

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin
Abteilung für angeborene Herzfehler/ Kinderkardiologie

DISSERTATION

Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes mit
dem bovinen klappentragenden Contegra®-Conduit:
Mittelfristige Ergebnisse

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ana Kea Baudisch

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. F. Berger
2. Prof. Dr. med. S. Dittrich
3. Prof. Dr. med. C. Özcelik

Datum der Promotion: 29.01.2010

Meinen Eltern

1. Einleitung	6
1.1. Contegra® - klappentragendes Conduit	9
1.2. Zielstellung	10
2. Material und Methoden	11
2.1. Einschlusskriterien und Patienten	11
2.2. Erhebung der Patientendaten	11
2.2.1. Erhebung der präoperativen Patientendaten	11
2.2.2. Erhebung der operativen Patientendaten	12
2.2.3. Erhebung der postoperativen Patientendaten	12
2.3. Akquirierung der Daten	14
2.4. Statistische Analyse	15
3. Ergebnisse	17
3.1. Patientenpopulation	17
3.2. Entwicklung des Conduit-Gradienten über die Zeit	20
3.3. Insuffizienz der Contegra®-Klappe	21
3.4. Korrelation zwischen der Größe des Grafts $\leq 14\text{mm/}$ Alter ≤ 6 Monate und der Entwicklung einer Stenose am Conduit	23
3.5. Freiheit von Herzkatheterinterventionen	25
3.6. Freiheit von Re-Operation/ Explantation des Contegra®-Conduits	27
3.7. Mortalität	37
4. Diskussion	44
4.1. Gradienten im Conduit und Insuffizienz der Contegra®-Klappe	44
4.2. Korrelation zwischen Conduitgröße/ Alter und Entwicklung einer Stenose am Conduit	46
4.3. Freiheit von Herzkatheterinterventionen	47
4.4. Freiheit von Re-Operation/ Explantation des Contegra®-Conduits	50
4.5. Mortalität	56
4.6. Schlussfolgerung	57

<u>5. Zusammenfassung</u>	<u>59</u>
<u>6. Literatur</u>	<u>61</u>
<u>7. Anhang</u>	<u>70</u>
7.1. Literaturvergleich der Contegra®-Studien	70
7.2. Abkürzungsverzeichnis	71
7.3. Eidesstattliche Erklärung	72
7.4. Danksagung	73
7.5. Lebenslauf	74

1. Einleitung

Die Prävalenz angeborener Herzfehler liegt zwischen 4 und 10 pro tausend Neugeborene. Damit gehören Herzfehler zu den häufigsten Organfehlbildungen [1]. Herzfehler wie die Fallotsche Tetralogie, die Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt, Double outlet right ventricle mit Pulmonalstenose oder die Transposition der großen Arterien mit Pulmonalstenose werden von einer Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) oder einer Unterbrechung des RVOT begleitet.

Dies macht oftmals eine chirurgische Rekonstruktion vom Infundibulum bis zur Bifurkation der Pulmonalarterien oder teilweise sogar bis in die Abgänge der Pulmonalarterien mittels eines Klappenersatzes notwendig [2].

Insgesamt kommen bei der Rekonstruktion des RVOT verschiedene Techniken zum Einsatz: Bei einigen Patienten erfolgt die Rekonstruktion durch Einnahm eines Flickens (Patch). Es finden auch klappenlose Conduits Verwendung um die Verbindung zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterien wiederherzustellen. Bei diesen Techniken kommt es jedoch aufgrund der fehlenden Ventilfunktion zu einem Blutrückstrom aus der Pulmonalarterie in den rechten Ventrikel, was zu einer Dilatation des rechten Ventrikels führt. Aus diesem Grund werden vorzugsweise klappentragende Conduits zur Kontinuitätsherstellung eingesetzt.

Für den operativen Ersatz der Pulmonalklappe stehen in der Humanmedizin derzeit vier Möglichkeiten zur Verfügung: menschliche Pulmonalklappen (Homografts, menschliche Herzklappen von Verstorbenen oder von entnommenen Herzen von Patienten mit Herztransplantation, deren Herz als Ganzes nicht zur Transplantation geeignet ist), Klappenprothesen tierischer Herkunft (vom Schwein oder vom Rind, so genannte Heterografts), tissue-engineerte Herzklappen und mechanische Prothesen. Allen Prothesenarten – mit Ausnahme der tissue-engineerten Herzklappe - ist gemein, dass sie aus körperfremdem, nicht-autologem Material bestehen und neben einer eingeschränkten Haltbarkeit auch ein hohes Infektionsrisiko aufweisen. Zusätzlich besitzen sie kein Wachstums- oder Regenerationspotential. Bei jedem einzelnen dieser vier Klappentypen gibt es jedoch spezifische Limitationen, die mit charakteristischen Komplikationen und Einschränkungen für den Patienten verbunden sind.

1. Mechanische Prothesen sind thrombogen und machen eine lebenslange Antikoagulation notwendig, um das Risiko einer Klappenthrombose und die Embolisation von thrombotischem Material zu reduzieren. Durch die Antikoagulation erhöht sich außerdem das Blutungsrisiko aufgrund der im Kindesalter insgesamt erhöhten körperlichen Aktivität der Patienten und der daraus resultierenden Verletzungsanfälligkeit.

Im Niederstromgebiet des rechten Herzens mit geringen Druckverhältnissen und langsamen Blutfluss, Bedingungen, welche die Gefahr einer Klappenthrombose ebenfalls erhöhen, kommt eine mechanische Klappe bei Kindern nur in Ausnahmen in Frage [41, 42, 47, 48, 49].

2. Biologische Klappenprothesen sind weniger thrombogen und benötigen keine Langzeitantikoagulation. Außerdem weisen sie eine hohe Biokompatibilität auf, worunter per definitionem die Verträglichkeit zwischen einem technischen und einem biologischen System verstanden wird. Ein weiterer Vorteil ist die gute Verfügbarkeit und Lagerbarkeit.

Allerdings ist die Haltbarkeit dieser Prothesen deutlich geringer. Speziell bei Kindern kann eine stark beschleunigte Degeneration und Kalzifikation beobachtet werden, die einen Austausch notwendig macht. Eine Ursache für die Mineralisierung des Klappengewebes ist die notwendige Fixierung der Bioprothesen in Glutaraldehyd. Die Behandlung der Herzklappen mit Glutaraldehyd hat eine vermehrte Kalziumaufnahme der verbliebenen Bindegewebszellen in der Prothese zur Folge [59, 60], was letztendlich im Laufe der Zeit zu einem strukturellen Versagen der Herzklappe führt [61].

Zusätzlich stellen Bioprothesen körperfremdes Gewebe dar, welches vom körpereigenen Immunsystem möglicherweise als fremd erkannt wird und somit Immunprozesse auslösen kann [43, 52, 53, 54].

3. Tissue-engineerte Herzklappen sind die jüngsten Klappensubstitute. Das Grundprinzip besteht darin, ein bioabsorbierbares Grundgerüst mit autologen, in-vitro gezüchteten Zellen zu besiedeln. Bei diesem Klappentyp handelt es sich um körpereigenes, lebendes Gewebe. Der Beweis ob diese Klappen das Potential haben mit dem Empfänger mit zuwachsen, steht derzeit noch aus. Auch über das

Langzeitverhalten dieser Prothesen kann zum jetzigen Zeitpunkt keine Aussage getroffen werden [37, 73, 74].

4. Homografts weisen ebenfalls Vor- und Nachteile auf. Die Klappen werden mittels Kryokonservierung, Kühlung der steril entnommenen Klappen mit flüssigem Stickstoff auf Temperaturen zwischen -40°C bis -196°C , präserviert. Alternativ zu diesem Verfahren können die Klappen auch nach unsteriler Entnahme durch Antibiotikabehandlung dekontaminiert und in Antibiotikanährlösungsgemischen bei 4°C in der Homografftbank verwahrt werden.

Homografts zeichnen sich durch eine relative Resistenz gegenüber Infektionen aus [37, 55, 56], haben eine hohe Biokompatibilität und weisen physiologische hämodynamische Flusseigenschaften auf. Allerdings konnte bei Kindern eine immunologische Reaktion auf die Spenderklappen in einigen Publikationen nachgewiesen werden [23, 51, 57].

Auch neigen Homografts bei sehr jungen Patienten zu beschleunigter Degeneration und Klappendysfunktion [6], was zu einer erneuten Reoperation führt [8].

Ein Hauptnachteil ist vor allem die limitierte Verfügbarkeit [23]. Die europäische Homografft Bank gibt an, ca. 10% der Anfragen auf eine Homografftklappe nicht nachkommen zu können [10]. Insbesondere kleine Größen sind oft schwer erhältlich [9].

Bislang war der Einsatz von Homografts besonders bei Kindern der Goldstandard für die Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes. Sie zeigten sich im Vergleich zu den bislang hauptsächlich zum Einsatz gekommenen porcinen Heterografts (z.B. Tissuemed®, Shellhigh No-React®) überlegen [4, 5, 6, 32, 52, 58]. Im Hinblick auf Haltbarkeitsparameter wie frühe Verkalkung und Stenosierung der Klappe, die Steifheit des implantierten Gewebes und die Freiheit von Re-Operationen, schnitten Homografts deutlich besser ab [2, 5, 6, 7].

Letztendlich wurde 1999 das bovine klappentragende Conduit Contegra® auf den Markt gebracht, um eine Alternative zu den Homografts zu schaffen und dem stetig wachsenden Missverhältnis zwischen Angebot und Nachfrage dieses Klappentyps Rechnung zu tragen. Außerdem wünschte man sich eine Klappe mit erhöhter Langlebigkeit und rascher Verfügbarkeit, insbesondere auch der kleinen Größen.

1.1. Contegra® - klappentragendes Conduit

Das Contegra®-Conduit (Medtronic, Inc, Minneapolis, Minn) ist ein klappentragender Abschnitt einer bovinen Jugularisvene, der zur Rekonstruktion kongenitaler kardialer Fehlbildungen im rechtsventrikulären Ausflusstrakt verwendet wird. Morphologisch ähnelt das Conduit der menschlichen Pulmonalklappe und besteht aus einem Rinderjugularvenensegment mit einer physiologisch integrierten Venenklappe mit drei halbmondförmigen Klappentaschen (Abb.1, Seite 10).

Das zusätzliche Gewebe des Conduits proximal und distal der Klappe erleichtert die Rekonstruktion des RVOT und das Nähen der Anastomosen ohne Einsatz von weiterem Material. Außerdem ist das Conduit extrem biegsam und bietet daher optimale Bedingungen für den chirurgischen Gebrauch [11].

Das Contegra®-Conduit wird in einer gepufferten 0,6% Glutaraldehydlösung unter Null-Druck-Bedingungen (zero pressure fixation) fixiert [12, 63], um die Festigkeit des Gewebes zu erhöhen und die Abwehrreaktion des Körpers gegen das Fremdgewebe zu reduzieren.

Bei der Nulldruck-Fixierung wirkt von beiden Seiten des Heterografts der gleiche Druck auf die Prothese, so dass sich der Nettodruck im Gewebe auf 0 mmHg beläuft. Dies soll verhindern, dass die kollagenen Strukturen der Bioprothese beschädigt werden und damit einen funktionellen Verlust der Prothese begünstigen [64].

Die Glutaraldehydfixierung vermindert die antigene Potenz des xenogenen Gewebes und stabilisiert gleichzeitig das kollagene Fasergerüst durch eine intermolekulare Quervernetzung der kollagenen Fibrillen („crosslinkage“). Der Mechanismus der Quervernetzungsreaktion von Glutaraldehyd mit Proteinen ist noch nicht vollständig verstanden. Es wird jedoch angenommen, dass das Glutaraldehyd über eine Quervernetzung der Proteine zwischen Glutaraldehyd-Molekülen und freien Aminogruppen von Kollagenen die Antigenität der Oberfläche senkt, indem es die Antigene „maskiert“ und damit die Klappen immunologisch inert macht [38, 50, 54, 61].

Nicht zuletzt bewirkt die Behandlung des Conduits mit dem Glutaraldehyd eine Sterilisierung und stellt die Voraussetzung für eine kontaminationsfreie Implantation dar [38].

