Heterografts das innere Lumen und bei den Bioprothesen das äußere Lumen erhoben.

Um ein besseres Maß dafür zu haben, wie gut die Größe des implantierten Melody-Grafts zu den vorherrschenden Größenverhältnissen des RVOTs (Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt) passte, wurde der Melody-zu-Konduit-Index (MKI) eingeführt. Dieser errechnet sich wie folgt:

$$MKI = \frac{\text{Melody-Größe}}{\text{Konduit-Diameter}}$$

Sowohl bei dem MKI (Melody-zu-Konduit-Index), als auch dem korrigierten MKI ($= \frac{MKI}{BSA}$) gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 2: Implantationsverhältnisse und Lage des Melody-Grafts

Parameter	Gesamtgruppe (n = 87)	Gruppe 1 (n=29)	Gruppe 2 (n=29)	Gruppe 3 (n=29)	p (zw.Gr)
Größe des PARV-Konduits (in mm), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	19,84 (12-28)	19,96 (12-28)	19,97 (14-25)	19,54 (12-25)	0,891
Homograft (inneres Lumen)	20,09	20,77	19,44	20,29	
Heterograft (inneres Lumen)	18,21	17,13	19,50	18,00	
Bioprothese (äußeres Lumen)	21,09	-	20,50	21,67	
Melody-zu-Konduit-Index (MKI), <i>Mittelwert *1 Spannweite</i>	1,06 (0,72-1,67)	1,08 (0,79-1,50)	1,04 (0,72-1,43)	1,05 (0,78-1,67)	0,809
MKI für Inneres Lumen, <i>Mittelwert, Spannweite</i>	3,23 (0,80-1,50)	1,12 (0,88-1,50)	1,07 (0,80-1,43)	1,04 (0,80-1,38)	0,442
MKI/BSA, <i>Mittelwert, Spannweite</i>	0,71 (0,37-1,93)	0,74 (0,38-1,93)	0,67 (0,39-1,42)	0,73 (0,37-1,18)	0,643
MKI/BSA für Inneres Lumen, <i>Mittelwert, Spannweite</i>	0,74 (0,37-1,93)	0,81 (0,42-1,93)	0,67 (0,42-1,00)	0,70 (0,37-1,13)	0,758
Primärläsion					0,079**
Stenose (PS) *2, n, <i>(gültige Prozente)</i>	34 (47,9%)	14 53,8%	7 26,9%	5 19,2%	-
Insuffizienz (PI) *3, n, <i>(gültige Prozente)</i>	20 (28,2%)	10 50,0%	5 25,0%	5 25,0%	-
Kombinierte Läsion*4 (PS+PI), n, <i>(gültige Prozente)</i>	17 (23,9%)	10 40,0%	8 32,0%	7 28,0%	-
Kalzifikation des RVOTs (n), <i>(Prozent) *5</i>	58 (66,7%)	18(62,1%)	18(62,1%)	22(75,9%)	0,437
Kontakt mit Brustwand (n), <i>(Prozent) *6</i>	30 (34,5%)	9	7	14	0,138**
Voll anliegend (n)	10	0	3	7	0,015*
Ecke anliegend (n)	20	9	4	7	0,291
Recoil (n) *7	45 *8	14	14	17	0,557

* $p < 0,05$; *signifikant*

** $p \geq 0,05$, aber $< 0,2$ → *geht in die Multivarianzanalyse ein*

*1 *Melody-Größe/ Konduit-Diameter*

*2 *Pulmonalklappeninsuffizienz < moderate UND peak RVOT velocity $\geq 3,5$ m/s*

*3 *Pulmonalklappeninsuffizienz > moderate UND peak RVOT velocity $< 3,5$ m/s*

*4 *Patienten, die weder die eine noch die andere Kategorie erfüllen*

*5 *Sichtbare Verschattung im Fluoroskopie/ Angiographie, die auch ohne Anpassung der Lichtverhältnisse erkennbar war (\geq minimal)*

*6 *Lageverhältnis des Melodystents zur inneren Brustwand*

*7 *Optische Erhebung anhand von Fluoroskopie/ Angiographie -Bildern, ob Melody-Stent nach Inflation wieder an Volumen verliert*

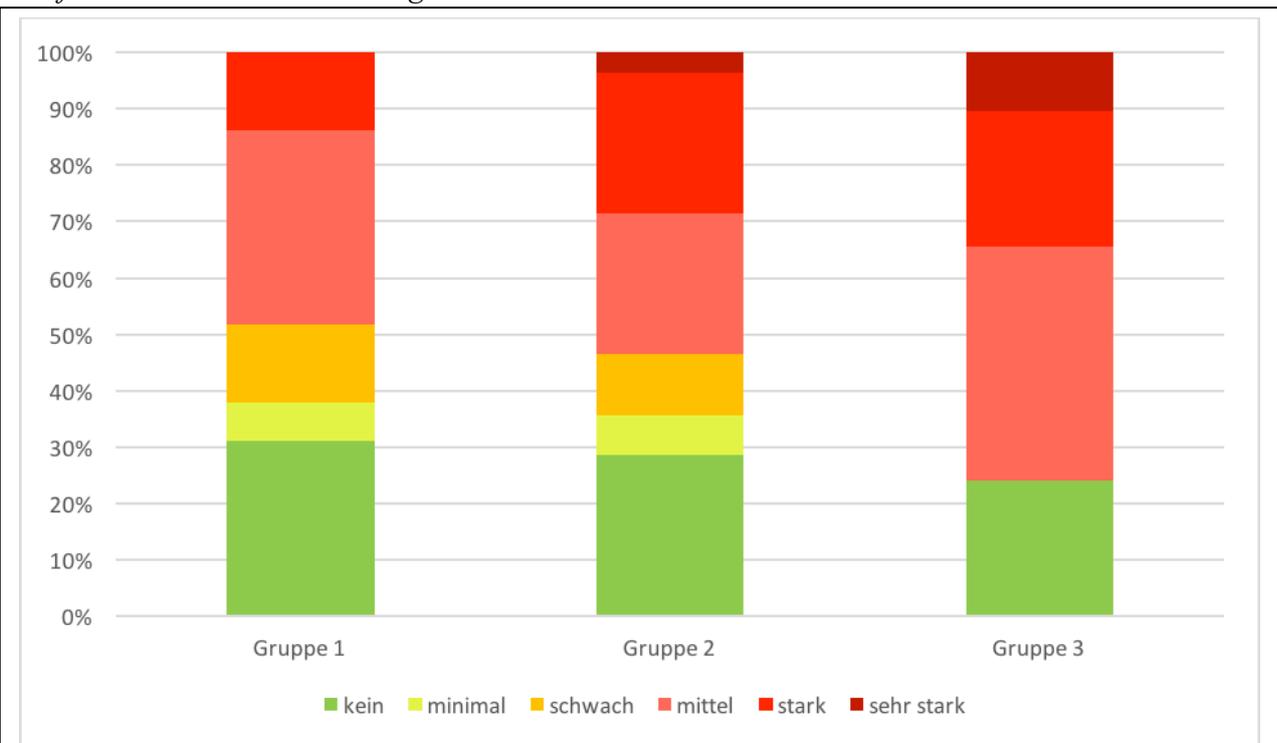
*8 *Bei einem Patienten nicht auswertbar, da kein Bild direkt nach Implantation vorhanden, lediglich von Nachdilatation mit Hochdruckballon → höchstwahrscheinlich lag also ein Recoil vor → eigentlich 46 Patienten*

Ein Recoil, d.h. ein Volumenverlust des Stents mit integrierter Melody-Klappe nach Ballondeflation, kommt bei 45 Patienten (46; s. Anmerkungen unter Tabelle) vor, also bei 51,7 % (52,9 %). Hier gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Hervorzuheben ist jedoch, dass fast immer in der Fluoroskopie/ Angiographie der posteriore Anteil vom Recoil betroffen war. Da sich dies als zufällige Feststellung nach vollständiger Datenerhebung ergab konnte später - ohne Zugriff auf die Daten - diesbezüglich keine genauere Differenzierung mehr vorgenommen werden.

Bei 66,8% der Patienten lagen Kalzifikationen des RVOT vor. Bei alleiniger Betrachtung, ob sie erkennbar waren oder nicht (s. Tabelle 2), ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,437$) zwischen den Gruppen. Bei genauerer Differenzierung nach Stärkegrad der Kalzifikationen des RVOTs wird jedoch deutlich, dass in Gruppe 3, der Gruppe mit dem besten Analyseoutcome, die stärkeren Kalzifikationen dominieren. Hierfür wurden 6 Stärkegrade (s. Grafik 7) festgelegt.

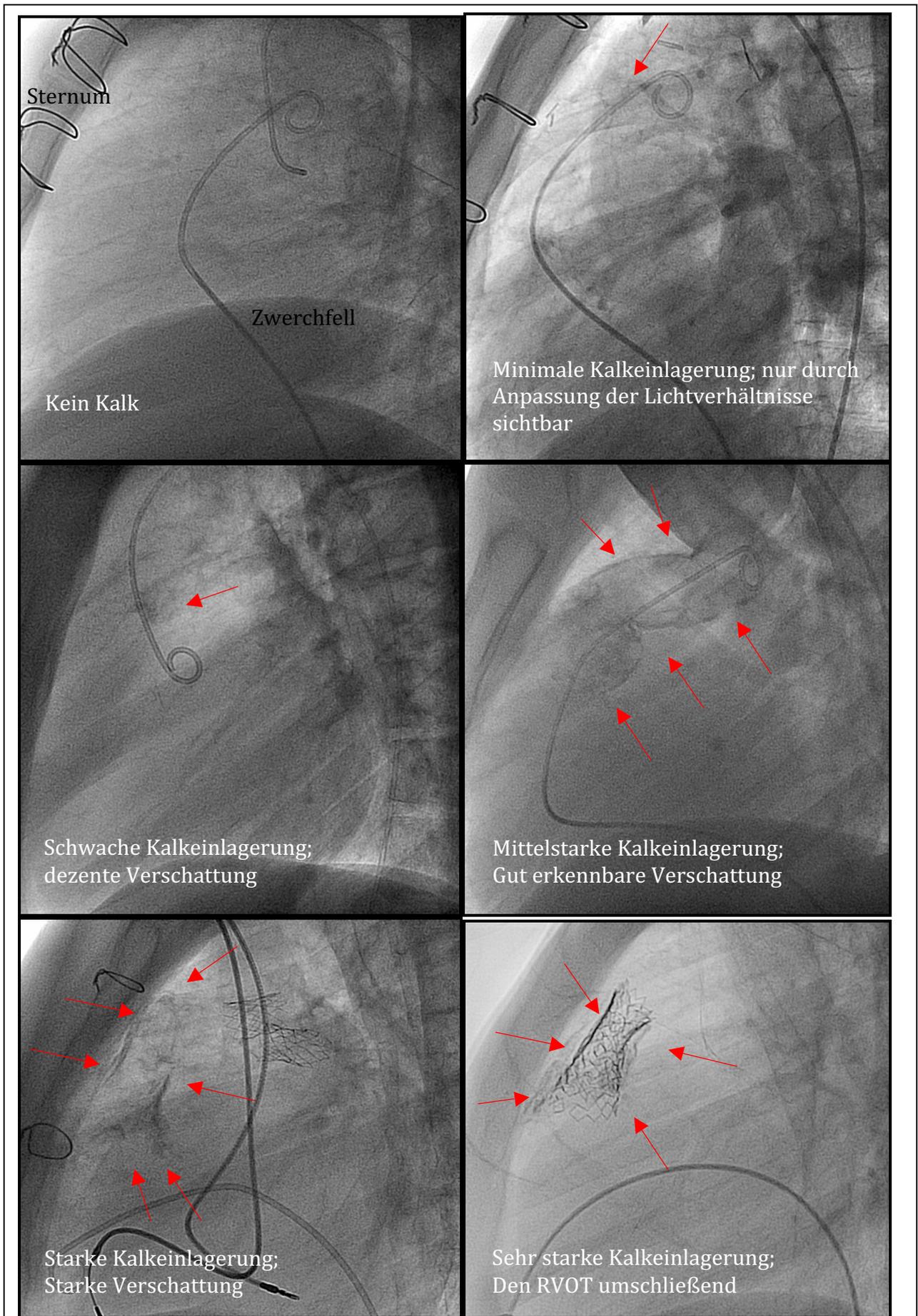
Grafik 7: Stärke der Verkalkung des RVOT



„keine“ Kalzifikation: in der Fluoroskopie/ Angiographie keine erkennbare Verschattung
 „minimal“: dezente Verschattung, nur bei Anpassung der Lichtverhältnisse erkennbar
 „schwach“: dezente Verschattung
 „mittel“: gut erkennbare Verschattung
 „stark“: sehr deutliche Verschattung
 „sehr stark“: Kalkspange, deutliche Abgrenzung

Grundlage hierfür war die eigene Auswertung der Fluoroskopie/ Angiographie -Sequenzen

Abb. 7: Stärke der Kalkeinlagerungen im Vergleich (Ansicht von lateral)

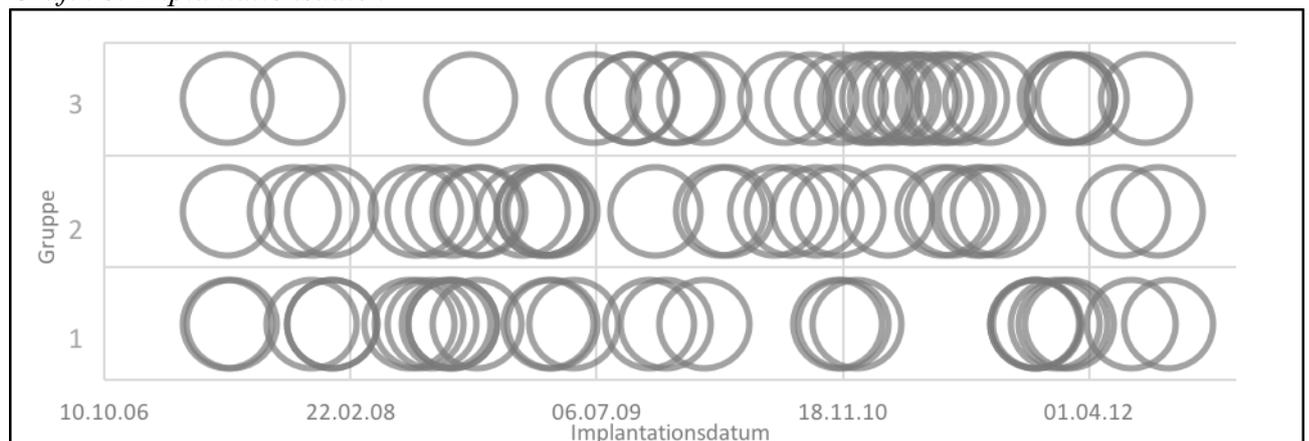


Der Blick auf die Lage der Melody-Grafts im Vergleich zur Brustwand verdeutlicht, dass eine Tendenz Richtung Signifikanz zwischen den Gruppen ($p=0,141$) besteht, sodass dieser Wert mit in die Multivarianzanalyse genommen wird. Präziser nach Lageart der Stents differenziert, wird erkennbar, dass beim Unterscheidungskriterium „Kontakt zur Brustwand voll anliegend“ eine deutliche Signifikanz ($p= 0,016$) hervortritt. So liegt bei Gruppe 1, der Gruppe mit dem schlechtesten Analyseoutcome, weniger Brustwandkontakt vor.