Die Conduits sind in den Durchmessern 12 – 22 mm erhältlich.



Abbildung 1: *Contegra®-Conduit (Quelle: Medtronic)*

1.2. Zielsetzung

Da das Contegra®-Conduit erst seit einigen Jahren verfügbar ist, fehlen entsprechende Langzeitergebnisse und Erfahrungen mit diesem neuen Klappentyp.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Auswertung und Analyse der eigenen Resultate und Erfahrungen der im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) implantierten Contegra®-Serie.

Dazu haben wir unseren Fokus auf uns besonders wichtig erscheinende Parameter gerichtet, anhand derer wir versuchen, diesen Klappentyp zu evaluieren:

1. Entwicklung des Conduit-Gradienten über den Beobachtungszeitraum
2. Insuffizienz der Heterograftklappe
3. Korrelation zwischen Größe, Alter und Stenose am Conduit
4. Die Freiheit von Re-Interventionen
5. Die Freiheit von Re-Operation/ bzw. Explantation des Conduits
6. Die Mortalität in der Patientenpopulation

Die eigenen Ergebnisse werden anhand von Literatur, im Vergleich zu anderen Contegra®-Studien, sowie zu Homograft- und Heterograftstudien in der Diskussion verglichen.

2. Material und Methoden

2.1. Einschlusskriterien und Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden von insgesamt 92 Patienten 71 Patienten, die im Deutschen Herzzentrum Berlin zwischen September 1999 und Juli 2004 ein Contegra®-Heterograft in Pulmonalisposition erhalten hatten. Ausgeschlossen von der Studie wurden 21 Patienten. Zum einen jene, die aus dem außereuropäischen Ausland kamen, und deren Nachuntersuchung nicht mehr in der Bundesrepublik stattfand (n=6).

Zum anderen wurden die Patienten von der Studie ausgeschlossen, die sich zum Ende der Datenakquirierung noch nicht in die ambulante Weiterbehandlung begeben hatten und dementsprechend nicht über einen weiterbehandelnden Arzt erreicht werden konnten (n=15).

2.2. Erhebung der Patientendaten

Bei allen Patienten, die in dem oben genannten Zeitraum ein Contegra®-Heterograft implantiert bekamen, wurden aus den Krankenakten prä- bzw. postoperativ die unten genannten Angaben ermittelt. Jene Patienten, die nicht im DHZB ambulant weiterbetreut wurden, konnten durch Anschreiben des betreuenden Kinderkardiologen mittels eines Fragebogens kontaktiert werden.

2.2.1. Erhebung der präoperativen Patientendaten:

- Demographische Angaben des Patienten mit Namen, Geburtsdatum, Geschlecht und Gewicht
- Hauptdiagnose des angeborenen Vitiums, Anzahl vorausgegangener Herzklappenoperationen in Pulmonalisposition, Angaben über zusätzliche herzfehlerspezifische Voroperationen
- Echokardiographische Daten:
 1. Erhebung des rechtsventrikulären Druckes
 2. Gradient über der Pulmonalklappe
 3. Ausmaß der Pulmonalinsuffizienz

4. Einstromgeschwindigkeiten über der Trikuspidalklappe
- Daten der präoperativen Herzkatheteruntersuchung:
 1. Rechtsventrikulärer Druck
 2. Druck in der Pulmonalarterie
 3. Druck in der linken und rechten Pulmonalarterie

2.2.2. Erhebung der operativen Patientendaten:

Alle Angaben zur Herzklappenoperation im Hinblick auf

1. Operationsdatum
2. Alter des Patienten bei der Operation
3. Größe des implantierten Conduits
4. Dauer des operativen Eingriffs
5. Erstersatz der Pulmonalklappe oder ob bereits zuvor eine andere Prothese an gleicher Stelle implantiert worden war
6. Intraoperative Komplikationen

2.2.3. Erhebung der postoperativen Daten:

Die postoperative Evaluierung der Operationsergebnisse erfolgte:

- unmittelbar postoperativ vor Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus
- sechs Monate nach der Operation
- 1 Jahr postoperativ
- 3 Jahre postoperativ
- 5 Jahre postoperativ

Es wurden zu diesen Terminen nachfolgend aufgeführte Parameter erhoben:

1. Angaben zum Körpergewicht des Patienten
2. Contegra® -Insuffizienzjet entsprechend folgender Definition:
Die Pulmonalklappeninsuffizienz wurde durch Semiquantifizierung des Insuffizienzjets im Farbduplex bewertet. Durch Abschätzung der basalen

Jetbreite im Vergleich zur Breite des rechtsventrikulären Ausflusstraktes ergab sich folgende Einteilung [46]:

- keine Insuffizienz
- milde Insuffizienz (Jetbreite $\leq 1/3$ des RVOT)
- moderate Insuffizienz (Jetbreite $\leq 2/3$ des RVOT)
- schwere Insuffizienz (Jetbreite $> 2/3$ des RVOT).

3. Gradient über dem Contegra®-Conduit:

Stenosen wurden durch Messung der Flussgeschwindigkeit im Continuous-Wave-(CW)-Doppler ermittelt. Mit Hilfe der vereinfachten Bernoulli-Gleichung wurde aus den in der Dopplersonographie gemessenen Flussgeschwindigkeiten der Druckgradienten über einer Stenose errechnet.

Entsprechend der Lokalisation besteht folgende Unterteilung:

- Stenosen der proximalen Anastomose; diese wird durch die Nahtstelle zwischen rechtem Ventrikel und dem proximalen Anteil des Conduits gebildet.
- Stenosen der Klappe
- Stenosen an der distalen Anastomose (Nahtstelle zwischen dem distalen Anteil des Conduits mit der Pulmonalarterie).

Eine Stenose über der Klappe oder an den Anastomosen wurde entsprechend den AWMF-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie als ein systolischer Druckgradient von ≥ 30 mmHg über dem entsprechenden Gebiet definiert.

4. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung im Verlauf mit Erhebung von:

- Rechtsventrikulärem Druck
- Druck der Pulmonalarterie
- Druck in der linken und rechten Pulmonalarterie

5. Interventionelle Herzkatheteruntersuchungen mit Ballondilatation von Stenosen und gegebenenfalls Stentimplantation
6. Re-Operationen
7. Explantation des Heterografts mit genauer Einzelfallanalyse
8. Peri- und postoperative Mortalität
Die Todesursachen der Patienten, die nicht im DHZB verstorben waren, konnten durch die Epikrisen, die von den entsprechenden Krankenhäusern zugesandt wurden, teilweise ermittelt werden oder blieben offen.

2.3. Akquirierung der Daten

Die Daten (im Rahmen einer multizentrischen Studie und von der lokalen Ethikkommission bewilligt) wurden retrospektiv ermittelt. Die Patienten wurden regelmäßig in der Ambulanz des Deutschen Herzzentrums Berlin oder bei niedergelassenen Kinderkardiologen nachuntersucht.

Transthorakale Echokardiographieuntersuchungen wurden vor der Operation, bei Entlassung und dann bei allen Follow-up Terminen durchgeführt.

Diagnostische und interventionelle Herzkatheteruntersuchungen erfolgten dann, wenn sich durch eine Echokardiographieuntersuchung eine oder mehrere Indikationen ergaben. Im Folgenden sind diese:

- Hinweis auf eine relevante Heterograftstenose (Druckgradienten ≥ 50 mmHg wurden als schwerwiegend betrachtet und wurden durch Herzkatheter- oder chirurgische Intervention behandelt).
- Erhöhung des rechtsventrikulären Drucks
- Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion
- Verdacht auf eine Aneurysmaentwicklung des Conduits (Durchmesserzunahme um mehr als 30%) [30].
- Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit verifiziert durch Spiroergometrie anhand folgender Parameter: maximale Sauerstoffaufnahme $VO_{2\text{ max}}$ (l/min) oder maximale körperliche Belastbarkeit (W/kg).

2.4. Statistische Analyse

Die Daten wurden in einer Excel-Tabelle gesammelt und die anschließenden statistischen Analysen mit dem Programmpaket SPSS (Version 12.0.1) durchgeführt. In der Beschreibung des Patientengutes anhand der deskriptiven Statistik werden die Ergebnisse als Median oder Mittelwert angegeben \pm der Standardabweichung.

Überlebenszeit der Patienten und die Freiheit von Re-operationen/ Explantation bzw. Herzkatheterinterventionen wurden nach dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnet. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurven lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, mit der ein Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Dieses ist mit der Kaplan-Meier-Methode auch dann möglich, wenn nicht alle Patienten identische Beobachtungszeiträume haben, wie in unserer Kohorte zutreffend.

Um festzustellen, ob die Insuffizienz der Contegra®-Klappe über die Zeit zunimmt, wurde eine bivariate Analyse unter Zuhilfenahme einer Kontingenztabelle durchgeführt. In einer Korrelationsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen dem Alter und der Entwicklung einer Stenose geprüft.

Alle Analysen wurden mittels des Chi-Quadrat-Testes bzw. Fisher's Exact Test auf Signifikanz getestet.

Gemäß den allgemeinen statistischen Regeln wurde ein p-Wert weniger oder gleich 0,05 als signifikant betrachtet.

Bei der Fragestellung, ob der mittlere Gradient im Contegra®-Conduit über die Zeit zunimmt, wurden zur graphischen Darstellung Box-and-Whiskers-Plots verwendet. Zur Charakterisierung einer eindimensionalen Häufigkeitsverteilung werden dabei dargestellt: Median, erstes und drittes Quartil, Ausreißer und Extremwerte, sowie die Streuungsmaße Spannweite und Quartilenabstand (Abb. 2).

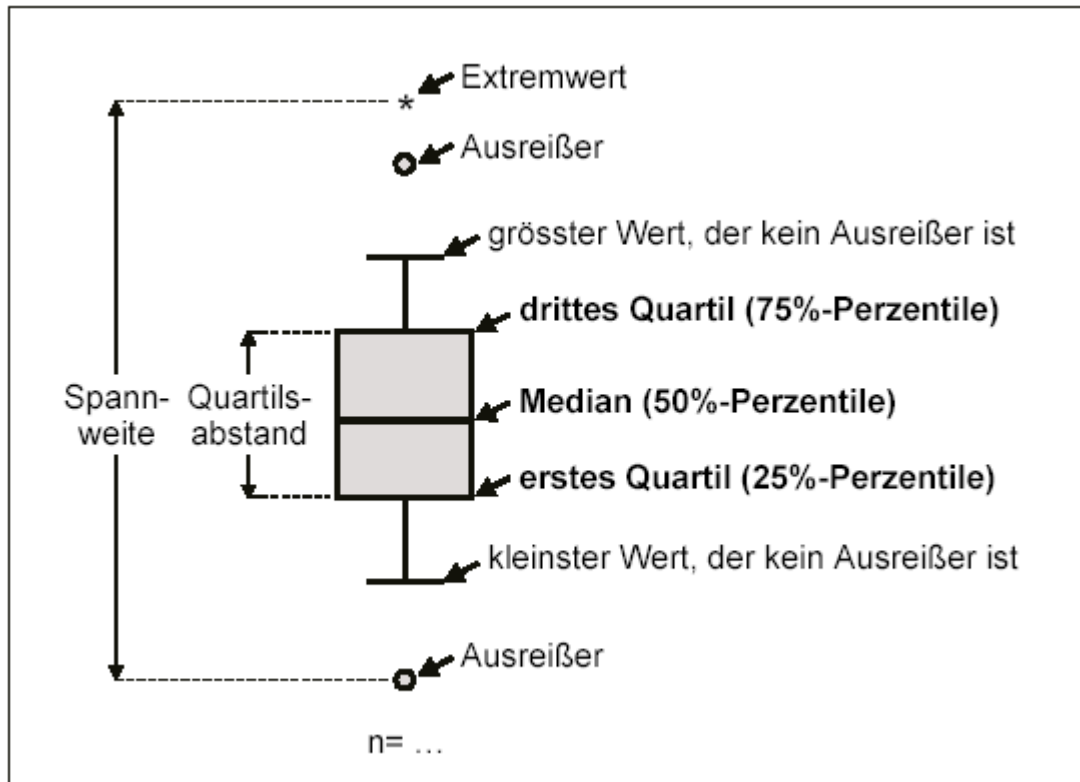


Abbildung 2: Box-and-Whiskers-Plot (schematische Darstellung): Die „Box“ wird durch das erste und das dritte Quartil begrenzt, damit liegen 50% der Messergebnisse innerhalb der Box. Ausreißer sind Werte, die mehr als eineinhalb Boxlängen (=Quartilsabstände) oberhalb des dritten Quartils bzw. unterhalb des ersten Quartils liegen. Die „whiskers“ sind die größten, bzw. die kleinsten beobachteten Messwerte, die keine Ausreißer sind.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenpopulation

71 Patienten im Alter zwischen sieben Tagen und 40,6 Jahren (Median 2,7 Jahre) unterzogen sich im Zeitraum von September 1999 bis Juli 2004 der Implantation eines Contegra®-Heterografts. Die Patientenpopulation bestand aus 32 (45%) weiblichen und 39 (55%) männlichen Patienten. Das Körpergewicht zum Zeitpunkt der Operation variierte von 2,9 kg bis zu 105 kg (Median 12,5 kg). Vier Patienten wogen weniger als vier Kilogramm.

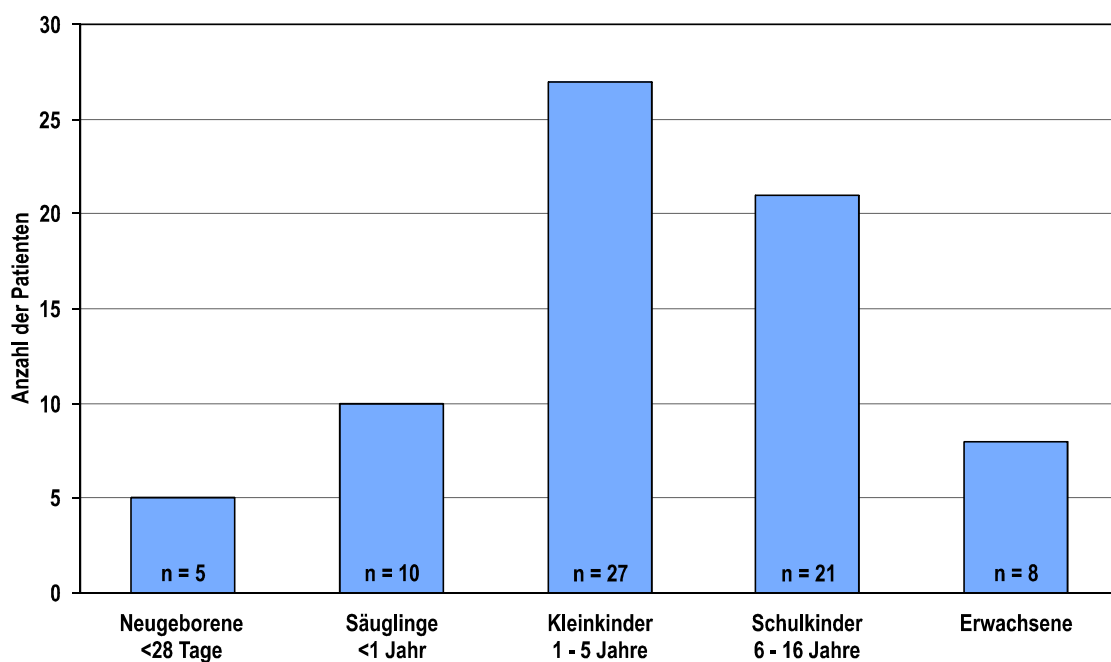


Abbildung 3: Altersverteilung der Patientenpopulation. Klein- und Schulkinder bilden zusammen den größten Anteil (68% der untersuchten Population).

Hauptdiagnosen des Patientenkollektivs

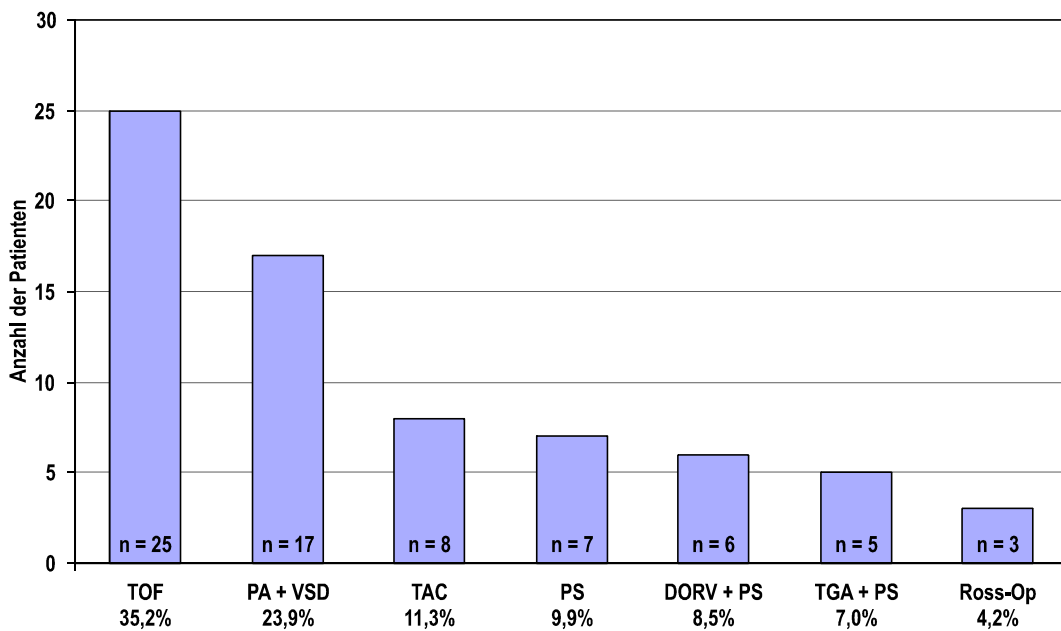


Abbildung 4: Darstellung der angeborenen Herzfehler im Patientenkollektiv (n=71). Die Fallotsche Tetralogie und die Pulmonalatriesie mit Ventrikelseptumdefekt bilden mit 59% den größten Anteil der behandelten Krankheitsbilder. Die aufgeführten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Bei 52 (73,2 %) handelte es sich um den primären und bei 19 (26,8 %) um einen sekundären Ersatz der Pulmonalklappe. Von dieser Gruppe hatten 11 (15,5 %) zuvor ein Homograft und 8 (11,3 %) ein Heterograft erhalten.

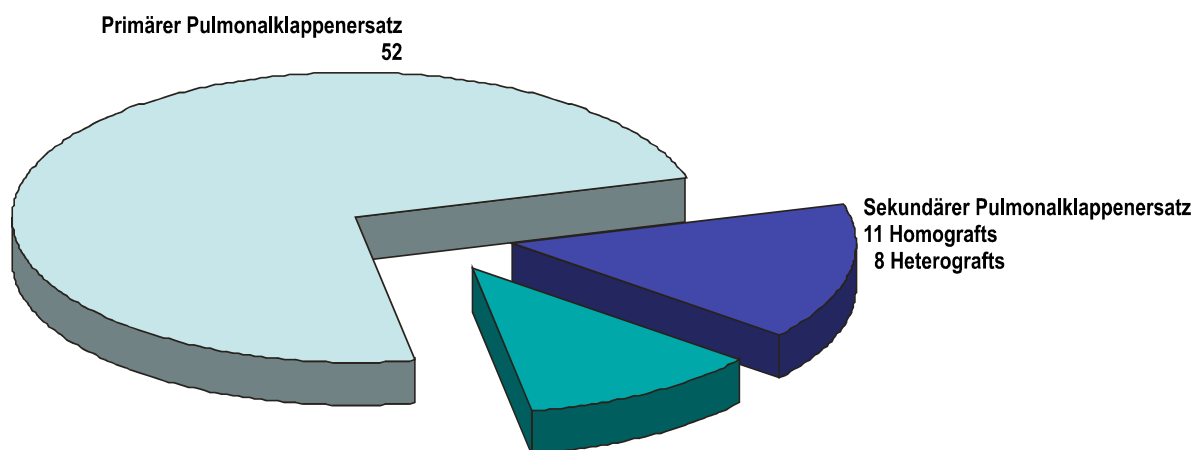


Abbildung 5: Art des Pulmonalklappenersatzes im Patientenkollektiv

Das Follow-up lag im Median bei 1,3 Jahren (1 Monat – 4,85 Jahre).

Von den insgesamt 71 Patienten waren durch Versterben oder kurze Follow-up-Zeiten nach sechs Monaten noch 59 Patienten in Nachbeobachtung. Diese Zahl verringerte sich auf 41 Patienten zum Zeitpunkt 1 Jahr, 26 Patienten zum Zeitpunkt 3 Jahre und 12 Patienten zum Zeitpunkt 5 Jahre.

Die Auswertung der implantierten Contegra®-Conduits ergab folgende Ergebnisse:

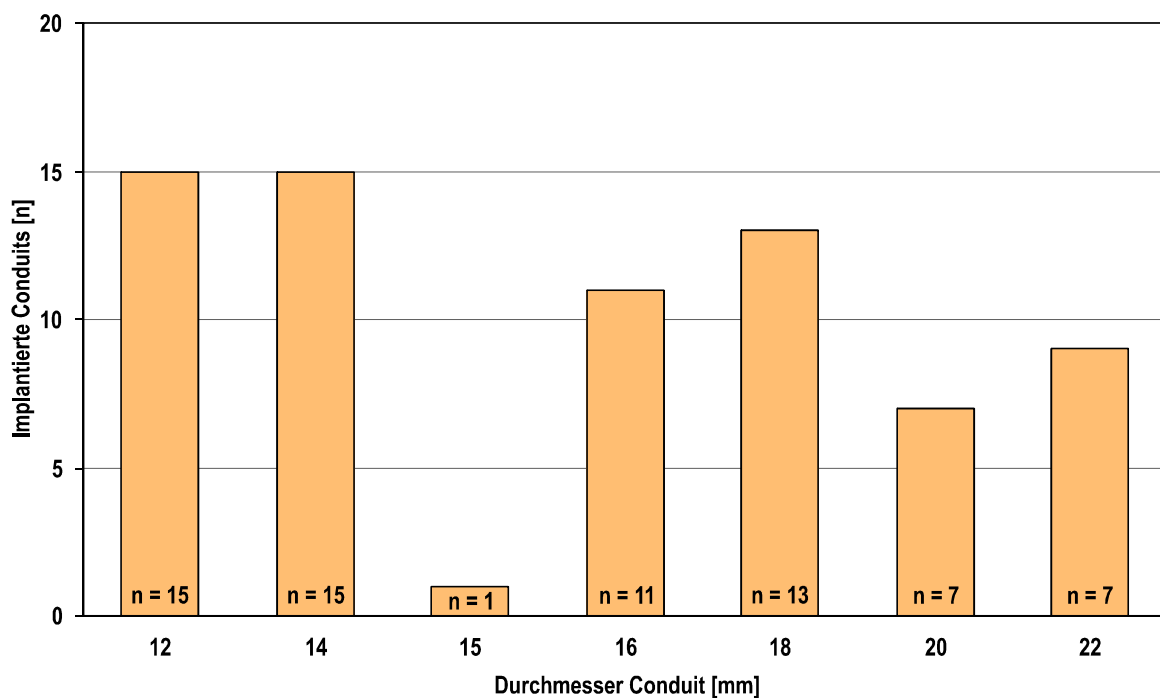


Abbildung 6: Anzahl und Größen der jeweils implantierten Contegra®-Conduits.