3.3 Details zum Implantationsablauf

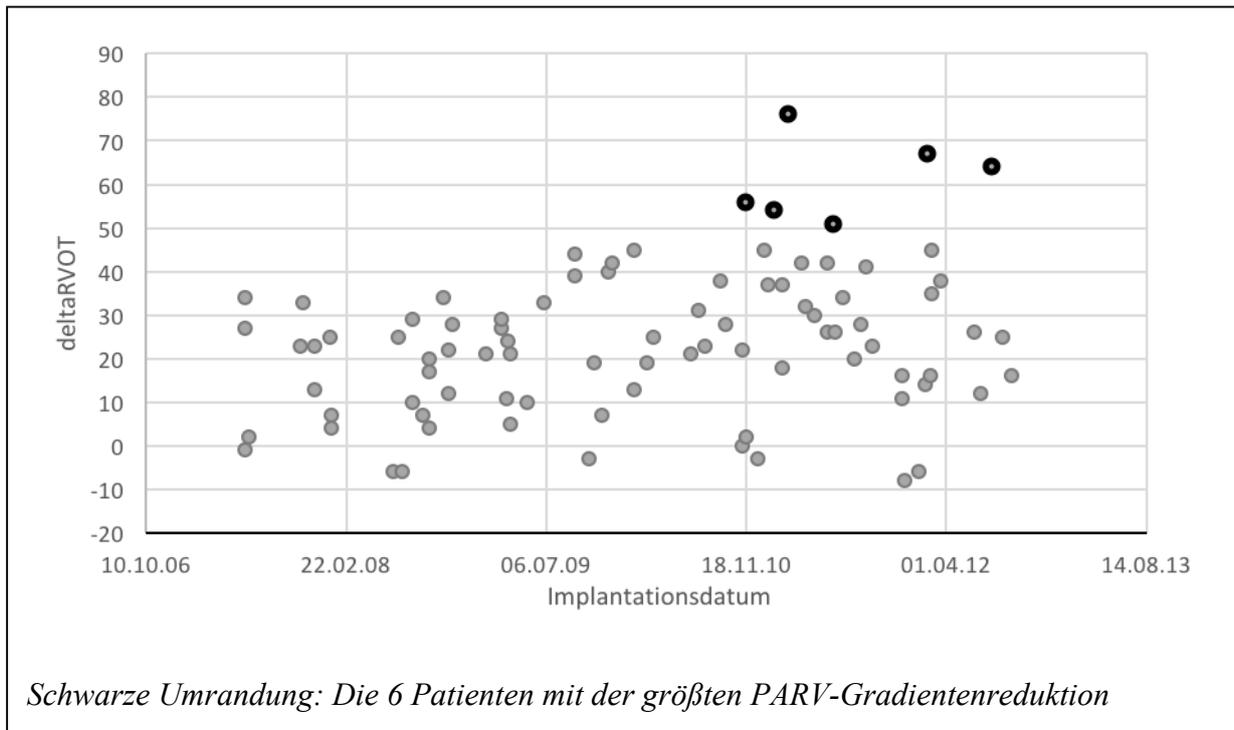
Zwischen dem 15. Juni 2007 und dem 10. September 2012 wurden bei den 87 Patienten die Melody-Klappen implantiert. Ein Vergleich der Implantationsdaten zeigt in Gruppe 3, der Gruppe mit dem besten Analyseoutcome, einen Anstieg der Implantationshäufigkeit gegen Ende des Untersuchungszeitraums (s. Grafik 8). Bei den Gruppen 1 und 2 gibt es diese Häufung nicht; die Implantationen fanden meist früher statt.

Grafik 8: Implantationsdaten



Verbindet man zwecks weiterer Differenzierung die Implantationsdaten und die genauen Veränderungen der Gradienten (s. Grafik 9, S.31), wird dies noch deutlicher. Hierbei zeigt sich zudem, dass die sechs Patienten mit dem besten Analyseoutcome allesamt nach dem 22.6.2011 operiert wurden und somit unter den 22 Patienten sind, bei denen die Melody-Klappe als letztes implantiert wurde.

Grafik 9: Implantationsdatum und Analyseoutcome



Zwar gibt es auch bei späteren Implantationszeitpunkten schlechte Analyseoutcomes, z.B. am 19.12.2011 und am 24.01.2012 sogar eine Verschlechterung des Gradienten nach Implantation, doch es zeigt sich eindeutig eine Tendenz in Richtung größere Gradientenreduktionen bei späterer Implantation, die knapp nicht signifikant sind ($p=0,053$).

Hinsichtlich der Dauer des Krankenhausaufenthalts, der durchschnittlich 4,8 Tage (2-17 Tage) ausmachte, ließ sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied ermitteln. Die Implantationsdauer betrug durchschnittlich 154,97 Minuten (75-290 Minuten), davon wurden im Durchschnitt 25,25 Minuten (6,4-97,7 Minuten) als Durchleuchtungszeit verwendet.

Bei allen Patienten wurde eine Angiographie der Pulmonalarterie durchgeführt, bei 87,2% zusätzlich eine selektive Koronarangiographie und bei 31% eine Koronarangiographie mit gleichzeitiger Benutzung eines Hochdruckballons am künftigen Platz der Melody-Klappe. Es traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

Eine Pre-Dilatation wurde bei 27,6% mit einem durchschnittlichen Maximaldruck von 2,14 atm vorgenommen. Hier ließ sich ebenso keine Tendenz in den einzelnen Patientengruppen

evaluieren. Selbst unter Einbeziehung der selektiven Koronarangiographie mit zusätzlichem Hochdruckballon – einer weiteren Prozedur, die eigentlich auch einer Pre-Dilatation entspricht – ergeben sich keine Unterschiede.

Tabelle 3: Details zum Implantationsablauf

	Gesamtgruppe (n=87)	Gruppe 1 (n=29)	Gruppe 2 (n=29)	Gruppe 3 (n=29)	p (zw.Gr)
Eingriffsdauer					
Implantationszeit (min), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	154,97 (75-290)	159,60 (75-290)	140,40 (110-191)	160,82 (84-252)	0,571
Durchleuchtungszeit (min), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	25,25 (6,4-97,7)	24,60 (6,4-63,4)	25,71 (10,0-77,7)	25,44 (6,5-97,7)	0,776
Angiographie PA, n, Prozent	87 (100%)	29 (100%)	29 (100%)	29 (100%)	
Selektive Koro, n, Prozent	68 (78,2%)	22(75,9%)	22(75,9%)	23(79,3%)	0,947
KoroHighPressure, n, Prozent	27 (31%)	11(37,9%)	10(34,5%)	6 (20,7%)	0,328
Pre-Dilatation					
Durchgeführt bei (n)	24	8	7	9	0,843
Anzahl, <i>Mittelwert, Spannweite</i>	0,45 (0-3)	0,45 (0-3)	0,41 (0-3)	0,48 (0-3)	0,884
Maximaler Druck (atm), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	2,14 (0-24)	1,76 (0-16)	3,00 (0-24)	1,66 (0-10)	0,972
Pre-Dil inklusive KoroHighPressure (n)	37	13	13	11	0,830
Pre-Stents					
Durchgeführt bei (n)	80	27	26	27	0,311
Anzahl, <i>Mittelwert, Spannweite</i>	1,30 (0-3)	1,07 (0-2)	1,24 (0-3)	1,59 (0-3)	0,024*
Anzahl insgesamt	113	31	36	46	
Anzahl, Aufteilung					
1 Stent	53	23	18	12	
2 Stents	21	4	6	11	
3 Stents	6	0	2	4	
Pre-Stent-Arten (insgesamt)					
CP uncovered	21	5	9	7	0,370
CP covered	28	6	8	14	
Andra XL	2	0	1	1	
MaxLD	42	20	18	14	
Größe Melody (cm), Mittelwert					
16 *1	1	0	0	1	0,141**
18	23	6	6	11	
20	23	6	11	6	
22	39	16	12	11	
24 *2	1	1	0	0	
Post-Dilatation					
Durchgeführt bei (n), <i>Prozent</i>	52 (59,8%)	13(44,8%)	19(65,5%)	20(69,0%)	0,182**
Anzahl, <i>Mittelwert, Spannweite</i>	0,91 (0-5)	0,66 (0-5)	1,07 (0-3)	1,00 (0-2)	0,280

Maximaler Druck (atm), Spannweite	7,87 (0-26)	5,38 (0-22)	8,72 (0-24)	9,52 (0-26)	0,111**
Dauer Krankenhausaufenthalt (Tage), Spannweite	4,8 (2-17)	4,90 (2-17)	4,86 (2-16)	4,66 (2-8)	0,319

* $p < 0,05$; signifikant

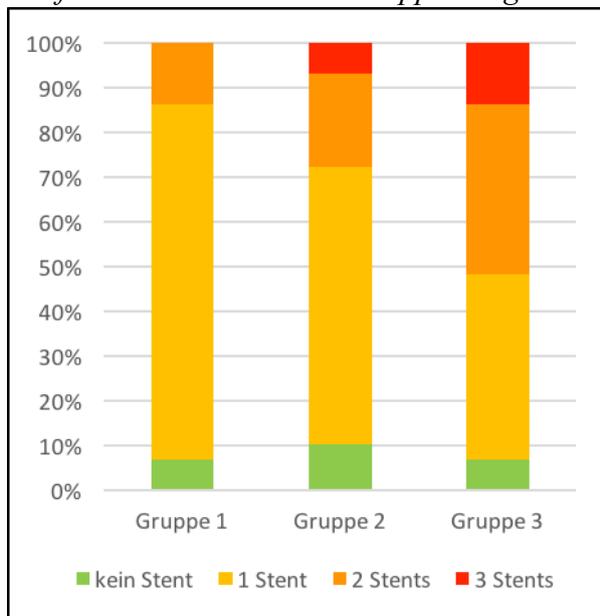
** $p \geq 0,05$, aber $< 0,2 \rightarrow$ geht in die Multivarianzanalyse ein

*1: Aufgrund der vorliegenden Größenverhältnisse wurde die Melody-Klappe nicht auf ein standardisiertes Ablagesystem (Ensemble) aufgeladen, sondern auf einen 16 mm-BiB-System und einer 20 mm FR-Schleuse

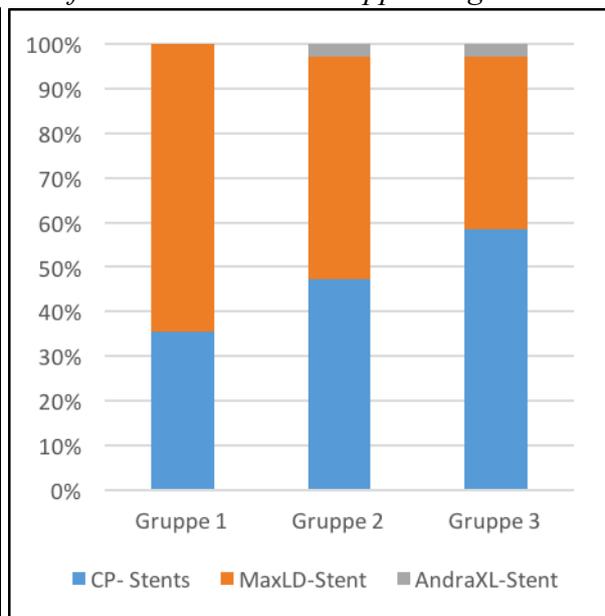
*2: Wie bei *2. Hier 24 mm BiB und 22 mm Fr-Schleuse verwendet

Das Pre-Stenting ist mit 92,0 % unter den betrachteten Patienten weit verbreitet. Auffällig ist, dass die Anzahl der Patienten, die einen Pre-Stent erhielten, zwar zwischen den Gruppen nicht signifikant ist, was vermutlich auf den hohen Prozentsatz der Pre-Stents (bei 92,0 % durchgeführt) zurückzuführen ist. Allerdings gibt es einen stark signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Anzahl der verwendeten Pre-Stents ($p=0,024$; s. Grafik 10). Sind in Gruppe 1, der Gruppe mit dem schlechtesten Analyseoutcome, vorwiegend nur 1 Stent vorhanden und nur bei 4 Patienten 2 Stents, sind es in Gruppe 2 schon bei 8 Patienten mindestens 2 Stents, bei 2 von ihnen sogar 3 Stents. Dieser klare Trend setzt sich auch von Gruppe 2 zu Gruppe 3 fort, in der 15 Patienten mindestens 2 Stents, davon 4 Patienten 3 Stents haben.

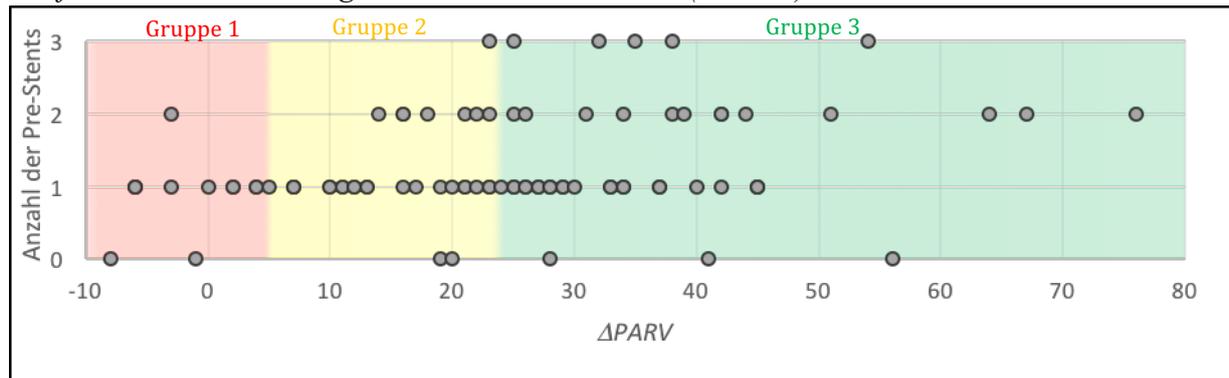
Grafik 10: Stentanzahl im Gruppenvergleich



Grafik 11: Stentart im Gruppenvergleich



Grafik 12: Zusammenhang von Gradientenreduktion ($\Delta PARV$) und Pre-Stent-Anzahl



Für die Pre-Stents wurden unterschiedliche Stentarten verwendet (s. Grafik 11). Darunter sind 52,7 % CP-Stents (Cheatham platinum; beschichtet oder unbeschichtet), 45,2 % MaxLD-Stents und 0,02 % AndraXL-Stents. Es fällt auf, dass der Anteil an CP-Stents im Verlauf von Gruppe 1 zu Gruppe 3 zunimmt (Gruppe 1: 35,5%; Gruppe 2: 47,2%; Gruppe 3: 58,3%).

Die mittlere Größe des Melody-Grafts betrug 20,37 cm (16-24 cm). Von Gruppe 1 bis zu Gruppe 3 ist eine Abnahme der durchschnittlichen Größe feststellbar. Dieser Wert ($p=0,141$) ist zwar nach der o.g. Definition nicht signifikant, fließt jedoch in die Multivarianzanalyse mit ein.

Bei 59,8 % der Patienten erfolgte eine zusätzliche Dilatation mittels Hochdruckballon nach Melody-Implantation. Hierbei wurden 0 bis 5 Dilatationen durchgeführt, wobei im Mittel zu 0,9 Dilatationen pro Patient kam. Der mittlere Maximaldruck lag bei 7,9 atm.