3.2. Entwicklung des Conduit-Gradienten in mmHg über die Zeit

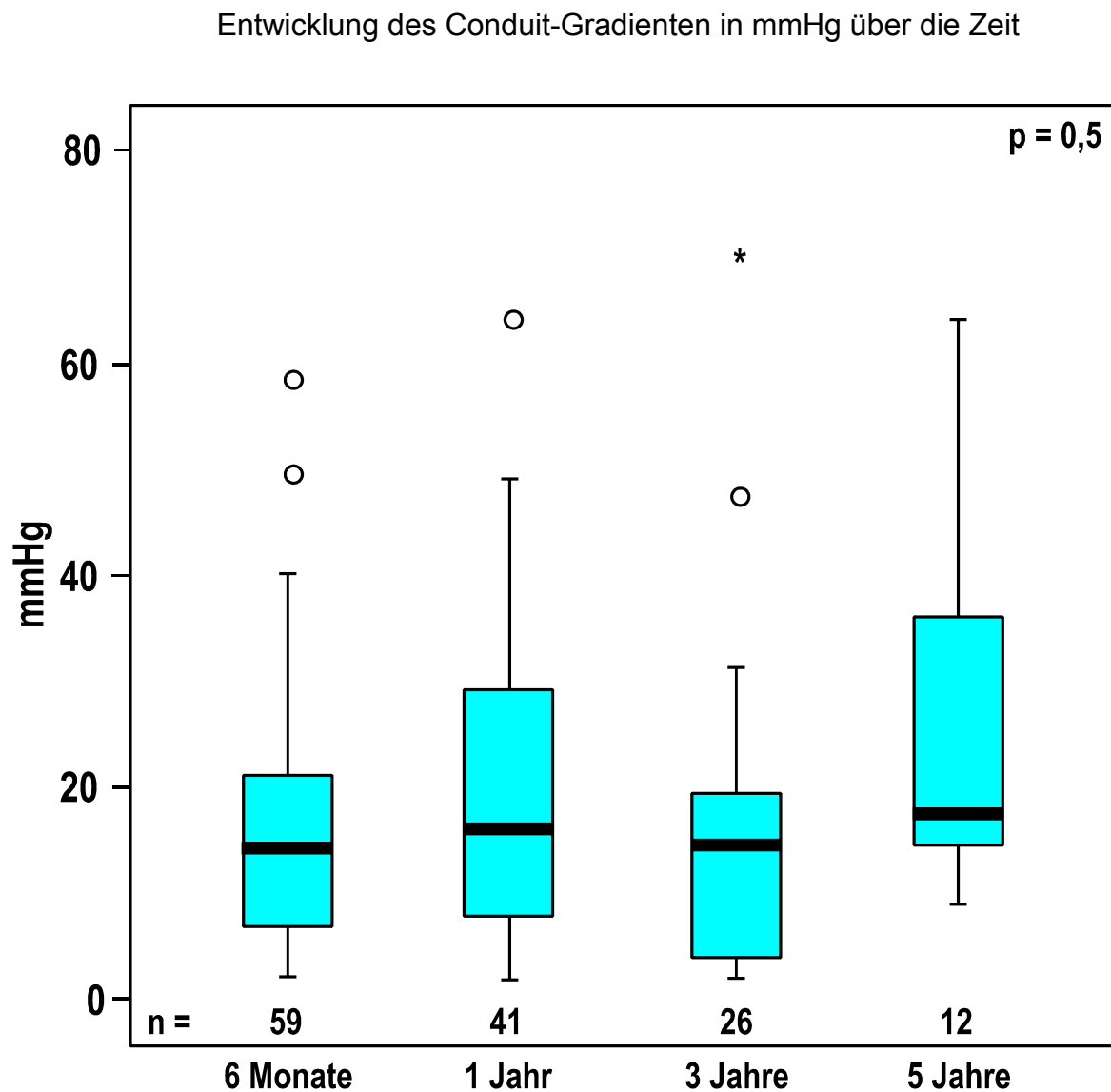


Abbildung 7: In diesem Box-and-Whiskers-Plot sind die Conduit-Gradienten aller Patienten dargestellt. Es zeigt sich in diesem Plot, dass die Conduitgradienten im Median über den beobachteten Zeitraum stabil bleiben ($p=0,5$).

Über die Zeit war keine signifikante Gradientenzunahme zu verzeichnen. Durch transthorakale Echokardiographie zeigte sich nach 6 Monaten, dass 66,1% (39 Patienten) einen Gradienten im Conduit (über der Pulmonalklappe) ≤ 30 mmHg aufwiesen. Ein Gradient größer als 30 mmHg zeigte sich bei 6,77% (4 Patienten), wobei die Spitzenwerte bei 40, 49, 58 mmHg lagen.

3.3. Insuffizienz der Contegra®-Klappe

Die nachfolgende Abbildung (Abb. 8) beschreibt die Klappeninsuffizienz zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten und gibt Aufschluss über den Grad der Insuffizienz.

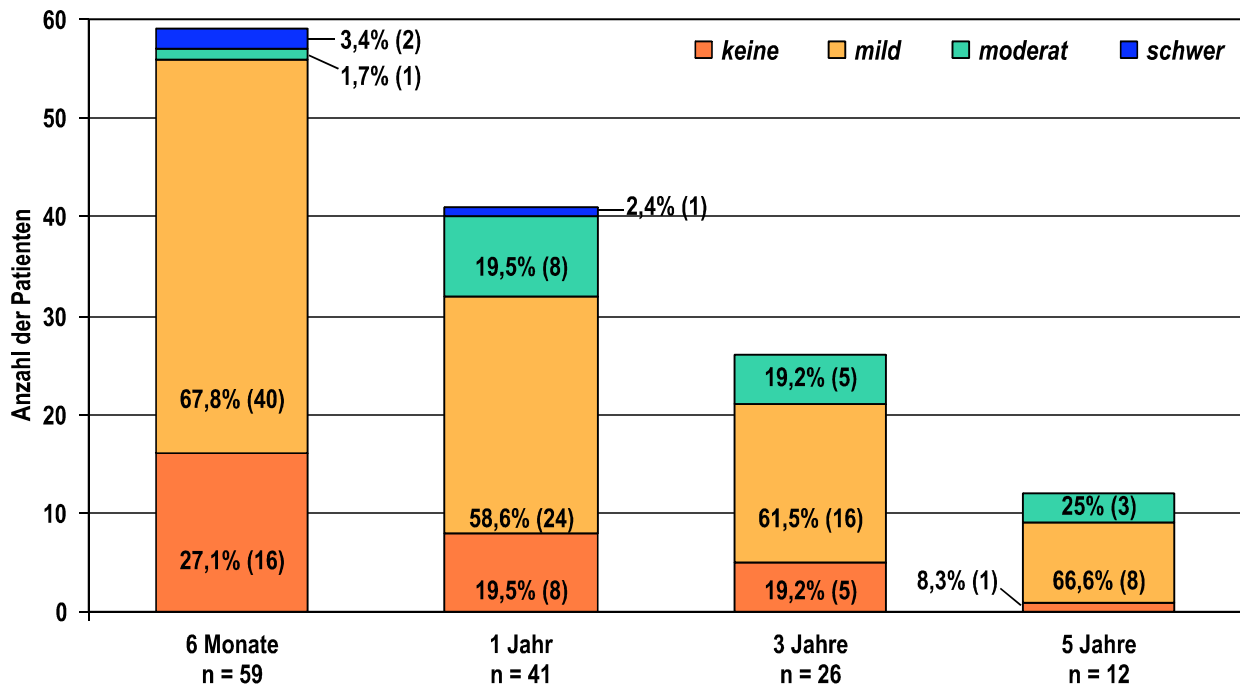


Abbildung 8: Grad der Pulmonalklappeninsuffizienz im Patientenkollektiv.

Mit Hilfe einer Kreuztabelle konnte festgestellt werden, dass die Insuffizienz des Conduits über die Zeit leicht zunimmt. Insgesamt kam es zur Entwicklung von milden Insuffizienzen ohne bedeutsame klinische Relevanz.

Es zeigte sich, dass von 22 Patienten, die bei Entlassung keine Insuffizienz des Conduits zeigten, 18 Patienten zum Beobachtungszeitpunkt „6 Monate“ eine milde Insuffizienz entwickelt hatten. Ein Patient wies zu diesem Zeitpunkt eine moderate Insuffizienz der Pulmonalklappe auf. Es ergibt sich ein sehr signifikanter Chi-Quadrat-Wert ($p=0,007$).

Zum Zeitpunkt „1Jahr“ war zu beobachten: Dass von 21 Patienten, die bei Entlassung keine Insuffizienz des Conduits aufwiesen, 11 Patienten nach einem Jahr eine milde Insuffizienz ausgebildet hatten. Bei vier Patienten, die bei Entlassung keine Insuffizienz der Klappe zeigten, bestand eine moderate Klappeninsuffizienz. Auch hier zeigt sich ein signifikantes Ergebnis von $p=0,001$.

Nach drei Jahren hatten von 13 Patienten, die bei Entlassung keine Insuffizienz zeigten, 12 Patienten eine milde Insuffizienz des Contegra®-Conduits entwickelt ($p=0,003$).

Nach fünf Jahren hatten 5 Patienten, die bei Entlassung keine Insuffizienz zeigten, eine milde Klappeninsuffizienz entwickelt.

Der Schweregrad der Klappeninsuffizienz zeigte einen leichten Progress im Verlauf. Von den 40 Patienten, die zum Zeitpunkt „6 Monate“ eine milde Insuffizienz aufwiesen, hatten zum Zeitpunkt „1 Jahr“ 7 (17,5%) Patienten eine moderate Insuffizienz der Klappe. Bei einem Patienten, der zum Entlassungszeitpunkt eine milde Insuffizienz zeigte, führte eine schwere Klappeninsuffizienz zur Explantation des Conduits.

Zusätzlich zeigte sich, dass bei 45% Patienten mit moderater oder schwerer Klappeninsuffizienz eine Stenose an der distalen Anastomose mit zum Teil systemischen rechtsventrikulären Druckverhältnissen vorlag.

3.4. Korrelation zwischen der Größe des Grafts ≤ 14 mm/ Alter ≤ 6 Monate und der Entwicklung einer distalen Stenose am Conduit

Bei den Patienten, bei denen eine Stenose an der distalen Anastomose aufgetreten war, fanden sich - bis auf eine Ausnahme - keine Engen in der rechten oder linken Pulmonalarterie. Zum Zeitpunkt „1 Jahr“ hatte ein Patient mit einer distalen Stenose zusätzlich eine Stenose in der linken Pulmonalarterie.

Tabellarische Darstellung der Patienten mit Stenosen an der distalen Anastomose im gesamten Patientengut (Tabelle 1).

Untersuchungszeitpunkte:	6 Monate	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Verbliebene Patienten:	n= 59	n= 41	n= 26	n= 12
Patienten mit Stenose und einem Gradienten ≥ 30 mmHg an der distalen Anastomose	10 (16%)	16 (39%)	5 (19%)	3 (25%)

Tabelle 1

Es ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen kleinen Größen des Contegra®-Conduits (≤ 14 mm) und der Entwicklung eines Conduit-Gradienten an der distalen Anastomose feststellen.

Zum Zeitpunkt „6 Monate“ hatten 40% (6 von 15) der Patienten mit einem Graft ≤ 14 mm eine Stenose an der distalen Anastomose. 2 von 15 Patienten hatten eine valvuläre Stenose.

73,3 % (11 von 15 Patienten) der Patienten, die ein Conduit mit einem Durchmesser ≤ 14 mm erhielten, hatten zum Beobachtungszeitpunkt „1 Jahr“ an der distalen Anastomose zwischen Conduit und Pulmonalarterienstamm einen systolischen Druckgradienten > 30 mmHg entwickelt. Im Vergleich dazu gab es keine beschriebenen Engen an der proximalen Anastomosenstelle. Bei zwei der Patienten zeigte sich weiterhin eine valvuläre Stenosierung (Abbildung 9).

Im Gegensatz dazu haben lediglich die Hälfte (35,5%) der Patienten, die ein Heterograft mit einem Durchmesser von ≥ 14 mm erhalten haben, zu diesem Zeitpunkt eine Stenose an der distalen Anastomose ($p=0,021$).

Alle Patienten im untersuchten Kollektiv, bei denen das Conduit aufgrund einer distalen Stenose explantiert werden musste, hatten ein Conduit ≤ 14 mm erhalten.

Im Bezug auf das Alter der Patienten zeigt sich, dass 50% (3 von 6) der Kinder < 6 Monate zum Beobachtungszeitpunkt „6 Monate“ eine Stenose an der distalen Anastomose haben. Zum Beobachtungszeitpunkt „1 Jahr“ haben 60% (3 von 5) dieser Kinder eine Stenose an der distalen Anastomose. Keine Stenosen finden sich zu beiden Zeitpunkten valvulär oder an der proximalen Anastomose.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass alle Kinder, die zum Operationszeitpunkt kleiner als 6 Monate waren, ein Contegra®-Conduit kleiner oder gleich 14 mm implantiert bekamen.

Das Gewicht dieser Patienten lag im Median bei 8,3 kg (2,9 kg – 16,9 kg).

Entwicklung von Stenosen im Conduit ≤ 14 mm

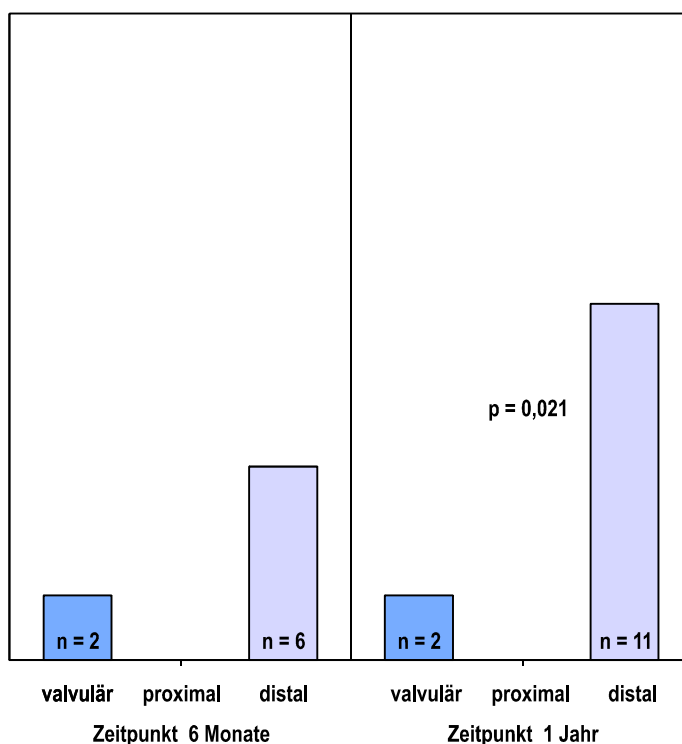


Abbildung 9: Entwicklung von Stenosen zu den Zeitpunkten „6 Monate“ und „1 Jahr“ bei Patienten die ein Conduit ≤ 14 mm erhalten hatten.

Zum Zeitpunkt „1 Jahr“ haben 73,3% aller Patienten, die ein Conduit ≤ 14 mm implantiert bekamen, eine Stenose an der distalen Anastomose entwickelt.

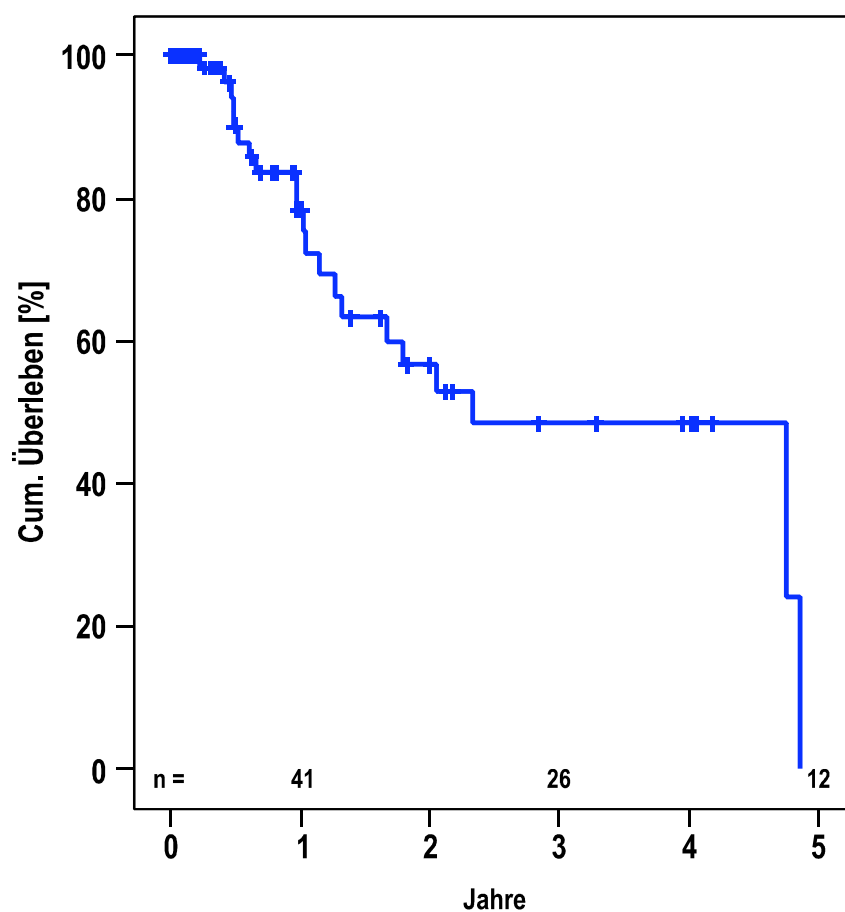
3.5. Freiheit von Herzkatheterinterventionen

Die Freiheit von Herzkatheterinterventionen liegt in unserem Patientengut nach einem Jahr bei $68,3\% \pm 6,2\%$ und nach 3 und 4 Jahren bei $48,5\% \pm 8,5\%$.

Zwei wesentliche Gründe für die Durchführung von Herzkatheterinterventionen war das Auftreten von Stenosen an der distalen Anastomose sowie Stenosen in der linken oder rechten Pulmonalarterie oder im Pulmonalarterienstamm.

Diese zwangen in einer Vielzahl der Fälle zu einer Herzkatheteruntersuchung mit konsekutiver Ballondilatation der Stenose.

Freiheit von Herzkatheterinterventionen



30 Tage	100 %
1 Jahr	$68,3\% \pm 6,2\%$
3 Jahre	$48,5\% \pm 8,9\%$

Abbildung 10: Freiheit von Herzkatheterinterventionen bei allen Patienten.

Die nachfolgende Tabelle 2 beschreibt alle postoperativ durchgeführten Herzkatheterinterventionen im gesamten Patientengut.

BD steht für Ballondilatation.

Von 9 Patienten die zum Zeitpunkt „6 Monate“ angiographiert wurden, bekamen 5 Patienten dieser Gruppe zum Zeitpunkt „1 Jahr“ die zweite Untersuchung und 3 Patienten dieser Gruppe zum Zeitpunkt „3 Jahre“ bereits die dritte Herzkatheteruntersuchung.

In den Jahren: 1 Jahr, 3 Jahre, 5 Jahre erfolgten keine Stentimplantationen im Patientenkollektiv.

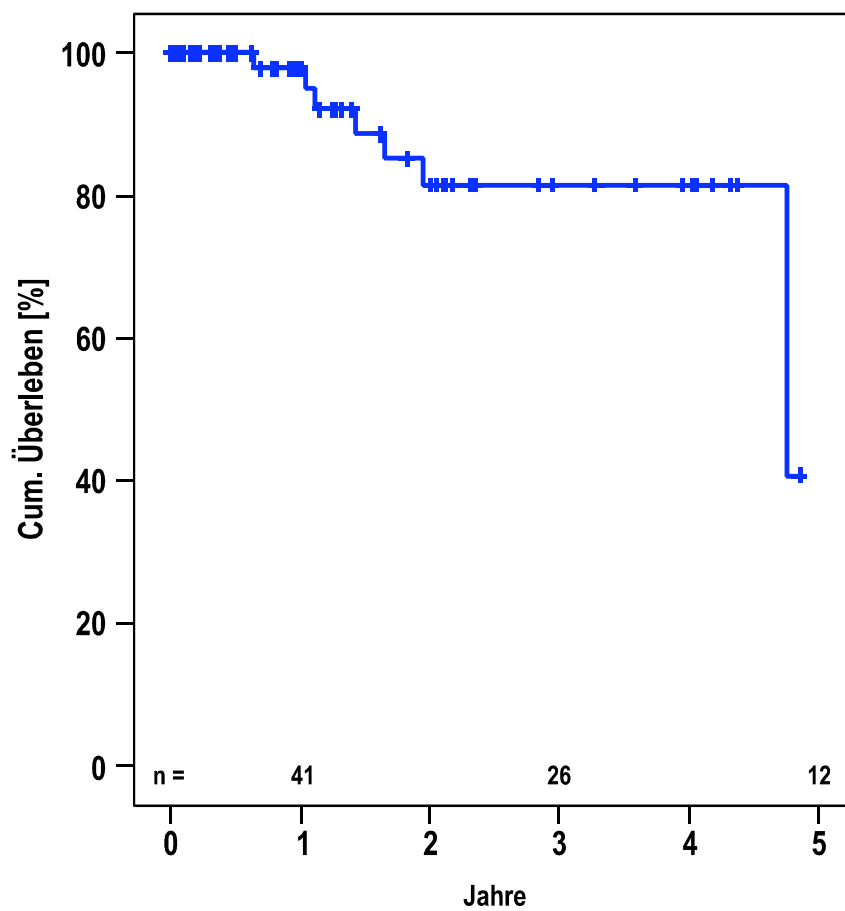
			6 Monate n=59			1 Jahr n=41			3 Jahre n=26			5 Jahre n=12		
Herzkatheteruntersuchungen im Patientenkollektiv			9 (15,3%)			11 (26,8%)			8 (30,8%)			4 (33,3%)		
Davon BD			5 (8,5%)			7 (17%)			5 (19,2%)			-		
LPA	RPA	PA-ST	3	2	2	2	3	3	1	1	1	-		
Davon Stentimplantationen			4 (6,8%)			-			-			-		
LPA	RPA	PA-ST	1	3	-	-			-			-		

Tabelle 2

3.6. Freiheit von Re-Operation/ Explantation des Conduits

Die beiden nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven zeigen die Freiheit von Re-Operationen im gesamten Patientenkollektiv (Abb. 11). Anschließend folgt eine altersbezogene Darstellung der Patienten im Alter über und unter 2 Jahre (Abb. 12):

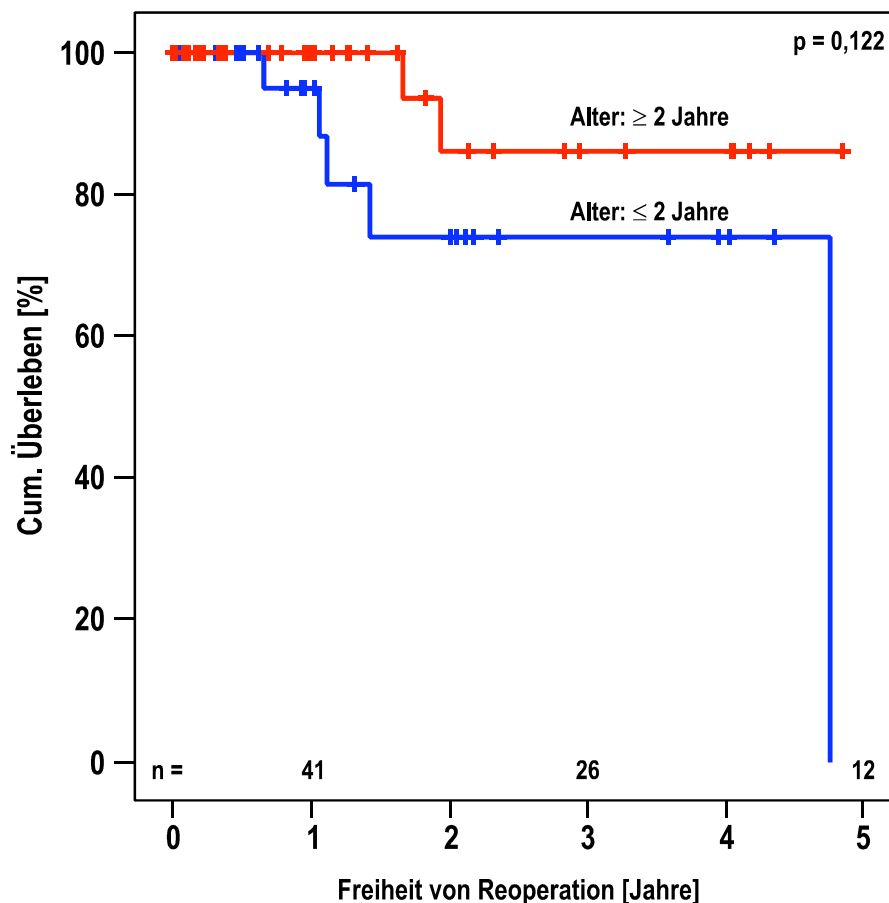
Freiheit von Re-Operation im gesamten Patientenkollektiv



30 Tage	100%
1 Jahr	95% ± 3,52%
2 Jahre	81,4% ± 7%

Abbildung 11: *Freiheit von Re-Operationen im gesamten Patientenkollektiv*

Altersbezogene Darstellung der Freiheit von Re-Operationen



Alter ≤ 2 Jahre:

30 Tage	100%
1 Jahr	95 % \pm 4,9 %
3 Jahre	74 % \pm 11,4 %

Alter > 2 Jahre:

30 Tage	100%
1 Jahr	100 %
3 Jahre	86,2 % \pm 9,1 %

Abbildung 12: Altersbezogene Darstellung der Freiheit von Explantation des Conduits. Im Kurvenverlauf sind alle Patienten im Alter über zwei Jahren und im unteren Kurvenverlauf die Patienten im Alter unter zwei Jahren enthalten. Das Conduit musste bei jüngeren Patienten früher explantiert werden.