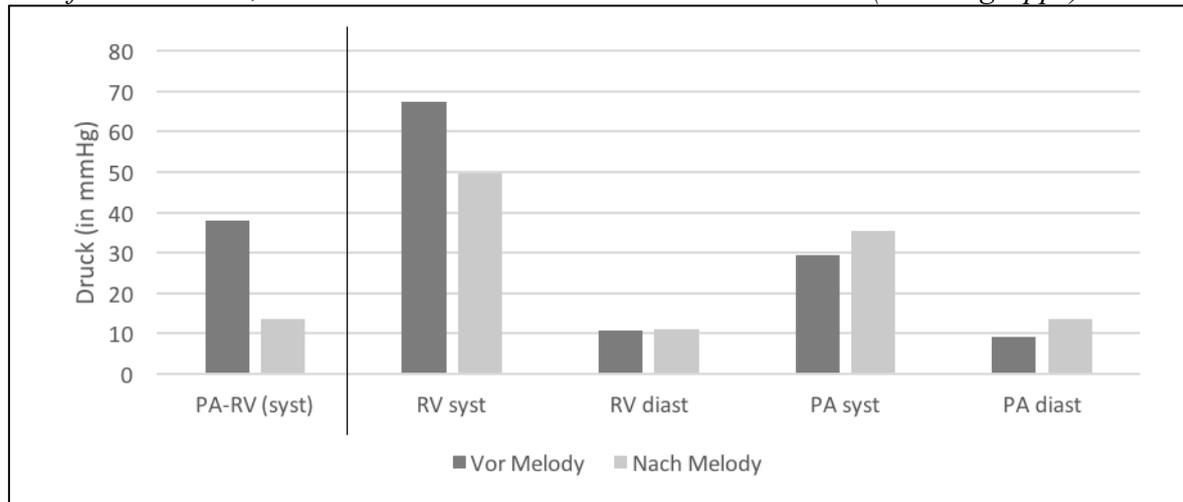
Sowohl die Anzahl der Patienten, bei denen nach der Melody-Implantation erneut mit einem Hochdruckballon dilatiert wurde, als auch die Anzahl der Postdilatationen und der mittlere Maximaldruck einen Signifikanzwert $p < 0,2$ auf und gehen so in die Multivarianzanalyse ein, um sie hier noch einmal auf eine mögliche Signifikanz zu prüfen.

3.4 Hämodynamik

3.4.1 Invasiv ermittelte Druckwerte

Beim Vergleich der Druckwerte der Gesamtpatientengruppe vor und nach der Melody-Implantation wird ersichtlich, dass eine deutliche Verbesserung der Hämodynamik durch den Melody-Graft zu verzeichnen ist. So sinkt der Druck im rechten Ventrikel (RV), ein Zeichen für eine geringere Nachlast. Gleichzeitig steigt der diastolische Druck in der Pulmonalarterie infolge eines besseren antegraden Pulmonalarterienflusses. Es kommt zu einer starken PARV-Gradientenreduktion von 38 mmHg vor Implantation zu 14 mmHg nach Implantation.

Grafik 13: PARV-, RV- und PA- Druck vor und nach Intervention (Gesamtgruppe)



RV: Rechter Ventrikel; PA: Pulmonalarterie; Werte in mmHg

Es sind jeweils die systolischen („syst“) und diastolischen („diast“) Werte angegeben

Die Patienten wurden nach hämodynamischem Analyseoutcome (=PARV-Gradientenreduktion) in drei Gruppen unterteilt.

$$\text{PARV-Gradientenreduktion} = (\text{PARV nach Melody}) - (\text{PARV vor Melody})$$

Insgesamt gesehen zeigte sich eine mittlere Gradientenreduktion von 24,23 mmHg. - In Gruppe 1 reduzierte sich der Gradient nur um durchschnittlich 6,07 mmHg, in Gruppe 2 um 23,90 mmHg und in Gruppe 3 um 42,72 mmHg.

Tabelle 4: Gruppenunterteilung nach PARV-Gradientenreduktion (=ΔPARV)

	Gesamtgruppe (n=87)	Gruppe 1 (n=29)	Gruppe 2 (n=29)	Gruppe 3 (n=29)
ΔPARV (mmHg), Mittelwert	24,23	6,07	23,90	42,72

Tabelle 5: Hämodynamik direkt vor Implantation

	Gesamtgruppe (n=87)	Gruppe 1 (n=29)	Gruppe 2 (n=29)	Gruppe 3 (n=29)	p (zw.Gr)
Pulmonalklappeninsuffizienz (n), *1	79	27	26	26	0,47
<i>Absolute Prozent</i>	96,3%	96,4%	92,9%	100%	
k.A.	5	1	1	3	0,004*
≤ mild (keine, trivial, mild)	44	8	20	16	
> mild (moderate, severe)	38	20	8	10	
RV-Druck syst (mmHg), Mittelwert, <i>Spannweite</i>	67,38 (27-117)	54,38 (27-105)	70,93 (55-105)	76,83 (53-117)	0,000*
PA-Druck syst (mmHg), Mittelwert, <i>Spannweite</i>	29,34 (13-65)	32,07 (16-65)	31,83 (16-61)	24,14 (13-43)	0,004*
RV-Druck diast (mmHg), Mittelwert, <i>Spannweite</i>	10,70 (3-25)	10,28 (4-20)	10,83 (3-25)	10,66 (1-18)	0,783
PA-Druck diast (mmHg), Mittelwert, <i>Spannweite</i>	9,33 (2-27)	8,59 (2-18)	10,76 (2-27)	8,66 (2-21)	0,477
Syst. Systemischer Druck (mmHg), Mittelwert, <i>Spannweite</i>	100,47 (77-140)	96,70 (78-130)	103,00 (80-138)	102,00 (77-140)	0,380
Diast. Systemischer Druck (mmHg), Mittelwert <i>Spannweite</i>	57,16 (40-91)	55,50 (44-63)	56,77 (40-91)	60,38 (41-90)	0,414
peakTR (m/s), Mittelwert, <i>Spannweite</i>	3,84 (1,44-5,10)	3,47 (1,44-4,30)	4,03 (2,56-5,10)	4,11 (1,51-5,08)	0,004*
peakRVOT (m/s), Mittelwert, <i>Spannweite</i>	3,75 (2,00-5,10)	3,33 (2,00-4,61)	4,00 (2,36-5,00)	3,93 (2,23-5,10)	0,268
meanPKGrad (mmHg), Mittelwert, <i>Spannweite</i>	32,76 (8,1-54,3)	25,26 (8,1-50,1)	37,96 (14,0-54,0)	35,13 (12,0-54,3)	0,001*
max PKGrad (mmHg), Mittelwert, <i>Spannweite</i>	58,52 (16,2-101,3)	45,67 (16,2-84,9)	65,26 (23,0-95,6)	65,42 (20,0-101,3)	0,001*

* $p < 0,05$; signifikant

Als Grundlage zur Berechnung der PARV-Gradienten dienen die RV- und PA-Werte. Betrachtet man den RV- und den PA-Druck vor Implantation der Melody-Klappe, wird deutlich, dass diese hochsignifikant sind ($p=0,000$; $p=0,004$). Etwas anders verhält es sich mit dem RV- und PA-Druck nach Implantation. Hier sind die p-Werte nicht mehr signifikant ($p=0,229$; $p=0,903$).

Der systemische Blutdruck beträgt im Mittel 100 mmHg/ 57 mmHg vor Implantation und 117 mmHg/ 67 mmHg nach Implantation. Auch hier sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen evaluierbar.

3.4.2 Echographisch ermittelte Druckwerte

Echographisch wurden vier weitere Parameter ermittelt. Zur Veranschaulichung dient Abb. 5 (siehe S. 18).

Die Flussgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe wird zur Abschätzung des RV-Drucks benutzt und ist somit, wie auch der RV-Druck vor Implantation zwischen den Gruppen signifikant ($p=0,004$), nach der Implantation nicht ($p=0,805$).

Der „peakRVOT“ entspricht der maximalen Flussgeschwindigkeit über dem RVOT, beträgt vor Implantation durchschnittlich 3,75 m/s und nach Implantation durchschnittlich 2,49 m/s. Somit wird in der Gesamtgruppe die Flussgeschwindigkeit durch die Implantation des Melody-Grafts deutlich reduziert, allerdings gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Ähnlich verhält es sich mit dem maximalen Druckgradienten über der Pulmonalklappe („max PK Grad“). Dieser ist auch über den „Peak RVOT“ errechenbar, hängt also direkt mit diesem zusammen.^v Hier zeigt sich vor Implantation ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,001$), nach Implantation nicht mehr ($p=0,353$).

Der mittlere Gradient über der Pulmonalklappe („mean PK Gradient“) entspricht der Fläche unter der Kurve (s. Abb. 7). Er beträgt vor Implantation durchschnittlich 33 mmHg und nach Implantation durchschnittlich 26 mmHg. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gibt es nur vor Implantation ($p=0,001$; $p=0,353$).

^v Berechnung möglich über die Formel: $(\text{max PK Gradient}) = 4 * (V_{\text{max}})^2$

Tabelle 6: Hämodynamik direkt nach Implantation

	Gesamtgruppe (n=87)	Gruppe 1 (n=29)	Gruppe 2 (n=29)	Gruppe 3 (n=29)	p (zw.Gr)
Pulmonalklappeninsuffizienz (n)					0,270
k.A.	11	2	2	7	
</= mild (keine, trivial, mild)	76	27	27	22	
> mild (moderate, severe)	0	0	0	0	
RV-Druck syst (mmHg), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	49,65 (27-117)	54,38 (27-105)	70,93 (55-105)	76,83 (53-117)	0,229
PA-Druck syst (mmHg), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	35,39 (16-85)	32,07 (16-65)	31,83 (16-61)	24,14 (13-43)	0,903
RV-Druck diast (mmHg), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	11,14 (4-21)	11,57 (5-19)	11,14 (4-21)	10,70 (5-20)	0,608
PA-Druck diast (mmHg), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	13,61 (3-31)	8,59 (2-18)	10,76 (2-27)	8,66 (2-21)	0,606
Systole Systemischer Druck (mmHg), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	117,09 (90-156)	119,58 (95-156)	111,00 (90-141)	127,33 (100-152)	0,180**
Diastole Systemischer Druck (mmHg), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	66,67 (44-101)	68,08 (53-101)	63,00 (44-78)	60,38 (41-90)	0,215
peakTR (m/s), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	3,10 (0,29-4,38)	3,03 (0,84-3,96)	3,16 (0,29-4,22)	3,16 (2,33-4,38)	0,805
peakRVOT (m/s), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	2,49 (1,12-4,10)	2,48 (1,33-4,10)	2,59 (1,12-27,37)	2,39 (1,32-3,51)	0,505
meanPKGrad (mmHg), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	14,34 (1,57-37,38)	14,02 (2,68-37,38)	15,24 (1,57-27,37)	13,52 (3,78-36,10)	0,723
max PKGrad (mmHg), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	26,08 (5-67)	26,14 (7,05-67,17)	28,44 (4,99-52,96)	23,28 (6,92-49,26)	0,353

** p ≥0,05, aber <0,2 → geht in die Multivarianzanalyse ein

3.4.3 Pulmonalklappeninsuffizienzen

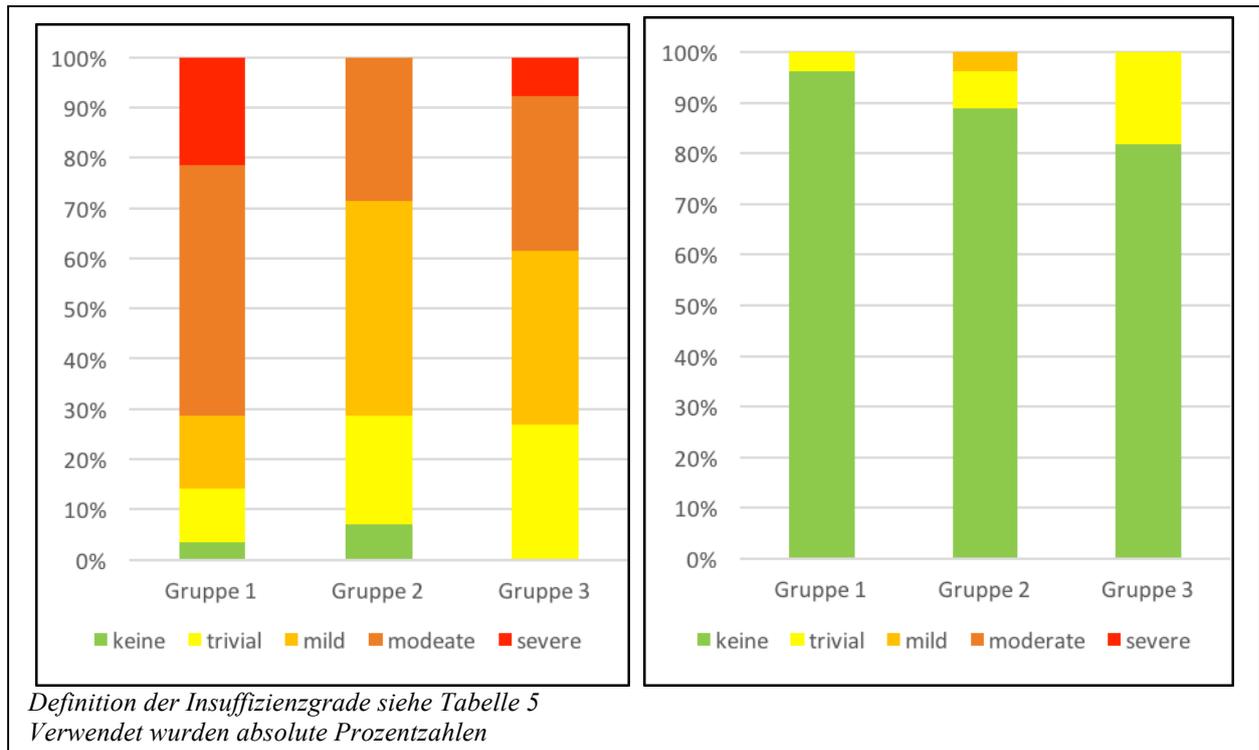
Bei 79 Patienten (96,3 %) können Pulmonalklappeninsuffizienzen vor Implantation, wenngleich teilweise sehr geringgradige („triviale“), festgestellt werden. Bei 38 Patienten (46,3 %) sind diese höhergradig („moderate“ oder „severe“).

Der Vergleich des Grades der Pulmonalklappeninsuffizienz vor und nach Einsatz des Melody-Grafts (Grafik 14 und 15) verdeutlicht, dass die Melody-Klappe für den größten Teil der Patienten einen suffizienten Klappenschluss gewährleistet. So haben nach der Implantation 68 Patienten (88,3 %) keine Insuffizienz, 7 Patienten (8,1 %) eine „triviale“

Insuffizienz und nur ein Patient eine milde Insuffizienz. Zwar zeigen sich im Vergleich zu Gruppe 1, der Gruppe mit der geringsten PARV-Gradientenreduktion, etwas mehr Patienten in Gruppe 2 und 3 „triviale“ Insuffizienzen, jedoch ist dieser Grad der Insuffizienz derart gering, dass dies zu den nicht vorhandenen Insuffizienzen gezählt wird.

Hinsichtlich der Auftretenswahrscheinlichkeit der Pulmonalklappeninsuffizienzen lassen sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,47$) zwischen den Gruppen evaluieren. Unter Einbeziehung des jeweiligen Schweregrades der Insuffizienz ist der Unterschied jedoch hoch signifikant ($p=0,0035$).

Grafik 14 und 15: Grad der Pulmonalklappeninsuffizienz vor und nach Melody-Implantation



3.4.4 Hämodynamik im Follow-up

Betrachtet man die Parameter der Hämodynamik nach einem Jahr und beim letzten Follow-up, zeigt sich der anhaltende positive Effekt der Implantation des Melody-Grafts. Bei 98 % der nachbeobachteten Patienten konnte ein Jahr nach Implantation eine Pulmonalklappe mit suffizientem Schluss festgestellt werden, die höchstens eine milde Insuffizienz aufwies. Der durchschnittliche peakTR-Wert, als indirekter Wert für den RV-Druck, entspricht hier dem Wert direkt nach Implantation und liegt noch immer bei 3,1 m/s.

Die anderen drei echographisch ermittelten Werte im 1-Jahres-Follow-up sind im Vergleich zu den unmittelbar nach der Implantation erhobenen Werten etwas gestiegen, liegen aber noch deutlich unter den Werten vor Implantation. So liegt der peak RVOT nun bei 2,57 m/s zuvor bei 2,49 m/s und vor Implantation bei 3,1 m/s, der mean PK Gradient bei 15,5 mmHg, zuvor bei 14,3 mmHg und vor Melody-Klappenimplantation bei 32,8 mmHg; und der max PK Gradient erhöhte sich von 26,1 mmHg auf nun 27,4 mmHg und lag vor Implantation noch bei 58,5 mmHg.

Bei keinem dieser Parameter gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 7: Hämodynamik 1 Jahr nach Implantation

	Gesamtgruppe (n=87)	Gruppe 1 (n=29)	Gruppe 2 (n=29)	Gruppe 3 (n=29)	p (zw.Gr)
Pulmonalklappeninsuffizienz (n)					0,528
k.A.	42	13	9	20	
</= mild (keine, trivial, mild)	44	16	19	9	
> mild (moderate, severe)	1	0	1	0	
peakTR (m/s), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	3,12 (2,17-4,71)	3,20 (2,50-3,61)	3,00 (2,17-3,80)	3,39 (2,85-4,71)	0,274
peakRVOT (m/s), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	2,57 (0,90-4,00)	2,69 (0,90-4,00)	2,47 (0,90-3,10)	2,49 (1,80-3,50)	0,649
meanPKGrad (mmHg), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	15,48 (1,36-36,00)	17,68 (1,36-36,00)	13,92 (2,10-24,29)	14,59 (6,30-26,00)	0,400
max PKGrad (mmHg), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	27,41 (3,17-64,60)	31,93 (3,17-64,60)	25,41 (3,20-39,40)	22,82 (12,00-41,00)	0,708

Sehr ähnlich verhält es sich mit den hämodynamischen Werten beim letzten Follow-up. Das letzte Follow-up kann zeitlich vor oder auch nach dem 1-Jahres-Outcome liegen.

Beim letzten Follow-up weisen 96% eine Pulmonalklappe mit maximal milder Insuffizienz auf. Auch hier entspricht der peakTR noch dem Wert direkt nach Implantation. Allerdings sind die anderen echographisch ermittelten Werte durchschnittlich etwas gesunken im Vergleich zu den Messungen direkt nach Implantation. So liegt der peak RVOT nun bei 2,35 m/s, vorher bei 2,49 m/s; der mean PK Gradient bei 13,7 mmHg, vorher bei 14,3 mmHg und der max PK Gradient nun bei 23,6 mmHg, zuvor bei 26,1 mmHg.

Auch hier gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den nach PARV-Gradientenreduktion sortierten Gruppen.

Tabelle 8: Hämodynamik beim letzten Follow-up

	Gesamtgruppe (n=87)	Gruppe 1 (n=29)	Gruppe 2 (n=29)	Gruppe 3 (n=29)	p (zw.Gr)
Pulmonalklappeninsuffizienz					0,469
k.A.	38	11	9	18	
</= mild (keine, trivial, mild)	47	18	19	10	
> mild (moderate, severe)	2	0	1	1	
peakTR (m/s), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	3,08 (2,17-4,16)	3,10 (2,17-4,16)	3,18 (2,66-3,59)	2,72 (2,30-2,99)	0,241
peakRVOT (m/s), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	2,35 (0,77-4,12)	2,34 (0,77-4,12)	2,40 (0,90-3,41)	2,26 (1,71-2,77)	0,794
meanPKGrad (mmHg), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	13,69 (1,30-4,16)	14,10 (1,30-38,79)	14,26 (1,90-27,90)	11,71 (5,90-20,50)	0,588
max PKGrad (mmHg), <i>Mittelwert, Spannweite</i>	23,55 (2,40-67,82)	24,29 (2,40-67,82)	24,12 (3,20-46,50)	20,92 (11,70-30,68)	0,675

3.5 Endokarditis, Stentbruch und andere Komplikationen

3.5.1 Prozedurale Komplikationen

Es traten sehr unterschiedliche Komplikationsarten auf, wobei vier größere Komplikationen zu verzeichnen waren:

1. Patient 6: Rechtsschenkelblock und Paravasat -> therapiert durch sofortiges Ablassens des Ballons und Stent
2. Patient 19: direkt nach der OP Myokardinfarkt; 15 Tage später an den Folgen verstorben
3. Patient 59: Hyperperfusionssyndrom durch deutlich verbesserte Lungendurchblutung -> therapiert durch forcierte Diurese
4. Patient 69: temporäre ST-Hebung nach Dilatation -> reversibel; keine Intervention nötig

3.5.2 Endokarditis im Follow-up

Der Verdacht auf Endokarditis bestand bei 2 Patienten. Beide Patienten befanden sich unter den ersten 9 Patienten (Patient 8 und Patient 9) und gehörten somit zu den 10 % der Patienten mit dem schlechtesten Analyseoutcome. In einem Fall bestätigte sich dieser Verdacht 63 Tage nach der Melody-Implantation. Erreger war der Staphylococcus aureus.

3.5.3 Stentbruch im Follow-up

Stentbrüche kamen nach einem Jahr bei 9% (4/44) der Patienten vor, hiervon zwei in Gruppe 1 und je einer in Gruppe 2 und 3.

Zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontakts (durchschnittlich nach 20,4 Monaten (0-65,8 Monate)) betrug die Stentbruchrate 14,9 % - bei Gruppe 1 28,6 %, bei Gruppe 2 11,5 % und bei Gruppe 3 7,4 % (s. Grafik 16; S. 43).

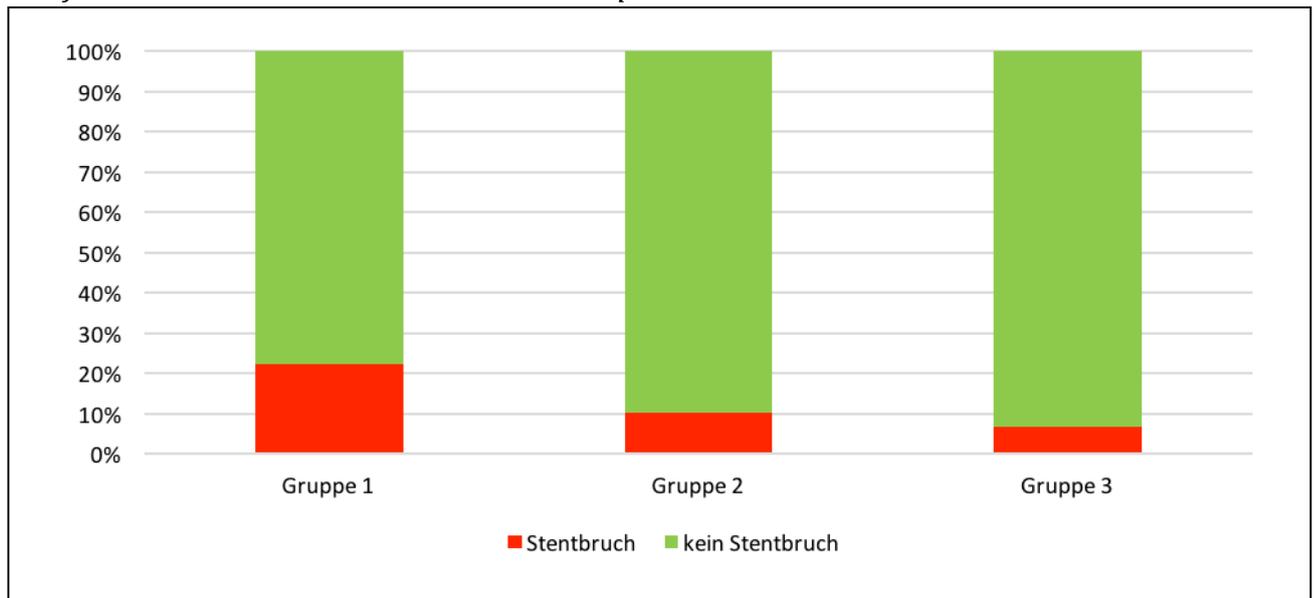
Tabelle 9: Endokarditis, Stentbruch und andere Komplikationen

	Gesamtgruppe (n=87)	Gruppe 1 (n=29)	Gruppe 2 (n=29)	Gruppe 3 (n=29)	p (zw.Gr)
V.A. Endokarditis	2	2	0	0	0,090**
Endokarditis bestätigt (innerh.1.Jahres)	1	1	0	0	0,404
Stentbruch					
1 Jahr nach Intervention (ja/nein)	4/44	2/15	1/19	1/10	0,756
Typ 1 *1	1	1	0	0	
Typ 2	2	1	1	0	
Typ 3	1	0	0	1	
Bei letztem Follow Up (ja/nein)	11/74	6/21	3/26	2/27	0,231
Typ 1	6	4	1	1	
Typ 2	4	2	2	0	
Typ 3	1	0	0	1	
Nicht beurteilbar	1	1	0	0	
Komplikationen	4	2	0	2	0,226

** $p \geq 0,05$, aber $< 0,2 \rightarrow$ geht in die Multivarianzanalyse ein

*1: Einteilung der Schweregrade nach Nordmeyer et al. (siehe.S. 50 unten)

Grafik 16: Stentbrüche beim letzten Follow-Up



3.6 Reinterventionen und Todesfälle

Innerhalb des ersten Jahres kam es bei 15 Patienten zu Reinterventionen (48 Patienten im 1-Jahres-Follow-up nachuntersucht), darunter 11 Nachdilatationen und/ oder Stent, einmal in Verbindung mit einer erneuten Melody-Klappe.

Insgesamt bekamen 5 Patienten bis zum letzten Follow-up eine neue Melody-Klappe, davon 3 in Gruppe 1 (schlechtestes Outcome) und je 1 Patient in den anderen beiden Gruppen. In Gruppe 2 war bei einem Patienten sogar eine dritte Melody-Klappe notwendig.

Innerhalb einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 20,4 Monaten (0-65,8 Monate) kam es zu 2 Todesfällen. Beide befinden sich nicht nur in der ersten Gruppe (schlechtestes Analyseoutcome), sondern sogar unter den ersten 20 Patienten (Patient 9 und Patient 20), also unter den ersten 23 Prozent.

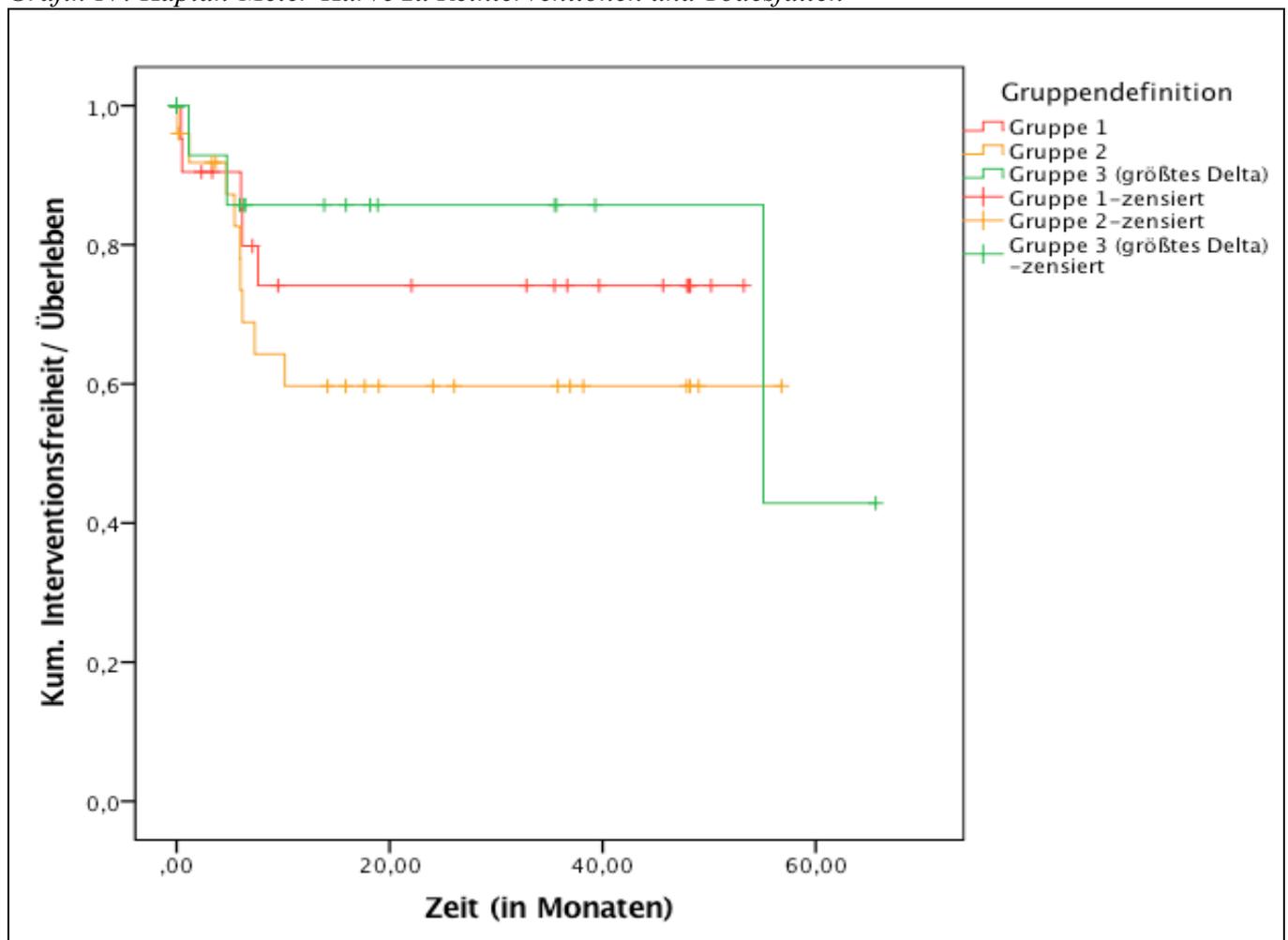
Patient 9 starb ein halbes Jahr nach Melody-Implantation im Alter von 61 Jahren, wobei die Ursache unklar ist. Bei Patient 19 steht der Tod im direkten Zusammenhang mit der Melody-Implantation. Hier kam es unmittelbar nach der Melody-Implantation zu starken Rückenschmerzen und Übelkeit mit Tachykardie und Sauerstoffsättigungsabfall, die in einem Kammerflimmern mündeten. Nach erfolgreicher Reanimation wurde die Melody-Klappe explantiert und eine Contegra-Klappe implantiert. Nach mehreren weiteren Herzrhythmusstörungen und Hämatothorax verstarb der Patient 14 Tage nach der Melody-Implantation am Multiorganversagen im Alter von 30 Jahren.

Tabelle 10: Reinterventionen und Todesfälle

	Gesamtgruppe (n=87)	Gruppe 1 (n=29)	Gruppe 2 (n=29)	Gruppe 3 (n=29)	p (zw.Gr)
Reinterventionen innerh des 1.Jahres	15	4	9	2	0,945
Nachdilatation	7	1	5	1	
Nachdilatation+Stent	3	1	2	0	
Nachdil.+Stent+Melody	1	1	0	0	
Melody Explantation	2	0	1	1	
Mehrfach OP -> verstorben	1	1	0	0	
TK-Ersatz	1	0	1	0	
Erneute Melody-Kl. bis zum letzten Follow-up	5	3	1	1	0,428
3. Melody-Kl. bis zum letzten Follow-up	1	1	0	0	
Todesfälle	2	2	0	0	

Bei der Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve (Grafik 17) wird deutlich, dass es Unterschiede zwischen den 3 Patientengruppen gibt. Diese sind jedoch nicht signifikant. So zeigt der Log-Rank-Test, der sich v.a. auf den Anfang des Beobachtungszeitraumes bezieht, ein p von 0,462 und der Breslow-Test, der sich auf das Ende des Beobachtungszeitraumes konzentriert, ein p von 0,415.^{vi}

Grafik 17: Kaplan-Meier-Kurve zu Reinterventionen und Todesfällen



^{vi} Tarone-Ware-Test p=0,393

3.7 Multivarianzanalyse

Für die Multivarianzanalyse wurden die Werte verwendet, die zwar nicht signifikant (also $p > 0,05$) waren, aber deren $p \leq 0,2$ betrug. Ziel war es, durch eine sinnvolle Kombination die Werte miteinander zu vergleichen. Es sollte festgestellt werden, ob bestimmte Variablen sich als signifikant bestätigten, wenn Störfaktoren eliminiert wurden.