Explantation des Contegra®-Conduits

Bei sieben der 71 Patienten musste die Klappe explantiert werden (9,86%). Im Median bei diesen sieben Patienten nach 1,34 Jahren (0,78 - 4,75 Jahren). Von dieser Patientengruppe hatte keiner zuvor einen anderen Klappenersatz in Pulmonalisposition erhalten. Die Gründe für die Explantation waren vielseitig und sind im Überblick in Tabelle 3 zusammengefasst (aufgeführt in der Häufigkeit ihres Auftretens).

Eine ausführliche Einzelfallanalyse der Patienten schließt sich an.

Gründe für die Explantation des Conduits	Anzahl der Patienten (n=7)
Stenose an der distalen Anastomose des Contegra®-Conduits durch eine neu gebildete Membran	3
Aneurysma, bzw.aneurysmatische Erweiterung des Contegra®-Conduits	2
Endokarditis	1
Aufgehobene Klappenfunktion bei hochgradiger Insuffizienz	1

Tabelle 3

Einzelfallanalyse der sieben explantierten Contegra®-Conduits

1. Patient

Bei einem sechs Jahre alten Patienten mit TOF und Anlage einer zentralen aortopulmonalen Anastomose wurde 4,75 Jahre nach der Implantation des Contegra®-Conduits aufgrund einer Stenose im Xenograft mit einem systolischen Gradienten von 60 mmHg eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Hierbei kam ein glattwandiges Aneurysma des Contegra®-Conduits zur Darstellung (Abb. 13).

Die Klappenprothese zeigte sich degenerativ verkalkt und war in ihrer Öffnungsfunktion eingeschränkt (Abb. 14 und 15, Seite 31).

Bei der computertomographischen Untersuchung zeigte sich zusätzlich eine Stenose des Pulmonalarterien-Hauptstammes mit einem Durchmesser von 7,5 mm.

Aufgrund der Befunde bestand die Indikation zur operativen Korrektur mit Resektion des Aneurysmas.

In der histologischen Aufarbeitung des explantierten Conduits zeigte sich homogenes Klappenmaterial mit randständigen, einzelnen Verkalkungen. Außerdem konnte die Bildung von noch nicht völlig ausdifferenziertem, kollagenem Fasermaterial nachgewiesen werden (Abb. 16).

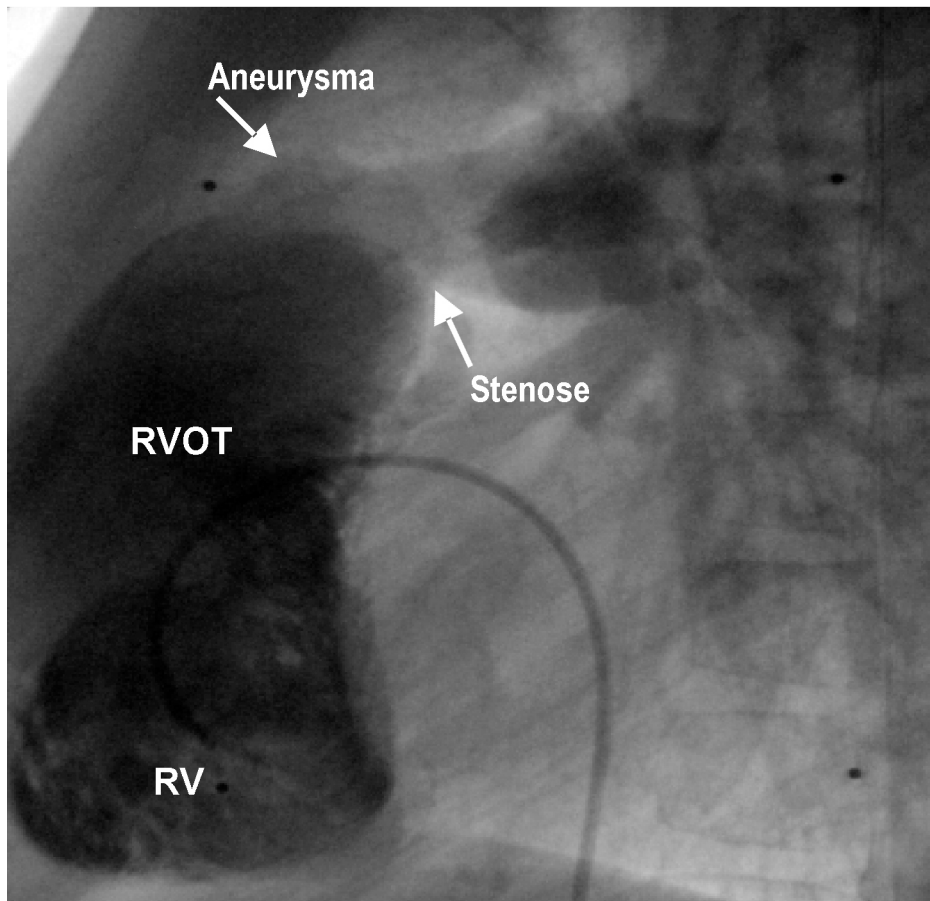


Abbildung 13: Diese laterale Angiographie des rechten Ventrikels zeigt eine supravalvuläre Stenose und eine aneurysmatische Erweiterung des Conduits. Diese reicht von der ventrikulären Anastomose bis zur distalen Anastomose mit der Pulmonalarterie.



Abbildung: 14



Abbildung: 15

Abbildung 14 und 15: *Ausgeprägte Kalzifizierungen des Klappenapparates. Pannusentwicklung (Stern, Abb. 15) an der distalen Anastomose reduziert signifikant die effektive Ausflussöffnung.*

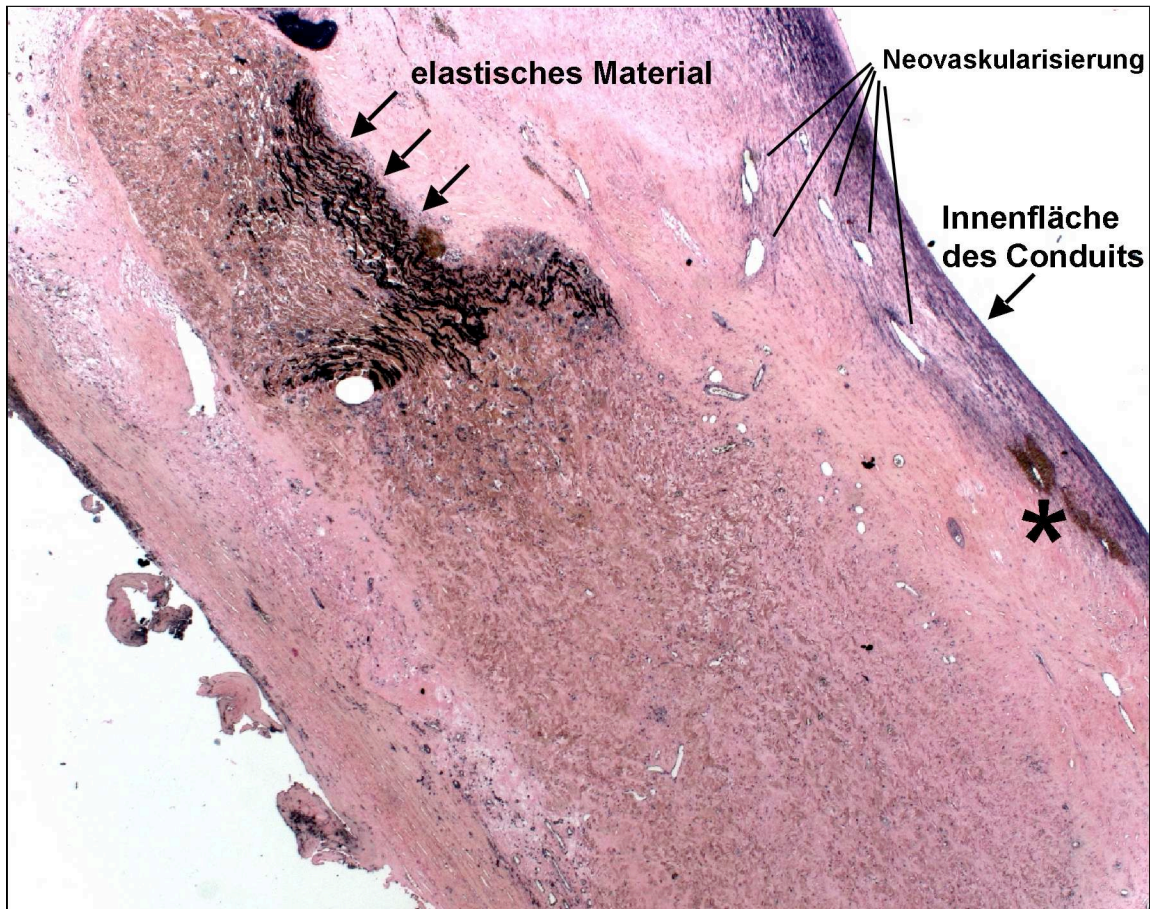


Abbildung 16: Pulmonalklappenconduit am Übergang zur Pulmonalarterie, HE-Färbung, 250-fach vergrößert. Überwiegend zellfreies Material im Conduit mit wenigen neugebildeten Gefäßen (subintimal) und punktförmigen Verkalkungen (Stern); Reste von elastischem Material in der Media der A. pulmonalis.

2. Patient

1,9 Jahre nach der Implantation eines Contegra®-Conduits wurde bei einem achtjährigen Jungen mit Pulmonalklappenstenose und Cor triatriatum sinistrum eine Einengung des distalen Heterografts durch eine Membran in der Herzkatheteruntersuchung nachgewiesen. Angiographisch zeigte sich eine Kontrastmittelaussparung ca. 10 bis 12 Millimeter oberhalb der Heterograftklappe und eine Einengung des Lumens auf ca. 8 bis 9 Millimeter. Der Pulmonalarterienstamm als auch die RPA wiesen keine Stenosen auf. Die hypoplastische LPA zeigte ebenfalls keinerlei Anhalt für eine signifikante Stenose. Operativ wurden die supralvalvuläre Membran sowie die Pulmonalklappe entfernt.

3. Patient

Eine massive Dilatation des proximalen Anteils des Xenografts konnte ebenfalls bei einem weiteren, 11-Monate alten Patienten, acht Monate nach Korrektur einer Fallotschen Tetralogie in einer Herzkatheteruntersuchung bestätigt werden.

Die Klappentaschen des Contegra®-Conduits zeigten sich deutlich aneurysmatisch erweitert (Abbildung 17). Des Weiteren bestand eine hochgradige Abgangsstenose der rechten Pulmonalarterie, welche noch einen Durchmesser von 3,5 mm aufwies. Die linke Pulmonalarterie zeigte ebenso eine Abgangsenge, die sich insgesamt etwas geringer als die der rechten Pulmonalarterie darstellt. Insgesamt zwang die Befundkonstellation auch in diesem Fall zu einer Explantation.