Hierfür konnten nur die Parameter verwendet werden, bei denen eine Normalverteilung der Standardisierten Residuen vorliegt. Dies ist nur bei 4 Parametern der Fall:

1. PARV-Gradientenreduktion (abhängige Variable)

Tabelle 11: Multivarianzanalyse

	p
2. Anzahl der Herz-Operationen vor Melody-Implantation	0,481
3. Größe des Melody-Grafts	0,925
4. Maximaler Druck bei der Postdilatation	0,357

Bei keinem der Parameter ergibt sich durch die Multivarianzanalyse eine Signifikanz.

4. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde eine ausführliche Beschreibung der klinischen und hämodynamischen Ergebnisse in 87 Patienten nach Melody-Klappenimplantation in Pulmonalisposition im Deutschen Herzzentrum Berlin durchgeführt. Neben der ausführlichen Beschreibung der Ergebnisse in der untersuchten Patientengruppe sollte auch anhand einer detaillierten Subgruppenanalyse evaluiert werden, ob ggf. Modifikationen bei der Patientenauswahl und/oder der Implantationstechnik zu einem verbesserten hämodynamischen Ergebnis im Sinne einer verbesserten Reduktion des PARV-Druckgradienten als primäres Analyse-Outcome führen könnten. Die 87 Patienten wurden anhand der Reduktion des PARV-Druckgradienten in 3 Gruppen (siehe 1.4) à 29 Patienten unterteilt und diese anschließend vergleichend analysiert.

4.1 Betrachtung des Einflusses von Pre-Stenting auf das Analyse-Outcome

Dem sogenannten Pre-Stenting, also der primären Implantation von nicht-klappentragenden Stents zur Etablierung einer Implantations-Landezone, kommt in Bezug auf Melodyklappen-Implantationen eine exponierte Rolle zu^{31,39,25}. Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation legen nahe, dass der Einsatz von Pre-Stents direkt zu einer Verbesserung des Analyseoutcomes führen kann. Es zeigte sich in der untersuchten Patientengruppe, dass Patienten mit dem besten Analyse-Outcome - also der größten Reduktion des PARV-Druckgradienten - durchschnittlich mehr Pre-Stents erhielten, als die Patienten mit geringerer Reduktion des PARV-Druckgradienten. So liegt die mittlere Anzahl der Pre-Stents in der Gruppe mit der geringsten Reduktion des PARV-Druckgradienten (Gruppe 1) bei 1,07, in der Mittelgruppe bei 1,24 und in der Gruppe mit der größten Gradientenreduktion (Gruppe 3) bei 1,59. In der Gruppe mit der geringsten PARV-Druckgradientenreduktion überwiegen die Patienten mit nur einem Pre-Stent (23 Patienten), 2 Stents gibt es nur bei 4 Patienten und bei keinem der Patienten wurden 3 Pre-Stents implantiert. In der Patientengruppe mit mittlerem Analyseoutcome kommen 2 Stents (6 Patienten) und 3 Stents (2 Patienten) wesentlich häufiger vor, in Gruppe 3 nimmt dieser Anteil immer weiter zu, sodass hier 11 Patienten 2 Stents und 4 Patienten sogar 3 Pre-Stents erhielten. Dies entspricht einem $p=0,024$ und ist somit stark signifikant.

Als interessante Beobachtung ist festzuhalten, dass die nur binäre Unterscheidung in Patienten mit oder ohne Pre-Stent – unabhängig von der Anzahl der eingesetzten Pre-Stents – keinen signifikanten Unterschied ergibt. Dies belegt auch die Studie von Borik et al.⁴⁵, die keine signifikante Reduktion des PARV-Druckgradienten bei Patienten mit Pre-Stent im Vergleich zu Patienten ohne Pre-Stent zeigte.^{vii} Ebenso wurde dies in der Studie von Nordmeyer et al.³⁸ belegt, welche in einer retrospektiven Analyse zu einem ähnlichen Schluss kam. Hier zeigte sich ebenso keine Verbesserung im Bezug auf den invasiv gemessenen PARV-Druckgradienten, jedoch einen Hinweis auf eine Verbesserung des echokardiografisch ermittelten maximalen RVOT-Geschwindigkeit.

Als Erklärungsmodell für die verbesserte Reduktion des PARV-Druckgradienten durch den Einsatz von mehreren Pre-Stents könnte die verbesserte Radialkraft herangeführt werden.

In einer biomechanischen Modellierungsanalyse unter Verwendung der Finite-Elemente-Methode (FEM) zeigte der Einsatz mehrerer konzentrischer Stents eine größere Radialkraft als ein einzelner Stent⁴⁶. Ebenso konnte mit dem Einsatz von mehreren Pre-Stents das Ausmaß des sogenannten „Recoils“, also der Rückstellkraft der Implantations-Umgebung und die daraus folgende Verkleinerung des inneren Lumens, reduziert werden. In der klinischen Anwendung gibt es bisher nur indirekte Hinweise auf die Nützlichkeit des Einsatzes von Pre-Stents zur Reduktion des PARV-Druckgradienten. Nordmeyer et al. zeigten in der Beschreibung der Erfahrung des sog. „valve-in-valve“ Konzeptes zur Behandlung von Melodyklappen-Versagen mit repetitiver Klappenimplantation, dass der residuelle PARV-Druckgradient signifikant niedriger nach der repetitiven Klappenimplantation war im Vergleich zum initialen Implantationsergebnis³⁸.

^{vii} Jedoch konnten Nordmeyer et al in ihrer Studie, die sich mit diesem Zusammenhang in einem Zeitraum über 1 Jahr beschäftigten, zeigen, dass die max. Geschwindigkeit über dem RVOT nach einem Jahr bei der Pre-Stenting Gruppe geringe rund somit besser war.
(Nordmeyer J, Lurz P, Khambadkone S et al. Pre-stenting with a bare metal stent before percutaneous pulmonary valve implantation: acute and 1-year outcomes. *Heart*. 2011 Jan;97(2):118-23.)

4.1.1 Zentrale Bedeutung der Pre-Stents

Das Auftreten von Stentbrüchen nach Melodyklappen-Implantation stellt eine bedeutsame Folgekomplikation dar^{25,31,39}. Frühere Studien zeigten eine Auftretenshäufigkeit von Stentbrüchen nach Melodyklappen-Implantation von bis zu 21,7% innerhalb des ersten Jahres. In der vorliegenden Studie weisen jedoch nur 9,0 % einen Stentbruch innerhalb des ersten Jahres nach Melodyklappen-Implantation auf.

Früheren Studien zufolge, die aber nur den Einsatz von nicht-klappentragenden Stents im Bereich des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) untersuchten, waren im gleichen Zeitraum zwischen 20 % und 43 % der Patienten betroffen.^{viii} Zudem ist bei dem hier vorgenommenen Vergleich der drei nach hämodynamischem Outcome geordneten Gruppen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Hinblick auf Stentbrüche festzustellen (p=0,756).

Für diese geringe Auftretenshäufigkeit von Stentbrüchen erscheint der Einsatz von Pre-Stents als plausible Begründung. Auch anderen Studien hierzu folgend kann das Risiko eines Stentbruchs durch Pre-Stenting deutlich reduziert werden kann.³⁸ Waren Pre-Stents ehemals noch im Melody-Implantations-Protokoll verboten⁴⁷, wird inzwischen immer häufiger auf ein oder mehrere zusätzliche Stents zurückgegriffen. So erhielten auch in der vorliegenden Studie 92,0 % der Patienten mindestens einen Pre-Stent, 31 % sogar zwei oder mehr.

Mithin müsste der verstärkte Einsatz von Pre-Stents wegen der sinkenden Auftretenswahrscheinlichkeit von Stentbrüchen in die Beurteilung seiner Wirkung auf das Outcome der drei Patientengruppen einfließen. Damit das Merkmal Stentbruch bei einer derart geringen Auftretenshäufigkeit - 9,0% - Einfluss auf das hämodynamische Analyseoutcome hätte, müsste ein enger Zusammenhang zwischen geringer Stentbruchanzahl und verändertem Analyseoutcome bestehen. Diesen kann die vorliegende Studie - wie oben dargelegt - nicht nachweisen.

Aufgrund der o.g. Ergebnisse zum Stentbruch versteht diese Studie – anders als ein Großteil der Forschungsliteratur – die weiteren überprüften Parameter nicht als Risikofaktoren für

^{viii} Z.B. Peng et al. (n=126) 43% Stentbrüche; Meadows et al. (n=31) 32% Stentbrüche (Peng LF, McElhinney DB, Nugent AW et al. Endovascular stenting of obstructed right ventricle-to-pulmonary artery conduits: a 15-year experience. *Circulation*. 2006 Jun 6;113(22):2598-605.) (Meadows JJ1, Moore PM2, Berman DP et al. Use and performance of the Melody Transcatheter Pulmonary Valve in native and postsurgical, nonconduit right ventricular outflow tracts. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014 Jun;7(3):374-80.)

Stentbrüche. Stattdessen werden sie als unabhängige Einflussfaktoren für das Analyseoutcome gewertet und gefragt, ob und wie stark ihr Auftreten dieses verändert.

Zu problematisieren ist allerdings, dass die geringe Stentbruch-Rate auch auf Schwierigkeiten im Erkennen von Stentbrüchen basieren kann. So waren in der Nachbeobachtung der Patienten hauptsächlich Röntgenbilder verfügbar. Nordmeyer et al. arbeiteten jedoch heraus, dass Typ I-Brüche^{ix}, also Brüche ohne Einfluss auf die Stentintegrität, im einfachen Röntgen oft nicht detektierbar sind.²⁵ Außerdem werden die Stent-Streben in einigen Fällen von anderen Strukturen, z.B. weiteren Pre-Stents, überlagert. Mithin ist es möglich, dass die Anzahl der Stentbrüche unterschätzt wird – minimale Frakturen einzelner Stentglieder können durch verschiedene Implantationsverhältnisse entstehen – und so ein möglicher Einflussfaktor auf die Ergebnisse bezüglich der Unterschiede zwischen den Patientengruppen verborgen bleibt.

4.1.2 Mögliche Probleme durch den Einsatz von Pre-Stents

Zu klären ist nun, ob sich aus den dargestellten Erkenntnissen eine Empfehlung für eine standardgemäße Implantation eines oder mehrerer Pre-Stents im Melody-Implantations-Protokoll ergeben sollte. Hinterfragt werden sollte hierfür das mögliche Auftreten einer künstlichen Stenose, die durch eine von Pre-Stenting ausgelöste Verengung der Pulmonalarterie erzeugt werden könnte. Meadows et al. konnten jedoch zeigen, dass gerade die Verengung durch Pre-Stenting auch von Vorteil sein kann.³⁵ Offen bleibt die Frage, ob es negative Langzeitfolgen von Pre-Stenting gibt, und wie diese aussehen könnten. Mithin sind weitere Forschungsarbeiten zu Pre-Stents nötig, um ein abschließendes Urteil bilden zu können. Vor dem Hintergrund der hier herausgestellten Ergebnisse ist nach aktuellem Kenntnisstand der standardisierte Einsatz von Pre-Stents zu empfehlen.

^{ix} Nordmeyer et al. entwarfen eine Einteilung der Stentbrüche, um den Schweregrad und folgende Therapiemaßnahmen zu standardisieren.

- Typ 1: Ohne Kompromittierung der Stentintegrität; Th: regelmäßige Nachkontrollen
- Typ 2: Erhöhter Druckgradient über RVOT; Th: Reintervention
- Typ 3: desintegrierter Stent mit Gefahr der Embolisation von Stentbestandteilen; Th: Reintervention

(Nordmeyer J, Khambadkone S, Coats L et al. Risk stratification, systematic classification, and anticipatory management strategies for stent fracture after percutaneous pulmonary valve implantation. *Circulation*. 2007 Mar 20;115(11):1392-7.)

4.1.3 Verschiedene Arten an Pre-Stents

Ein weiterer unabhängiger Einflussfaktor auf das hämodynamische Outcome stellt die Art der Stents dar.

Diese Studie zeigt, dass der Anteil an Cheatham platinum-Stents (CP-Stents) in der Gruppe mit dem schlechtesten Analyseoutcome am geringsten ist und über Gruppe 2 zu Gruppe 3, der Gruppe mit dem besten Analyseoutcome, zunimmt. Schon Peters et al.⁴⁸ kennzeichneten die verschiedenen Vor- und Nachteile in Abhängigkeit von der jeweiligen Stentart. So gibt es zum Beispiel besonders flexible, im Röntgenbild besonders gut sichtbare oder besonders stabile Stents.⁴⁸ Diese Studie schreibt den CP-Stents selbst bei starker Dehnung besonders große Radialkraft zu. Durch die Radialkraft kann der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt sicherlich stabiler aufgedehnt und somit der Blutfluss noch konstanter gewährleistet werden.

Natürlich ist der Einsatz von CP-Stents nicht immer möglich, da man je nach Struktur des Ausflusstraktes auch manchmal das „open cell design“ benötigt, um den Blutfluss in wichtige Körperregionen nicht zu behindern. So wurden auch bei den als Grundlage der Studie dienenden Patienten zum Beispiel 46 % (52 der insgesamt 113 verwendeten Pre-Stents) MaxTMLD-Stents verwendet. Diese Stents weisen jedoch eine wesentlich geringere Radialkraft auf, wenn sie über 15mm dilatiert werden.⁴⁸

Aus den oben genannten Erkenntnissen ist zu folgern, dass CP-Stents bei Pre-Stenting auch langfristig bessere Ergebnisse versprechen und daher, falls keine strukturellen Verhältnisse des RVOTs dagegensprechen, bevorzugt zu empfehlen sind.

4.2 Grad der Kalzifikationen

Einige Patienten der vorliegenden Studie weisen eine Verkalkung des RVOT im Bereich der Implantationsstelle der Melody-Klappe auf. Fraglich ist, ob Kalk eher hinderlich oder sogar förderlich für das Outcome von Patienten ist.

So wäre zum Beispiel eine durch starke Verkalkung gebildete Obstruktion denkbar, die eine ausreichende Aufdehnung des RVOTs verhindert^{25,49} oder zum Platzen des Ballons führt. Nordmeyer et al.²⁵ stellten jedoch fest, dass gerade eine fehlende Kalzifikation einen Risikofaktor für den Stentbruch darstellt. Sie führten dies darauf zurück, dass Kalk zur Stabilisierung des RVOT beiträgt. Er mache ihn unbeweglich und trage zu seiner Anhaftung

an das Sternum bei. Folglich komme es zu einer geringeren Belastung, sodass das Stentbruchrisiko sinke.

Zwar kann die vorliegende Studie – vermutlich aufgrund der geringen Stentbruch-Rate – diesen Zusammenhang nicht aufzeigen. Dennoch zeigt sich aber, dass es unabhängig vom Stentbruch einen direkten Zusammenhang von Kalzifikation und Outcome gibt. Dabei kommt es weniger darauf an, ob überhaupt Kalzifikationen des RVOTs vorliegen oder nicht, denn dies macht keinen signifikanten Unterschied im Outcome ($p=0,437$) aus. Vielmehr geht es um den Schweregrad der Kalzifikation. Diesen betrachtend, wird ersichtlich, dass in Gruppe 3, der Gruppe mit dem besten Analyseoutcome, die stärksten Kalzifikationen vorliegen (s. Grafik 7, S.28).

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass es im Hinblick auf das hämodynamische Outcome tatsächlich einen Unterschied darstellt, ob nur geringe oder sehr starke Kalkablagerungen in der Region der Implantationsstelle angelagert sind. Denn nur Letzteres kann er zur Stabilisierung des RVOTs beitragen. Geringe Kalzifikationen nehmen dementsprechend noch keinen messbaren Einfluss auf die Stabilität und fallen somit nicht ins Gewicht.