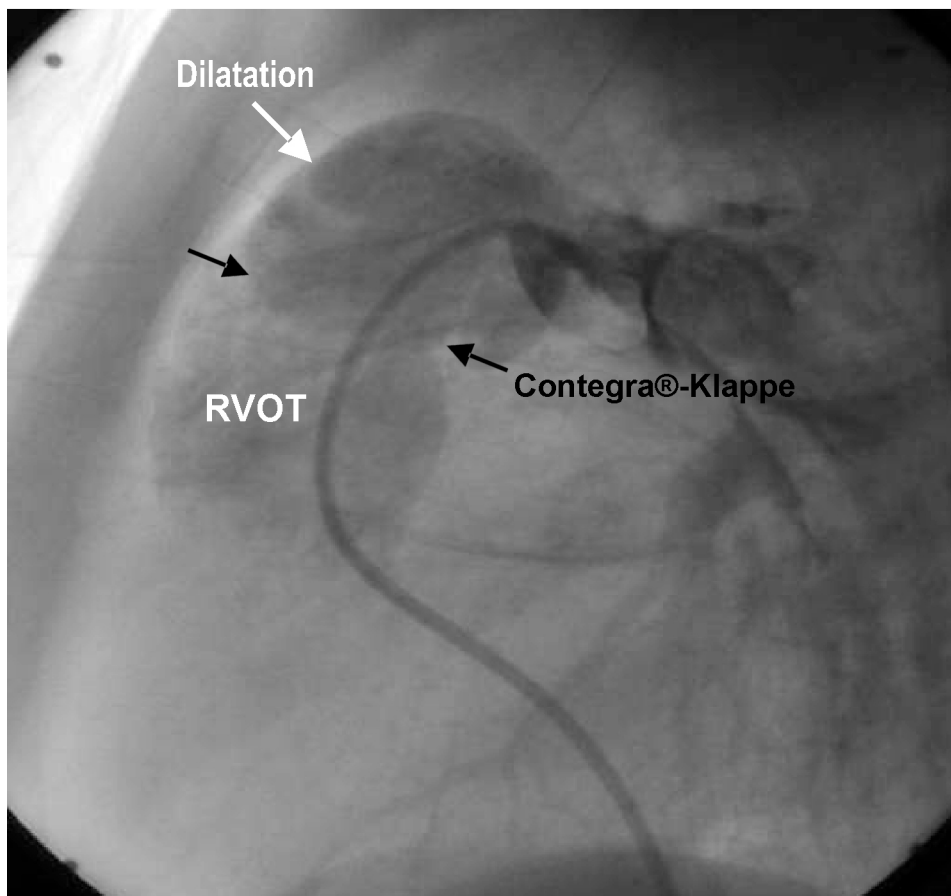


Abbildung 17: Pulmonalisangiographie in lateraler Projektion: Es zeigt sich eine massive Dilatation des proximalen Conduits-Anteils.

4. Patientin

Weiterhin musste einer zwei Jahre alten Patientin 1,1 Jahre nach Korrektur der Fallotschen Tetralogie das Contegra®-Conduit wieder explantiert werden. Bei der Herzkatheteruntersuchung zeigte sich im Bereich der distalen Anastomose von Xenograft und Pulmonalarterienbifurkation, eine in das Lumen hineinragende Leiste, welche zu einer deutlichen Stenose mit einem Druckgradienten von 110 mmHg in diesem Bereich führte (Abb. 18). Vermutlich ist diese durch eine von der Anastomose ausgehende verstärkte Intimaproliferation entstanden.

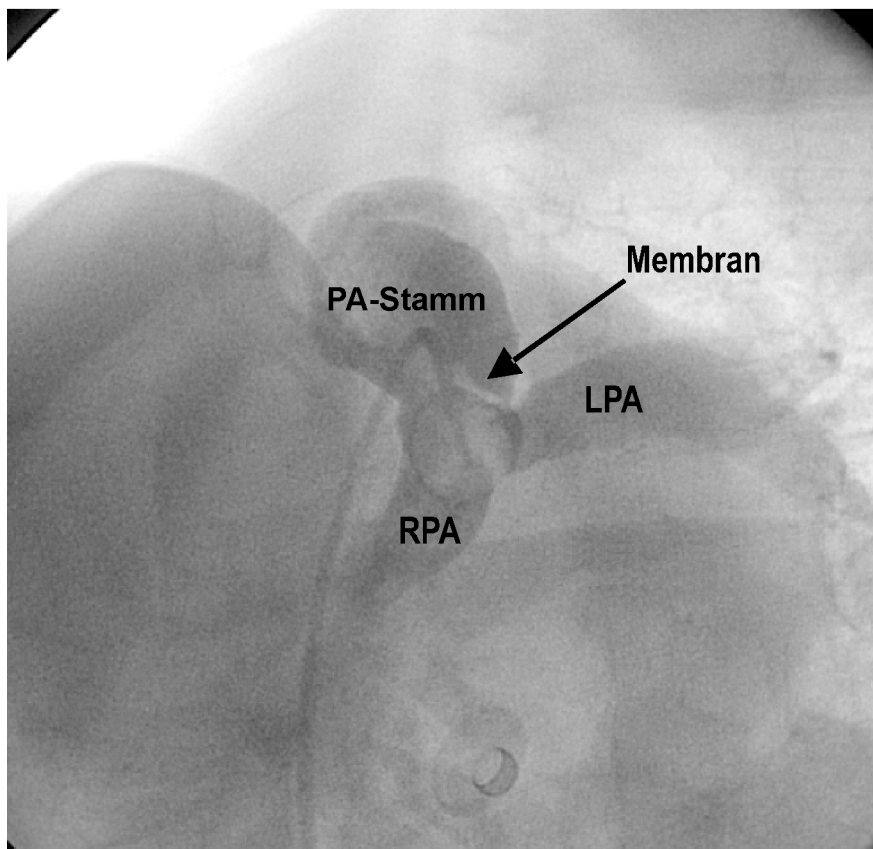


Abbildung 18: Diese Angiographie (35° kaudal, 20° LAO-Projektion) zeigt im Bereich der Pulmonalarterienbifurkation eine in das Lumen hineinreichende Membran (Pfeil). Dadurch entsteht eine deutliche Stenose in diesem Bereich.

5. Patientin

Die Indikation zum Wechsel des Contegra®-Conduits stellte sich ebenfalls bei einer 14 Monate alten Patientin mit kongenital fehlender Pulmonalklappe (Miller-Lev-Paul-Syndrom) ein Jahr nach der Implantation. Hier zeigte sich angiographisch im Bereich der distalen Anastomose des Heterografts mit dem nativen Pulmonalarteriengefäß eine Stenosierung mit einem Druckgradienten von 70 mmHg. Die Einengung des Lumens entstand durch eine, in der distalen Pulmonalarterie frei flottierende, wenige Millimeter dicke Membran, welche sich nicht durch eine Ballondilatation suffizient dilatieren ließ. Zusätzlich bestand an der distalen Anastomose ein fast rechtwinkliges Kinking. In der rechten und linken Pulmonalarterie fanden sich keine Stenosierungen.

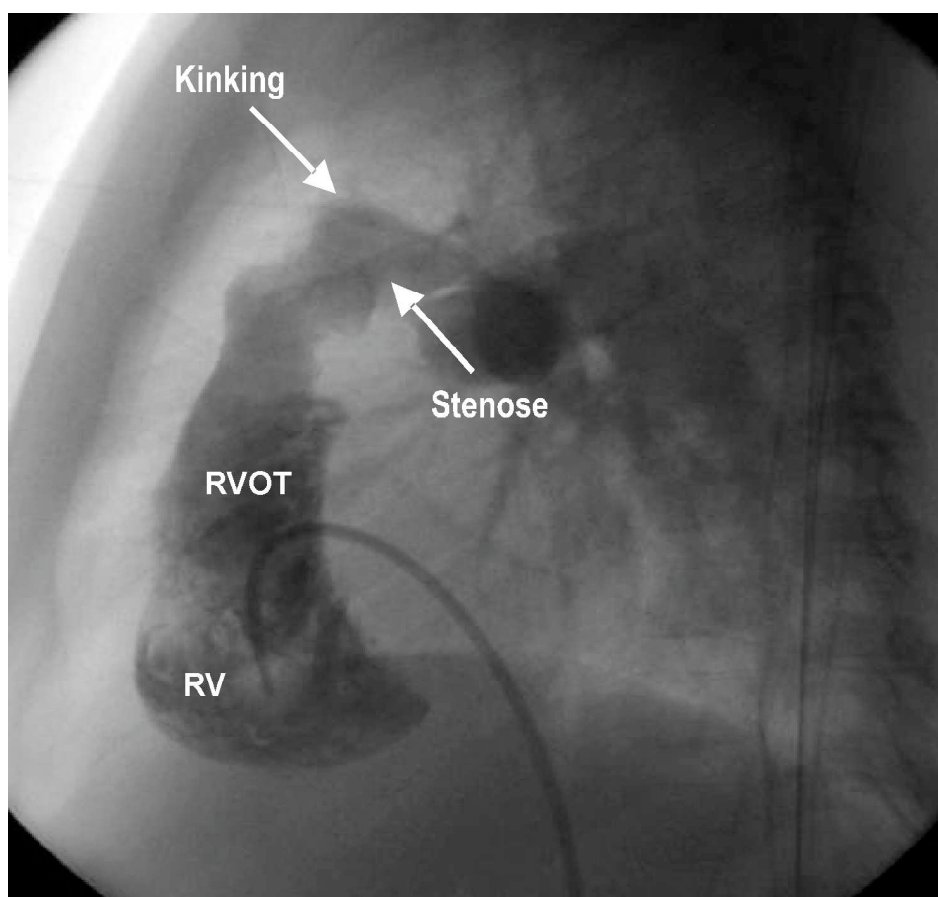


Abbildung 19: Angiographie des rechtsventrikulären Ausflusstraktes in lateraler Projektion: Im Bereich der distalen Anastomose des Heterografts mit dem nativen Pulmonalarteriengefäß zeigt sich ein fast rechtwinkliges Kinking. In diesem Bereich stellt sich ebenfalls eine Stenose des Conduits dar.

6. Patientin

Das Contegra®-Conduit musste 1,7 Jahre nach der Implantation bei einer 7,9 Jahre alten Patientin mit TOF aufgrund einer bakteriellen Endokarditis wieder explantiert werden. Die Klappe stellte sich angiographisch deutlich verkalkt dar. Die Klappenöffnung war auf ca. 2/3 der Klappenöffnungsfläche reduziert.

Histologisch lassen sich Verkalkungen und Nekrosen erkennen, welche durch lymphozytäre Infiltrationen, Neovaskularisierung und mehrkernige Riesenzellen gekennzeichnet sind.

7. Patient

Aufgrund einer hochgradigen Insuffizienz des Contegra®-Heterografts mit aufgehobener Klappenfunktion, kam es bei einem zwei Jahre alten Patienten 17 Monate nach der Korrektur einer Pulmonalatresie mit VSD zu einer Explantation des Conduits. Angiographisch wurde ebenfalls eine beidseitige Pulmonalarterienstenose festgestellt.

Die histologische Untersuchung des Klappengewebes ergibt den Nachweis eines unspezifischen Narbengewebes.

3.7. Mortalität

Die Frühletalität ist definiert als ein Versterben der Patienten innerhalb von 30 Tagen postoperativ. Unter die Definition der Spätletalität fallen all jene Patienten, deren Lebensdauer nach der Operation mehr als 30 Tage betrug.

Insgesamt verstarben dreizehn Patienten (18,3 %). Die Frühletalität betrug 8,5 % (6 Patienten), die Spätletalität lag bei 9,9 % (7 Patienten). Insgesamt verstarben alle Patienten, bis auf vier die in externen Häusern verstorben sind, im Deutschen Herzzentrum Berlin.

Insgesamt soll vorangestellt werden, dass keine der Todesursachen in direktem Zusammenhang mit dem Contegra®-Heterograft stehen.