4.3 Einfluss von Recoil und der Melody-Lage auf das Analyseoutcome

4.3.1 Bedeutung des Recoils für das Analyseoutcome

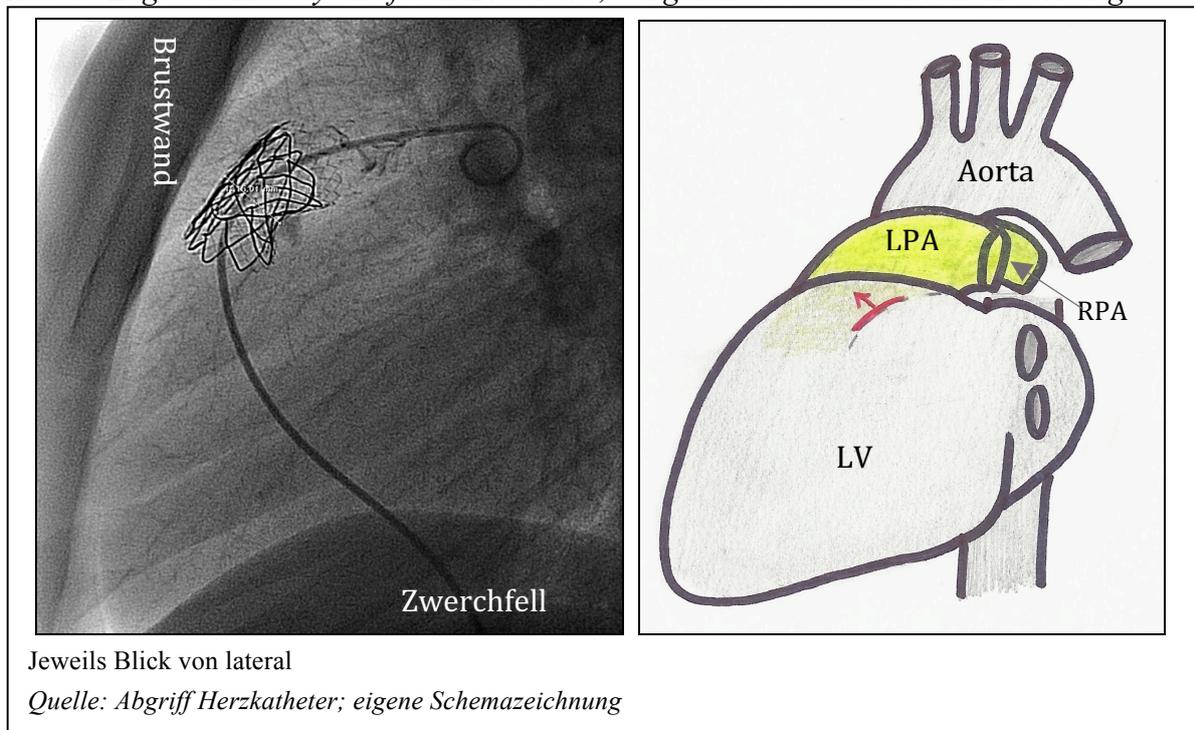
Für das Vorliegen eines Recoils, also eines Volumenverlusts des Stentinneren nach Ballondeflation, konnte – den Ergebnissen dieser Studie folgend – kein signifikanter Unterschied zwischen den nach Outcome sortierten Gruppen ermittelt werden. In der Studie von Nordmeyer et al.²⁵ zeigte sich demgegenüber jedoch das Vorliegen eines Recoils als Risikofaktor für Stentbrüche.

Das Merkmal Recoil wurde in den verschiedenen Patientengruppen nur direkt nach Ballondeflation überprüft. Es wäre jedoch denkbar, dass sich der Stent deutlich langsamer und später zusammenzieht, erst lange, nachdem der Ballon entnommen wurde. Dies könnte zu einem Volumenverlust des Stentinneren führen, der dann sehr wohl mit dem Outcome assoziiert wäre. Für diese Möglichkeit eines späten Recoils spricht auch, dass sich eine höhere Anzahl an Pre-Stents besonders protektiv auf das hämodynamische Analyseoutcome auswirkt. Messbar ist dies jedoch mit den vorliegenden Daten nicht.

Eine gesonderte Betrachtung verdient – wenngleich es eine zufällige Entdeckung nach fertiger Datenerhebung war und deshalb nicht tiefergehend analysiert werden kann – dass in der vorliegenden Studie alle Recoil-Fälle immer auf der rechten Bildseite feststellbar waren, d.h. der nach posterior zeigende Anteil. Dies könnte ein deutlicher Hinweis darauf sein, dass nicht – wie bislang angenommen – der Brustkorb zur Kompression des Pulmonalarterienstammes führt und somit einen Recoil fördert, sondern eher die umliegenden Strukturen des schlagenden Herzens. Denn die Arterie liegt direkt dem Herzen auf und befindet sich in unmittelbarer Nachbarschaft zur Aorta, die durch ihre „Windkesselfunktion“ sehr starken Kaliberschwankungen unterliegt (vgl. Abbildung 8, S. 53).

Das ist insofern relevant, weil im Falle einer weiteren Erforschung dieses Zusammenhangs überlegt werden müsste, wie gerade dieser Teil des Melody-Grafts hinreichend vor Recoil geschützt werden kann. Beispielsweise wäre auf exakte Passgenauigkeit der Stents zu achten, damit sich der Pre-Stent in diesem Bereich gut anliegt und möglichst wenig Spannung auf ihm lastet.

Abb. 8: Lage des Melody-Grafts im Brustkorb; Vergleich in situ und Schemazeichnung



4.3.2 Bedeutung der substernalen Lage für das Analyseoutcome

Bislang liefern die Studien bzgl. Der Bedeutung der Lage des Melody-Grafts zur Brustwand noch kein eindeutiges Ergebnis: Wie zuvor festgestellt, beziehen sich auch die Studien, die Recoil aufnehmen, v.a. auf den Zusammenhang mit Stentbrüchen. Zeigt sich in der Studie

von Peng et al.⁴⁷ die substernale Melody-Lage als wichtigster Risikofaktor für Stentbrüche, liegt in der Studie von Nordmeyer et al.²⁵ kein Zusammenhang von substernaler Lage und Stentfraktur vor.

Für die vorliegende Studie lassen sich - diese Frage abschließend - diesbezüglich nun folgende Ergebnisse zum Zusammenhang von substernaler Lage des Melody-Grafts und Analyseoutcome festhalten: Bestimmt man nur, ob der Melody-Stent der Brustwand anliegt oder nicht, findet sich keine Signifikanz ($p=0,138$). Doch dahingehend differenziert, ob der Stent mit der vollständigen Seite oder nur mit einer Ecke anliegt, ergibt sich für den vollständigen Brustwandkontakt eine Signifikanz ($p=0,015$). Auffällig ist, dass die Gruppe mit dem schlechtesten Analyseoutcome den geringsten Brustwandkontakt aufweist – ein Widerspruch zur Studie von Peng et al., bei der sich der Brustwandkontakt als Risikofaktor darstellt.

Dies könnte darauf hindeuten, dass entweder der Brustwandkontakt sogar protektiv wirkt oder die Gruppe mit dem besten Outcome durch andere Einflussfaktoren am resistantesten gegen den negativen Einfluss der Brustwand ist. Möglich ist auch, dass die Lage zur Brustwand keinen Einfluss auf das Analyseoutcome hat – was der bereits zum Recoil dargestellten These zur Bedeutung benachbarter Herzstrukturen entspricht.

4.3.3 Bedeutung von Herzlagetypen für das Outcome

Ein weiterer Unterschied im Analyseoutcome der Patientengruppen bezieht sich auf die Lagetypen des Herzens im Brustkorb. So fanden sich in der Gruppe 3, der Gruppe mit dem besten Analyseoutcome, vor allem Rechtslagetypen; der Rechtstyp und der überdrehte Rechtstyp. Sie entstehen u.a. durch eine starke Rechtsherzbelastung, die in der Folge zur Hypertrophie des rechten Ventrikels und folglich zu einer Lageveränderung des Herzens führt.

Eine mögliche Begründung für das Ergebnis ist, dass Patienten mit einem prä-interventionell höheren RV-PA Druckgradienten durch die Melody-Implantation vergleichsweise einfacher eine größere Reduktion des RV-PA Druckgradienten erreichen können.

Daneben hat die anatomische Herzlage aber auch Einfluss auf die Positionierung des Melody-Stents im Brustkorb. So ist z.B. bei einer Rechtsherzbelastung eine Veränderung der Herzmorphologie möglich, in deren Folge Krafteinwirkungen durch den Herzschlag möglicherweise an unüblichen Stellen auftreten.

4.4 Spezifische Patientencharakteristika

Um die vorliegende Arbeit hinsichtlich der Basisparameter Patientenanzahl, Untersuchungszeitraum, Alter, Geschlecht und Primärläsion mit weiterer Forschungsliteratur zu vergleichen, wurden die vier großen Multicenter-Studien herangezogen, die bisher vorliegen: Vereinigte Staaten von Amerika (2009), Italien (2013) und Frankreich (2014) und international (2016; noch nicht vollständig veröffentlicht).

Tabelle 12: Vergleich der vier Multicenter-Studien mit der vorliegenden Arbeit

	Multicenter USA ²²	Multicenter Frankreich ¹⁹	Multicenter Italien ³¹	Multicenter international ^{50,x}	Vorliegende Arbeit
Patientenanzahl (implantiert)	124	64	63	1003	87
Untersuchungszeitraum	2007-2009	2008-2010	2007-2010	2006-2013	2007-2012
Alter der Patienten	19 (7-53)	21,4 (10,5- 77,3)	24 (11-65)	21,5 +/-11,4	23,3 (3,4-71,2)
Geschlecht der Patienten	64% Männer	40,6% Männer	50,8% Männer	-	64,4% Männer
Körpergröße (cm)	-	-	-	-	163 (102-190)
Körpergewicht (kg)	-	-	60 (30-140)	-	59 (16-110)
Primärläsion					
Stenose	26%	21,9%	33,3%	54%	47,9%
Insuffizienz	52%	10,9%	19,0%	21%	28,2%
Kombinierte Läsion	22%	67,2%	47,6%	25%	23,9%

4.4.1 Anzahl der untersuchten Patienten und Studienzeitraum

Beim Vergleich der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen innerhalb der Melody-Forschung wird deutlich, dass es sich bei 87 Patienten, wie in der vorliegenden Studie, um eine recht hohe Anzahl handelt. Denn die meisten, selbst Multicenter-Studien, haben als Grundlage eine deutlich geringere Patientenanzahl. Nur die noch folgende Studie von Nordmeyer et al. hat mit 1003 Patienten eine wesentlich größere Patientenanzahl.

Da derzeit noch relativ wenige Melody-Klappen pro Jahr implantiert werden, umfasst der Untersuchungszeitraum meist mehrere Jahre. So wurden laut zwei der Multicenter-Studien wie auch in der vorliegenden erste Implantationen 2007 durchgeführt, in der Multicenter-Studie in Frankreich ab 2008.

^x Diese Studie ist bisher noch nicht vollständig veröffentlicht.

4.4.2 Einfluss von Alter, Geschlecht und Größen- und Gewichtsparameter

Das durchschnittliche Patientenalter bei Implantation liegt bei allen vier Studien im jungen Erwachsenenalter zwischen 19 und 24 Jahren. Der jüngste Patient war 3,4 Jahre (vorliegende Studie), der älteste 77,3 Jahre alt (Multicenter-Studie aus Frankreich).

Bei den hier nach PARV-Gradientenreduktion differenzierten Untergruppen ergab sich bezüglich des Alters kein signifikanter Unterschied ($p=0,81$). Zwar sind die drei Patienten mit dem besten Analyseoutcome zwischen 14,7 und 27,4 Jahre alt. Doch finden in diesem Alter die meisten Implantationen statt, sodass eine höhere Wahrscheinlichkeit für gute Outcome-Werte gegeben ist.

Große Unterschiede fallen dagegen bei der Geschlechterverteilung auf: So überwiegt z.B. in der Multicenter-Studie aus Frankreich der Frauenanteil (59,4% Frauen), in der Multicenter-Studie aus Italien sind die Anteile recht ausgeglichen (50,8% Männer und 49,2% Frauen) und in der Multicenter-Studie aus den USA sowie in dieser Studie überwiegt der Männeranteil mit 64% bzw. 64,4%.

Hier wurde zusätzlich untersucht, ob sich in den nach PARV-Gradientenreduktion sortierten Gruppen die Anteile an Männern und Frauen unterscheiden. Es zeigte sich keine Signifikanz ($p=0,95$).

Bezüglich Körpergewicht, Körpergröße, sowie anderer damit zusammenhängender Parameter, wie BMI, BSA und MKI, gibt es – abgesehen von der italienischen Multicenter-Studie – in den untersuchten Vergleichsstudien keine Informationen. Das dort mit 60 kg angegebene durchschnittliche Körpergewicht bei Implantation (Spannweite 30-140kg) kommt dem der hier untersuchten Patienten sehr nahe, dieses beträgt 59kg (Spannweite 16-110 kg).

Zwischen den nach Analyseoutcome sortierten Gruppen gibt es keinen Unterschied in Körpergröße ($p=0,58$), Gewicht ($p=0,69$), BMI ($p=0,72$), BSA ($p=0,51$) oder MKI (f. inneres Lumen; $p=0,44$).

4.4.3 Stenosen, Insuffizienzen und kombinierte Läsionen und deren Einfluss auf das Analyseoutcome

Beim Vergleich der genannten großen Multicenter-Studien und der hier vorliegenden Arbeit zeigen sich deutliche Unterschiede hinsichtlich des Anteils an drei Primärläsionen. Dazu gehören Pulmonalklappenstenose, Pulmonalklappeninsuffizienz sowie die Kombination aus beiden Läsionen.

So überwiegen in der Multicenter-Studie aus den USA die Insuffizienzen (52%), in den beiden europäischen Multicenter-Studien die kombinierte Läsion (67,2% bzw. 47,6%) und in der internationalen, sowie in der hier vorliegenden Studie die Stenosen (54% bzw. 47,9%). Insofern ist auch die Grundlage für eine vergleichende Auswertung dieser Studien bezüglich anderer Parameter, die eventuell vom Vorhandensein einer Stenose oder Insuffizienz abhängen - v.a. die Hämodynamik – zu hinterfragen.

Bei den für diese Dissertation nach PARV-Gradientenveränderung sortierten Patientengruppen zeigt sich zwar, dass es diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede gibt, allerdings ist eine Tendenz erkennbar ($p=0,079$). In der Gruppe mit dem schlechtesten Analyseoutcome (entspricht Gruppe 1) überwiegen die Pulmonalklappenstenosen als Primärläsion. Von Gruppe 1 zu Gruppe 2 nimmt der Anteil der Stenosen ab und der Anteil der Insuffizienzen zu. Die gleiche Tendenz lässt sich von Gruppe 2 zu Gruppe 3, der Gruppe mit dem besten Analyseoutcome, erkennen.

Dies überrascht, da der Ausgangspunkt einer Stenose ein durch die Verengung eines Teils der Pulmonalarterie herbeigeführter großer Druckunterschied ist - der rechte Ventrikel muss mehr Druck aufbringen als im Normalzustand, um die gleiche Blutmenge durch die verengte Passagemöglichkeit zu pressen. Erwartbar wäre, dass gerade Patienten mit Stenosen durch die Aufdehnung und Stabilisierung des im Melody-Graft verarbeiteten Stent eine große Gradientenreduktion erfahren und sich infolgedessen ihr Analyseoutcome deutlich verbessert. Allerdings stehen die Ergebnisse auch mit der Studie von Peng et al.⁴⁷ in Zusammenhang. Es wurde konstatiert, dass die Primärläsionen Stenose wie auch die Kombination aus Stenose und Insuffizienz mit einem erhöhten Risiko für Stentbrüche assoziiert ist. Zwar wurde in der vorliegenden Doktorarbeit, wie schon unter 4.1 beschrieben, kein Zusammenhang mit Stentbrüchen gefunden. Jedoch könnte diese Stabilität des RVOTs durch Stenosen, die einen Druck von außen auf den Stent ausüben, vermindert werden und somit zu dem schlechteren hämodynamischen Analyseoutcome führen.

4.4.4 Primär Diagnosen im Gruppenvergleich

In Gruppe 1, der Gruppe mit dem schlechtesten Analyseoutcome, gab es deutlich mehr Patienten mit der Primär diagnose der Fallot-Tetralogie (15 Patienten, in den anderen beiden Gruppen je 8 Patienten). Dies könnte damit zusammenhängen, dass es ein sehr komplexes Krankheitsbild ist, das durch die alleinige Verbesserung des RVOTs durch Melody-Implantation noch weitere nicht austherapierte Probleme aufweist, die weiterhin negativen Einfluss auf den RVOT-Gradienten nehmen.

4.5 Pre- vs. Postdilatation

Die Implantationszeit weist keinen Zusammenhang mit dem Analyseoutcome auf – weder die Implantationszeit selbst noch die Gesamtzeit, also die Implantations- plus Vorbereitungszeit, unterscheiden sich in den drei Vergleichsgruppen.

Natürlich wird die Implantationszeit auch durch zusätzliche Interventionen innerhalb des Eingriffs geprägt. Dazu zählen sowohl den Vorgang positiv beeinflussende Eingriffe wie Pre-Stenting als auch negativ wirkende, wie beispielsweise zusätzliche Eingriffe bei komplexen Herzfehlern. Dabei könnten sich positiv und negativ verlängernde Faktoren aber in der Zeitbilanz ausgleichen, so dass im Nachhinein kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Gruppen feststellbar ist.

4.5.1 Pre-Dilatationen

Die nach Analyseoutcome sortierten Gruppen unterscheiden sich auch nicht im Hinblick auf die zusätzliche Pre-Dilatation. Weder die Anzahl der Patienten, bei denen sie durchgeführt wurde, noch die Anzahl der Pre-Dilatationen insgesamt und auch nicht der hierbei mittlere verwendete Maximaldruck spielten eine Rolle. Selbst wenn man das vorherige Testverfahren der Koronarangiographie mittels Hochdruckballon mit einbezieht, das bei 31% der Patienten durchgeführt wurde und auch eine Form der Pre-Dilatation darstellt, sind keine Unterschiede zwischen den Gruppen messbar.

Dagegen erachten Peng et al. die Pre-Dilatation als wichtig, um stenotische Bereiche aufzuweiten und somit ein effektives Stenting zu gewährleisten.⁴⁷ Dieser Zusammenhang ließ sich mit der vorliegenden Studie nicht belegen.

4.5.2 Post-Dilatationen

Stattdessen ist in der vorliegenden Studie eher die Post-Dilatation für das Analyseoutcome entscheidend. Tendenziell erhielten nämlich Patienten mit einem besseren Analyseoutcome häufiger eine Post-Dilatation (Gruppe 1: 13 Patienten; Gruppe 2: 19 Patienten; Gruppe 3: 20 Patienten). Auch der durchschnittliche Maximaldruck bei den Patienten, bei denen eine zusätzliche Dilatation nach Melody-Implantation durchgeführt wurde, unterschied sich in den Gruppen. Zwar ist dies nicht signifikant, jedoch ist auch hier eine Tendenz zu erkennen ($p=0,111$; Gruppe 1: 5,4 atm; Gruppe 2: 8,7 atm; Gruppe 3: 9,5 atm). Das könnte darauf hinweisen, dass sich die Postdilatationen positiv auf das Analyseoutcome auswirken, weil die

Melody-Klappe so besser in den RVOT integriert wird und die Stentglieder so weit aufgedehnt werden, dass selbst eine minimale Volumenreduktion nicht gravierend wäre.

Es wurde bei 59,8% der Patienten eine zusätzliche Dilatation nach Melody-Implantation durchgeführt. Die Autoren konnten zudem zeigen, dass es nach Dilatation zu keiner signifikanten Pulmonalklappeninsuffizienz kam und somit kein akutes Risiko für die Klappe durch Postdilatation bestand. Ergebnisse zu Langzeitfolgen durch den evtl. starken fokalen Stress auf einzelne Zellstreben stehen allerdings noch aus.⁴⁷ Somit kann die Postdilatation noch nicht uneingeschränkt empfohlen und für alle Patientengruppen durchgeführt werden.

Lurz et al.¹⁸ haben allerdings konstatiert, dass Patienten mit einem verbleibenden Gradienten von >25mmHg eine schnellere Reintervention benötigen und empfehlen eine Nachdilatation mittels Hochdruckballon. Auch der „Proctor’s Guide“, eine Art Leitfaden für behandelnde Ärzte, empfiehlt eine Post-Dilatation mit Hochdruckballon, wenn der Gradient über 20mmHg beträgt oder angiographisch noch sichtbare Stenosen vorhanden sind.⁵¹

4.5.3 Größenunterschiede der Melody-Grafts

Ebenso zeigt sich bezogen auf die Größenunterschiede des implantierten Melody-Grafts eine Tendenz beim Vergleich der Patientengruppen (p=0,141): So wurden in Gruppe 3, der Gruppe mit dem besten Analyseoutcome, durchschnittlich kleinere Melody-Grafts verwendet (durchschnittlich 19,9 cm groß), in Gruppe 2 größere (durchschnittlich 20,4 cm groß) und in Gruppe 1 die durchschnittlich größten (durchschnittlich 20,8 cm).

Dies liegt nicht an der Größenübereinstimmung zwischen Implantationstelle und Größe des Melody-Grafts. Denn unter Einbeziehung des Melody-zu-Konduit-Index (MKI)^{xi} ergeben sich diesbezüglich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

^{xi} Dieser MKI wurde für die PARV-Konduits mit Innendurchmesser bestimmt, also für Homografts und Heterografts. Konduits deren Außendurchmesser bestimmt wird. Bioprothesen kommen in der vorliegenden nicht häufig vor, sodass eine statistische Auswertung hierfür nicht sinnvoll erscheint. Ein Zusammenfügen beider Gruppen ist nicht sinnvoll, da Außen- und Innendurchmesser zu unterschiedlich sind, als dass sie eine Aussage zur Passgenauigkeit des MKIs zulassen würden.

4.6 Hämodynamik im Follow-Up

Als Folge der Implantation des Melody-Grafts verbesserten sich Druckverhältnisse innerhalb der Gesamtgruppe aller Patienten deutlich (s. Grafik 13, S. 35). Dies zeigt, dass die Melody-Klappe einen direkten positiven Einfluss hat. Auch hinsichtlich der Pulmonalklappeninsuffizienz führt die Klappenimplantation – erwartungsgemäß – zu einer deutlichen Verbesserung der Insuffizienz.

Die Werte vom Follow-up zeigen, dass durch die Melody-Klappe eine auch langfristig eine suffizient schließende Pulmonalklappe bereitgestellt wird. Ein Jahr nach Implantation kommt es im Mittel zudem zu maximal leichten Druckerhöhungen der mittleren und maximalen PK-Gradienten. Die Werte liegen aber alle noch deutlich unter denen vor Melody-Implantation. Auch dies ist ein Zeichen für eine langfristige Verbesserung der Hämodynamik.

4.7 Risikofaktoren und Prophylaxe

Hauptkomplikationen der Melody-Implantation sind noch immer Stentbrüche und Endokarditis. Der Stentbruch wurde schon unter 4.1 genauer erläutert.

Beide Komplikationen konnten seit der Einführung der Melody-Klappe schon erheblich reduziert werden. Insofern hatten zahlreiche Studien das Ziel, Einflussfaktoren für diese Komplikationen zu finden, um Risikofaktoren mindern zu können. Beispielsweise entstehen die meisten Endokarditis-Fälle, wenn keine konsequente Endokarditis-Prophylaxe vorgenommen wurde.³¹

Von den hier untersuchten 87 Patienten gab es nur zwei Verdachtsfälle auf Endokarditis innerhalb des ersten Jahres, wovon sich im Verlauf nur einer bestätigte. Beide Patienten befanden sich nicht nur in der Gruppe mit dem schlechtesten Analyseoutcome, sondern sogar unter den 10% der Patienten mit dem schlechtesten direkten Analyseoutcome. Dies kann ein

Hinweis darauf sein, dass die Patienten mit der geringsten Druckverbesserung am anfälligsten für eine Infektion der Herzklappen sind. Diesem müsste nach der Melody-Implantation mit entsprechenden Präventionsmaßnahmen entgegengewirkt werden.

Andere Komplikationen tauchten wesentlich seltener auf. So kam es bei vier Patienten zu jeweils anderen Komplikationen innerhalb eines Jahres (siehe S. 41).

Die Krankenhausaufenthaltsdauer ist ein indirekter Wert für komplizierte Verläufe, die längere und/ oder intensivere Nachbetreuung bedürfen. Es gab jedoch, die Anzahl der Tage des Krankenhausaufenthaltes betreffend, keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen ($p=0,319$). Folglich kann geschlossen werden, dass ein schlechtes hämodynamische Analyseoutcome nicht auf akute Komplikationen zurückzuführen ist.

Zu Reinterventionen kam es bei 15 Patienten innerhalb des ersten Jahres. Dabei wurden bei sieben Patienten (46,7 %) Ballondilatationen vorgenommen, bei drei Patienten (20,0 %) eine Kombination aus Nachdilatation und Stent, und bei einem Patienten wurde neben der Ballondilatation und Stentimplantation zusätzlich einer erneute Melody-Klappe implantiert. Dieser Patient, der die zusätzliche Melody-Klappe benötigte, war in der Gruppe mit dem schlechtesten Analyseoutcome (Patient Nr.11 bei Sortierung nach Analyseoutcome).

Bis zum letzten Follow-up (durchschn. Nachbeobachtungszeit 20,4 Monaten (0-65,8 Monate)) wurden bei fünf Patienten neue Melody-Klappen implantiert, davon waren drei Patienten in der Gruppe mit dem schlechtesten Analyseoutcome, wovon sogar einer eine dritte Melody-Klappe benötigte. Je ein Patient war in den anderen beiden Gruppen.

Auch dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass auf die Patienten mit dem schlechtesten Analyseoutcome das größte Augenmerk auf Präventionsmaßnahmen im Anschluss an die Intervention gelegt werden sollte, da hier die größten Risiken versteckt sind.

Wenn man das Auftreten von Todesfällen untersucht, fällt auf, dass die einzigen beiden Todesfälle nicht nur beide in der Gruppe mit dem schlechtesten hämodynamischen Analyseoutcome (entspricht Gruppe 1) sind, sondern sich sogar unter den ersten 20 nach hämodynamischen Analyseoutcome sortierten Patienten befinden. Beide Patienten waren nicht von der Endokarditis betroffen. Der eine Patient verstarb mit 30 Jahren unmittelbar nach der Implantation (siehe S.41), die Todesursache des anderen Patienten ist unklar.

Dies ist zwar nicht signifikant, da die Fallzahl einfach zu gering ist, könnte aber einen wichtigen Hinweis dafür liefern, dass bei den Patienten mit einer nur sehr geringen

Gradientenveränderung im Gruppenvergleich die höchste Gefahr besteht, dass diese sterben. Genaue Ursachen müssen hier noch ermittelt werden, sodass eine noch spezifischere Prävention möglich ist.

Natürlich ist es schwer, eine Aussage darüber zu treffen, ob die Patienten, die nicht in der Todesstatistik aufgelistet sind, nicht bis zum Ende der Studie (Datenendpunkt 23.10.2012) auch noch verstorben sind, da bei Todesfällen keine automatische Rückmeldung an das Herzzentrum erfolgt.

4.8 Limitationen

Hauptlimitation der Studie ist die geringe Patientenzahl von 87 Patienten, was gerade durch die Aufteilung in drei Untergruppen noch schwerer Aussagen ermöglicht. Es ist jedoch hervorzuheben, dass ein Stichprobenumfang von 87 Patienten im Verhältnis zu früheren Studien in der Melody-Forschung ein deutlicher Fortschritt ist.

Die Unterteilung in drei Gruppen war jedoch nötig, um erkennen zu können, ob es eine Gesamttendenz über die Gruppen hinweg gibt, denn die alleinige Aussage, dass ein Wert zwischen Gruppe A und Gruppe B signifikant unterschiedlich ist, hat eine geringere Bedeutsamkeit.

Die Studie ist retrospektiv. Dies bedeutet, dass nur mit Werten gearbeitet werden konnte, die schon gegeben sind, somit auch häufig Lücken in der Datenerfassung hinzunehmen sind. Parameter, die vielleicht interessant gewesen wären, aber bei zu wenigen Patienten erhoben wurden, konnten daher nicht hinreichend ausgewertet werden. Beispiele hierfür sind die NYHA-Einordnungen, Allgemeinzustandsveränderungen und systemische Druckverhältnisse. Wegen des „Lost-of-Follow-up“ ist die Aussagekraft bezüglich Reinterventionen, Stentbrüchen und Todesfällen eingeschränkt, da in der Zwischenzeit Ereignisse in Erscheinung getreten sein könnten. Eine längere Nachbeobachtungszeit wäre ebenfalls wünschenswert gewesen.

Die Robustheit der Multivarianzanalyse ist durch die visuelle Beurteilung auf Normalverteilung der Standardisierten Residuen verringert. In allen anderen Fällen wurde eine objektive Bewertung vorgenommen.

Ebenso bringen die Messverfahren Ungenauigkeiten mit sich, zumal die Ultraschallmessungen von verschiedenen Ärzten durchgeführt - zudem ist die Kardioechographie dem MRT unterlegen.⁵² Auch die Bewertung des Recoils und der Kalzifikationen sind subjektiv. Allerdings wurden diese alle von mir selbst, alle an einem Tag und vor Einteilung der Patientengruppen durchgeführt, sodass damit ausgeschlossen werden kann, dass es durch untersucherabhängige Bewertung zu Fehlern kommt. Außerdem wurde durch die erst nach der Untersuchung durchgeführte Gruppeneinteilung verhindert, dass Werte in bestimmten Gruppen unbewusst als positiver oder negativer bewertet wurden.

Die Bewertung von Stentbrüchen mittels Röntgenbildern ist schwierig, da Nordmeyer et al.²⁵ davon ausgehen, dass eigentlich ein CT benötigt würde, um alle Stentbrüche zu detektieren.

Ein weiteres Problem ist, dass das Recoil nur subjektiv anhand von „Durchpausen“ am Bildschirm durchgeführt wurde. Nordmeyer et al.³⁸ entwickelten hierfür eine Quantifizierung nach Messwerten, wobei ein Diameterverlust vom Median plus einfacher Standardabweichung als „wichtig“ eingestuft wurde. Dies ermöglicht eine noch genauere und objektivere Einschätzung, war aber bei der vorliegenden Arbeit nicht möglich. Dies wäre aber für spätere Studien sehr interessant.

5. FAZIT UND AUSBLICK

Diese Arbeit hat sich mit der Interventionsmethode mittels Melody-Graft beschäftigt und gefragt, welche Patienten mit angeborenen Herzfehlern von dieser Methode besonders profitieren. Des Weiteren war zu diskutieren, wie man anhand dieser Erkenntnisse das Outcome der anderen Patientengruppen verbessern könnte.

Anders als in bisherigen Studien wurden dafür Patienten anhand ihrer individuellen Analyseoutcomes nach erfolgter Implantation in drei Gruppen eingeteilt und miteinander verglichen.

Als Studienbasis dienten interventionelle Eingriffe am Herzen mittels der Melody-Klappe, die am deutschen Herzzentrum in Berlin im Zeitraum 15.06.2007 und dem 10.09.2012 durchgeführt wurden. Dabei konnte eine Gruppe von insgesamt 87 Patienten zurückgegriffen werden.

Mittels statistischer Auswertung gelang es anhand dieser Studie zu zeigen, dass die drei nach hämodynamischem Analyseoutcome eingeteilten Patientengruppen aufgrund bestimmter Einflussfaktoren unterschiedlich stark von der Melody-Implantation profitierten.

Es konnte nachgewiesen werden, dass ein besonders gutes Analyseoutcome mit einer besonders großen Stabilität des Rechtsventrikulären Ausflustraktes korreliert. Hervorzuheben ist, dass der Einsatz von mehreren Stents vor Melody-Implantation die Stabilisierung in besonderem Maße unterstützt. Ebenso stabilisierend wirken sich Kalkeinlagerungen an der vorgesehenen Implantationsstelle wie auch die Verwendung von CP-Stents aus, die sich eine hohe Radialkraft auszeichnen.

So lässt sich schlussfolgern, dass es sich bei Patienten mit einem mittleren oder schlechten Analyseoutcome in jedem Fall lohnt zur Stabilisierung ihres RVOTs zusätzlich beizutragen. Hierbei sollte v.a. an den Einsatz von mehreren Pre-Stents gedacht werden, wobei dafür die CP-Stents bevorzugt werden sollten. Auch sollte ein besonderes Augenmerk auf die bereits vor der Implantation vorherrschende Stabilität des RVOTs gelegt werden. Sind hier besonders geringe Kalkeinlagerungen zu verzeichnen, sollten die Stabilisierungsmaßnahmen ggf. umfangreicher ausfallen. Ob eine generelle Implantation von mehreren Pre-Stents vor der Melody-Implantation erfolgen sollte, muss allerdings noch durch weiterführende Studien untersucht werden. Den Ergebnissen dieser Arbeit folgen, kann hierfür eine deutliche Empfehlung ausgesprochen werden.

Mithin zeigt diese Studie wie lohnenswert ein Ansatz ist, der mögliche Einflussfaktoren auf das Analyseoutcome nach einer Melody-OP nicht lediglich – wie bislang in einem Großteil der Forschungsliteratur üblich – als Risikofaktoren für Stentbrüche begreift. Vielmehr lieferte die Analyse des direkten Einflusses einzelner – von Stentbrüchen losgelöst betrachteten Faktoren – auf das Analyseoutcome nützliche Ergebnisse, auf deren Grundlage weitere Forschungsfragen aufbauen könnten.

Da die Ergebnisse der Studie auch einen Zusammenhang zwischen positivem Analyseoutcome und einem kleineren Melody-Graft belegten, sind auch für diese Einflussgröße weitere Studien erforderlich, um der Frage nach einem möglicherweise signifikanten Zusammenhang nachgehen zu können. Daneben ist eine längere Nachbeobachtungszeit v.a. hinsichtlich der Postdilatationen nötig, um herauszufinden, ob sich die Postdilatation auch negativ auf die spätere Stentintegrität auswirkt. So wäre beispielsweise denkbar, dass es durch die zusätzliche Dilatation früher zu Stentbrüchen kommt.

Ebenso wünschenswert sind weitere Forschungsarbeiten im Hinblick auf das Recoil. Wichtig wäre hier genauer zu evaluieren, warum das Recoil am Stärksten auf der Seite zum Patienteninneren ist, um so Methoden zu entwickeln, mittels derer man dem Recoil entgegen wirken kann. Zusätzlich wären spätere Vergleichsbilder wünschenswert, um auch langsame Rückstellreaktionen der Stents evaluieren zu können. Hieraus könnte man weitere Schlüsse bezüglich der Risikofaktoren für spätes Recoil ziehen und somit Interventionen diskutieren, um dies zu verhindern.

Trotz der in der Arbeit erwähnten Multicenter-Studien fehlt es noch an weiteren länderübergreifenden Vergleichen. Eine umfangreiche Forschung, Ländergrenzen sprengende Forschung könnte sich lohnen, um gemeinsame Ergebnisse zu der Melody-Implantation als gesichert herauszukristallisieren bzw. weiteren Forschungsbedarf zu identifizieren. Dazu könnte das bald folgende multizentrische MELODY-Registry⁵⁰, welches derzeit die bisher mit Abstand größte Kohorte darstellt, möglicherweise hilfreich sein.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa Weinhold, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Akute und Follow-Up Outcomes nach Melodyklappen-Implantation am Deutschen Herzzentrum 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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.

Danksagungen

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

Besonders danke ich meinem Doktorvater PD Dr. Johannes Nordmeyer für die intensive und professionelle Betreuung dieser Arbeit, die wertvollen Anregungen und Hinweise, sowie die motivierenden Worte und das stets offene Ohr auch in schwierigen Zeiten. Vielen Dank!

Danken möchte ich außerdem Anke Olsson, die mir bei technischen und administrative Fragen immer zur Seite stand, sowie dem Team des Deutschen Herzzentrums, die immer eine schöne Arbeitsatmosphäre schafften.

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.

Großer Dank gilt auch meiner Familie, v.a. meinen Eltern, aber auch meinen Groß- und Schwiegereltern und meiner Schwester, die mir immer wieder den Rücken frei hielten und mir mit wertvollen Tipps und liebevollem Verständnis zur Seite standen.

Meinem Mann Patrick Weinhold danke ich von ganzem Herzen für das Verständnis, die konstruktive Kritik, Liebe und Motivation. Und zu guter Letzt möchte ich und auch meinen Söhnen Thomas und Johannes danken. Ihr zaubert mir auch in der noch so anstrengenden Zeit immer ein Lächeln ins Gesicht und macht uns jeden Tag auf Neue unglaublich glücklich und stolz!

Literaturverzeichnis

- 1 **Queißer-Luft A, Spranger J.** *Fehlbildungen bei Neugeborenen. Congenital Malformations.* Dtsch Arztebl 2006; 103(38): A-2464 / B-2136 / C-2060.
- 2 *Früherkennung Schwangerschaft.* In: Stiftung Warentest.
<https://www.test.de/schwangerschaft/schwangerschaft/fehlbildungen/haeuf/>
Zugriff am 14.10.2015
- 3 *Herzfehler.* In: Kinderkardiochirurgie online 2012.
<http://www.kinderkardiochirurgie.de/herzfehler.html>
Zugriff am 15.10.2015
- 4 **Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, Bartmann P, Bauer CP.** *Duale Reihe Pädiatrie.* 4.Auflage, S.331.
- 5 **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 Nov 30;122(22):2264-72.
- 6 **McElhinney DB, Hennesen JT.** *The Melody® valve and Ensemble® delivery system for transcatheter pulmonary valve replacement.* Ann N Y Acad Sci. 2013 Jul; 1291:77-85.
- 7 **Klinke R, Silbernagl S, Pape HC, Gay R, Rothenburger A, Bauer C, Brenner B, Bruggencate G.** *Taschenatlas der Physiologie,* 5.Auflage 21. September 2005; S.142 Abb. 7.7 „Druck-Volumen Diagramm“.
- 8 **Carvalho JS, Shinebourne EA, Busst C, Rigby ML, Redington AN.** *Exercise capacity after complete repair of tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation.* Br Heart J. 1992 Jun;67(6):470-3.
- 9 **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 Oct 27;54(18):1722-9.
- 10 **Harrild DM, Marcus E, Hasan B, Alexander ME, Powell AJ, Geva T, McElhinney DB.** *Impact of transcatheter pulmonary valve replacement on biventricular strain and synchrony assessed by cardiac magnetic resonance feature tracking.* Circ Cardiovasc Interv. 2013 Dec;6(6):680-7.
- 11 **Batra AS, McElhinney DB, Wang W, Zakheim R, Garofano RP, Daniels C, Yung D, Cooper DM, Rhodes J.** *Cardiopulmonary exercise function among patients undergoing transcatheter pulmonary valve implantation in the US Melody valve investigational trial.* Am Heart J. 2012 Feb;163(2):280-7.

-
- 12 **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.** *ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010).* Eur Heart J. 2010 Dec;31(23):2915-57. S.2949.
- 13 **Bartel T, Müller S.** *Echokardiographie Lehrbuch und Atlas.* Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH (24. Oktober 2006).
- 14 **Baumgartner H, Bonhoeffer P.** *ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (New Version 2010);* European Heart Journal (2010) 31, 2915–2957.
- 15 **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 Mar;115(3):506-14.
- 16 **Herold G.** *Herold 2011 (Innere Medizin),* S.154.
- 17 *Operationen am offenen Herzen.* In: Medtronic Transcatheter Pulmonary Valve Therapy (TPV).
<http://www.melody-tpv.eu/de/treatment-options/OperationenamoffenenHerzen/index.htm>
Zugriff am 12.11.1015
- 18 **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 Apr 15;117(15):1964-72.
- 19 **Fraisse A, Aldebert P, Malekzadeh-Milani S, Thambo JB, Piéchaud JF, Aucoururier P, Chatelier G, Bonnet D, Iserin L, Bonello B, Assaidi A, Kammache I, Boudjemline Y.** *Melody® transcatheter pulmonary valve implantation: results from a French registry.* Arch Cardiovasc Dis. 2014 Nov;107(11):607-14.
- 20 **Herold G.** *Herold 2011 (Innere Medizin),* S.171.
- 21 **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 Oct 21;356(9239):1403-5.
- 22 **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 Aug 3;122(5):507-16.
- 24 **Holzer RJ, Hijazi ZM.** *Transcatheter pulmonary valve replacement: State of the art.* Catheter Cardiovasc Interv. 2015 Oct 1. doi: 10.1002/ccd.26263.

-
- 25 **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 Mar 20;115(11):1392-7.
- 26 *Produktkatalog Implantationssystem.* In: pfm medical.
http://www.pfmmedical.com/de/produktkatalog/spezialkatheter/stent_implantations_system_bibR_ballon_in_ballon_katheter/index.html
Zugriff am 13.11.2015
- 27 *Melody® Pulmonal-Transkatheter-Herzklappe.* In: Medtronic Angeborene Herzfehler.
<http://www.medtronic.de/erkrankungen/angeborene-herzfehler/produkt/produkte-von-medtronic-fur-einen-pulmonalklappenersatz/melody-tcv/index.htm>
Zugriff am 14.10.2015
- 28 *Minimalinvasive Operationstechnik für den Pulmonalklappenersatz.* In: Medtronic Transcatheter Pulmonary Valve (TPV) Therapy.
<http://www.melody-tpv.eu/de/treatment-options/content-page-nav-2/index.htm>
Zugriff am 13.11.2015
- 30 *Positive klinische Ergebnisse in der Studie unter Realbedingungen für weltweit erste Pulmonal-Transkatheter-Herzklappe Melody®.* In: Medtronic Pressemitteilung.
http://wwwp.medtronic.com/Newsroom/NewsReleaseDetails.do?itemId=1396451164240&lang=de_DE
Zugriff am 1.11.2015
- 31 **Butera G, Milanesi O, Spadoni I, Piazza L, Donti A, Ricci C, Agnoletti G, Pangrazi A, Chessa M, Carminati M.** *Melody transcatheter pulmonary valve implantation. Results from the registry of the Italian Society of Pediatric Cardiology.* *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013 Feb;81(2):310-6.
- 32 **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 May 2;113(17):2037-44.
- 33 **Müller J, Engelhardt A, Fratz S, Eicken A, Ewert P, Hager A.** *Improved exercise performance and quality of life after percutaneous pulmonary valve implantation.* *Int J Cardiol.* 2014 May 15;173(3):388-92.
- 34 **Boudjemline Y, Brugada G, Van-Aerschot I, Patel M, Basquin A, Bonnet C, Legendre A, Bonnet D, Iserin L.** *Outcomes and safety of transcatheter pulmonary valve replacement in patients with large patched right ventricular outflow tracts.* *Arch Cardiovasc Dis.* 2012 Aug-Sep;105(8-9):404-13.
- 35 **Meadows JJ, Moore PM, Berman DP, Cheatham JP, Cheatham SL, Porras D, Gillespie MJ, Rome JJ, Zahn EM, McElhinney DB.** *Use and performance of the Melody Transcatheter Pulmonary Valve in native and postsurgical, nonconduit right ventricular outflow tracts.* *Circ Cardiovasc Interv.* 2014 Jun;7(3):374-80.

-
- 36 **Berman DP, McElhinney DB, Vincent JA, Hellenbrand WE, Zahn EM.** *Feasibility and short-term outcomes of percutaneous transcatheter pulmonary valve replacement in small (<30 kg) children with dysfunctional right ventricular outflow tract conduits.* *Circ Cardiovasc Interv.* 2014 Apr;7(2):142-8.
- 37 *Pulmonary Valve Study: Post Approval Study of the Original IDE Cohort (Melody IDE).* In: U.S. National Institutes of Health.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00740870>
Zugriff am 3.11.2015
- 38 **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 Jan;97(2):118-23.
- 39 **McElhinney DB, Cheatham JP, Jones TK, Lock JE, Vincent JA, Zahn EM, Hellenbrand WE.** *Stent fracture, valve dysfunction, and right ventricular outflow tract reintervention after transcatheter pulmonary valve implantation: patient-related and procedural risk factors in the US Melody Valve Trial.* *Circ Cardiovasc Interv.* 2011 Dec 1;4(6):602-14.
- 40 **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 Aug;28(15):1886-93.
- 41 **Lurz P, Giardini A, Taylor AM, Nordmeyer J, Muthurangu V, Odendaal D, Mist B, Khambadkone S, Schievano S, Bonhoeffer P, Derrick G.** *Effect of altering pathologic right ventricular loading conditions by percutaneous pulmonary valve implantation on exercise capacity.* *Am J Cardiol.* 2010 Mar 1;105(5):721-6.
- 42 **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 Jul;138(1):84-8.
- 43 *Kolmogorow-Smirnow-Test.* In: Statistikseite der Humboldt-Uni Berlin.
<http://mars.wiwi.hu-berlin.de/mediawiki/teachwiki/index.php/Kolmogorow-Smirnow-Test>
Zugriff am 10.02.2016
- 44 *Biometrie-Tabellen.* In: Statistikseite der Uni Greifswald.
http://www2.medizin.uni-greifswald.de/bioinformatik/alt/biometrie/stat_tabellen/Tabellen_A1_bis_A13.pdf
Zugriff am 11.02.2016

-
- 45 **Borik S, Crean A, Horlick E, Osten M, Lee KJ, Chaturvedi R, Friedberg MK, McCrindle BW, Manlhiot C, Benson L.** *Percutaneous pulmonary valve implantation: 5 years of follow-up: does age influence outcomes?* *Circ Cardiovasc Interv.* 2015 Feb;8(2):e001745.
- 46 **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;20:546–554.
- 47 **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 Jun 6;113(22):2598-605.
- 48 **Peters B, Ewert P, Berger F.** *The role of stents in the treatment of congenital heart disease: Current status and future perspectives.* *Ann Pediatr Cardiol.* 2009 Jan;2(1):3-23. doi: 10.4103/0974-2069.52802.
- 49 **Bando K, Danielson GK, Schaff HV, Mair DD, Julsrud PR, Puga FJ.** *Outcome of pulmonary and aortic homografts for right ventricular outflow tract reconstruction.* *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Mar;109(3):509-17.
- 50 *Pressemitteliung Presstext DGK 08/2014.* In: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung e.V.
<http://dgk.org/daten/Nordmeyer-MELODY.pdf>
Zugriff am 16.04.2016
- 51 *The Melody TPV Implantation Step-by-Step: A Proctor's Guide.* In: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology.
<http://www.aepc.org/@Bin/141218/Melody+Implantation+Step+by+Step +A+Proctor+s+Guide +Rev+1 +May+10 2013.pdf>
Zugriff am 12.12.2015
- 52 **Nordmeyer J.** *Neue Aspekte der Therapie von kongenitalen Vitien: Evaluation von Verfahren zum chirurgischen und perkutanen Pulmonalklappenersatz.* Habilitationsschrift 2011, S. 49