Vielmehr ist zu erwähnen, dass jede Operation - ganz besonders bei bereits mehrfach voroperierten Patienten, wie in unserem Patientengut - ein hohes Potential an Komplikationen und Risiken in sich birgt.

Überleben nach Implantation eines Contegra®-Conduits

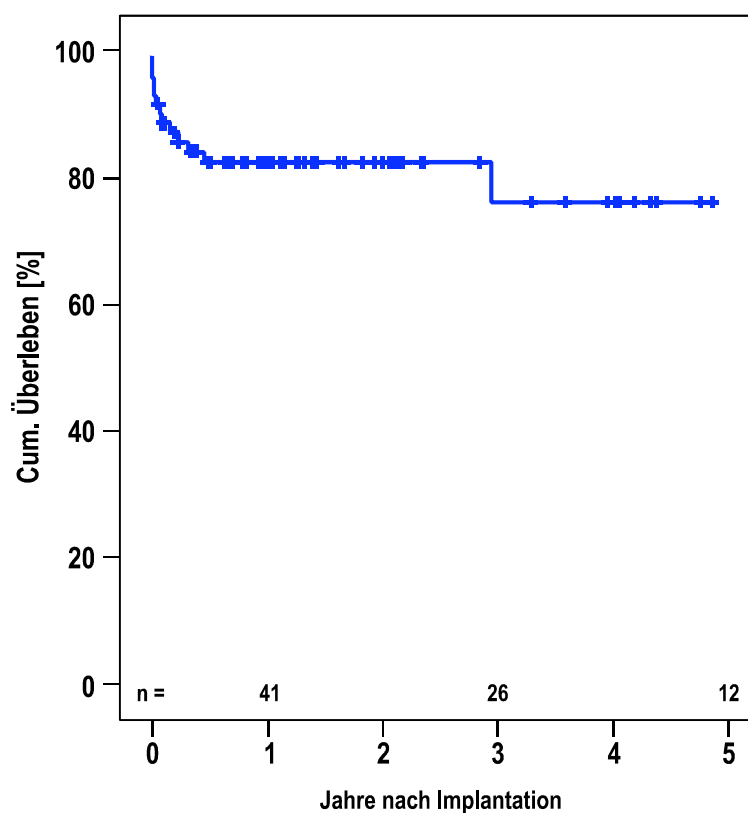


Abbildung 15: Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Implantation eines Contegra®-Heterografts lag nach 30 Tagen bei 86,6 % ± 3,8%, nach einem Jahr bei 82,6 % ± 4,6 % und nach 3 Jahren bei 76,1 % ± 7,4%.

Die beiden folgenden Tabellen (Tabellen 4 und 5) stellen zur besseren Übersicht die Todesursachen der verstorbenen Patienten dar. Die erste Tabelle beschreibt all jene Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ verstorben sind.

Die Patienten, die nach mehr als 30 Tagen postoperativ verstorben sind, werden in der zweiten Tabelle aufgeführt.

Danach folgt eine detailliertere Einzelfallanalyse.

Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ verstorben sind

	Alter bei Versterben (in Jahren)	Hauptdiagnose	Versterben post-operativ (in Tagen)	Todesursache
Patient 1	1	PA+VSD	13	Myokardversagen durch Koronarverletzung
Patient 2	38	TOF	1	Myokardversagen durch aortale Verletzung
Patient 3	7	TOF	1	Unklare Genese
Patient 4	9	DORV+PS	4	Massives Hirnödem mit konsekutivem Hirntod
Patient 5	2	TOF	7	Zerebrale Blutung und konsekutives Hirnödem mit Hirntod
Patient 6	21	TGA+PS	0	Diffuse unstillbare Blutungen bei zweifacher Voroperation

Tabelle 4

Einzelfallanalysen der innerhalb von 30 Tagen postoperativ verstorbenen Patienten

1. Patient

Dieser 1-jährige Patient erhielt einen Heterograft bei einer Korrekturoperation einer Pulmonalatresie mit VSD und Zustand nach zentraler aortopulmonaler Anastomose. Während des Freipräparierens des rechten Ventrikels kam es zur Verletzung eines großen Koronararterienastes. Es kam zu intermittierender Myokardischämie mit hypokontraktiler Hinter- und Vorderwand; bei deutlich eingeschränkter Kontraktilität musste eine ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung) eingebaut werden. Die Ventrikelfunktion zeigte keine Erholungstendenz. Der Patient verstarb am 13. postoperativen Tag.

2. Patientin

Bei einer 38 Jahre alten Patientin mit TOF und Zustand nach aortopulmonaler Anastomose nach Waterston kam es im Verlauf der Operation zu einer schwer zu beherrschenden Blutung aus der Aorten hinterwand, so dass der Abgang von der Herz-Lungen-Maschine mehrmalig nicht gelang. Der rechte Ventrikel zeigte eine massiv eingeschränkte Kontraktilität. Trotz Anlage eines kardialen Unterstützungssystems zeigte sich keine Erholungstendenz. Die Patientin verstarb am ehesten an therapierefraktärer Myokardinsuffizienz.

3. Patientin

Eine 7-jährige Patientin mit TOF und Patcherweiterung des RVOT zeigte postoperativ eine massiv eingeschränkte rechtsventrikuläre Kontraktilität. Trotz Kreislaufunterstützungssystem gab es keine Erholung der Ventrikelfunktion. Die Patientin verstarb am ersten postoperativen Tag.

4. Patientin

Eine neun Jahre alte Patientin mit DORV + Pulmonalstenose und Zustand nach Pulmonalklappenersatz mit Homograft verstarb vier Tage nach der Operation. Der Eingriff gestaltete sich kompliziert durch Verletzung der linken Koronararterie bei extremen intrathorakalen Adhäsionen. Nach 10-stündiger Operation an der Herz-Lungen-Maschine wurden lichtstarre, weite Pupillen beobachtet. In der kranialen Computertomographie zeigte sich ein massives Hirnödem ohne fokale Läsion. Nach EEG-Null-Linienableitung wurde der Hirntod festgestellt.

5. Patient

Bei einem zwei Jahre alten Jungen mit TOF und Zustand nach Korrekturoperation mit Infundibulektomie kam es beim Pulmonalklappenersatz mittels Contegra zu einer erheblichen Funktionsstörung des linken Ventrikels (EF 20%).

Vorübergehend kam es zu einer Installation einer ECMO-Zirkulation (Extrakorporale Membranoxygenierung), die nach drei Tagen erfolgreich explantiert werden konnte. Im weiteren Verlauf wurden weite, lichtstarre Pupillen festgestellt. Eine kraniale Computertomographie zeigte ein massives Hirnödem, multiple arachnoidale Blutungsherde und ein Subduralhämatom. Die zerebrale Perfusionsszintigraphie zeigte einen kompletten Ausfall der Perfusion.

6. Patientin

Eine 21-jährige Patientin mit TGA mit Pulmonalstenose, Zustand nach Waterson-Anastomose und Rastelli-Operation verstarb beim geplanten Austausch ihres Dacron-Conduits intraoperativ. Es kam zu diffusen Massenblutungen, die nicht beherrscht werden konnten.

Späte Todesfälle nach Contegra®-Implantation

	Alter bei Versterben (in Jahren)	Hauptdiagnose	Versterben post-operativ (in Monaten)	Todesursache
Patient 7	5	TOF	3	Sepsis
Patient 8	2	TGA+PS	5	Reanimationsereignis unklarer Genese zu Hause
Patient 9	6	PA+VSD	35	Nicht beherrschbare Herzrhythmusstörungen im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung
Patient 10	2 Monate	TAC	2	Reanimation unklarer Ursache
Patient 11	9 Monate	PA+VSD	3	Ursache unklar, am ehesten Rechtsherzdekompensation bei Pneumonie
Patient 12	1	TAC	4	Ursache unklar, am ehesten Sepsis
Patient 13	4	TOF	7	Ursache unklar, am ehesten kardiale Dekompensation im Rahmen eines bronchopulmonalen Infektes

Tabelle 5

Einzelfallanalysen der Patienten, die nach 30 Tagen postoperativ verstarben

7. Patient

Dieser fünfjährige Patient mit TOF und Zustand nach Blalock-Taussig-Shunt und zentraler aortopulmonaler Anastomose verstarb drei Monate nach Korrekturoperation mittels Contegra®-Heterograft. Die Operation war durch eine Koronarverletzung bei starken Adhäsionen und eingeschränkter Ventrikelfunktion kompliziert worden.

Zur Überbrückung der instabilen kardialen Funktion wurde ein Kreislaufunterstützungssystem (ECMO) implantiert. Nach 6 Tagen konnte dieses explantiert werden. Im Rahmen von Wundheilungsstörungen nach Explantation der ECMO kam es zu einer schweren Sepsis, an welcher der Patient verstarb.

8. Patient

Ein zwei Jahre alter Patient mit TGA mit Pulmonalstenose und Zustand nach Korrektur mit Heterograft fünf Monate zuvor, kam in häuslicher Umgebung in eine Reanimationssituation unklarer Genese, welche nicht durchbrochen werden konnte. Die Ursache hierfür blieb letztlich unklar, eine Obduktion erfolgte nicht.

9. Patientin

Eine sechs Jahre alte Patientin verstarb 35 Monate nach Korrekturoperation einer Pulmonalatresie mit VSD und Zustand nach zentraler aortopulmonaler Anastomose. Bei eingeschränkter Belastbarkeit (NYHA III) und extrem hypoplastischen pulmonalarteriellen Gefäßbett wurde eine Herzkatheteruntersuchung zur Intervention von Pulmonalarterienstenosen durchgeführt. Während der Untersuchung entwickelte das Kind maligne Herzrhythmusstörungen bis hin zu mehrfachem Kammerflimmern, welches nicht beherrscht werden konnte.

Alle weiteren Patienten sind in externen Krankenhäusern verstorben; die Angaben über die Todesursache beziehen sich aus diesem Grund auf nicht-hausinterne Informationen.

10. Patient

In einer externen Klinik verstarb ein zwei Monate alter Säugling mit TAC Typ II, 51 Tage nach der Implantation eines Contegra®-Conduits im DHZB.

Das Vitium des Kindes wurde zunächst als primär inoperabel eingestuft. Auf Drängen der Eltern wurde das Kind jedoch nach Stabilisierung intubiert ins DHZB übernommen und die Korrekturoperation durchgeführt.

Nach Entlassung ins häusliche Umfeld wurde der Patient reanimationspflichtig und ohne messbaren Blutdruck in die externe Klinik gebracht. In der Echokardiographie zeigte sich eine ausgeprägte myokardiale Insuffizienz unklarer Genese. Eine Reanimation blieb erfolglos, eine Obduktion erfolgte nicht.

11. Patient

Ein neun Monate alter Patient mit PA+VSD+MAPCAs verstarb drei Monate nach der Korrekturoperation in einer externen Universitätsklinik im Rahmen einer Pneumonie an Rechtsherzversagen und seines komplexen Herzvitiums bei ausgeprägter pulmonaler Hypertonie (2/3 des Systemdruckes) und hypoplastischen Lungengefäßen.

12. Patient

In einem externen Krankenhaus verstarb ein einjähriger Patient mit TAC Typ II drei Monate nach der Operation im DHZB. Eine bestehende Sepsis und die ausgeprägte pulmonale Hypertension bei hochgradig eingeschränkter rechtsventrikulärer Pumpfunktion führten zur kardialen Dekompensation.

13. Patientin

Eine weitere 4-jährige Patientin mit TOF verstarb ein halbes Jahr nach Implantation des Contegra®-Heterografts im Universitätsklinikum Magdeburg.

Aufgrund eines Unfalls mit Femurfraktur musste die Patientin postoperativ beatmet werden und entwickelte eine schwere Sepsis an der sie letztendlich verstarb.

4. Diskussion

Die Rekonstruktion des RVOT stellt einen wichtigen Anteil im Rahmen der Behandlung von angeborenen Herzfehlern dar, die mit einer Obstruktion oder einer Unterbrechung des RVOT einhergehen.

Der etablierte Goldstandard war bislang der Klappenersatz mittels Homograft.

Die bislang bestehende Alternative zu den Homografts vor der Einführung des bovinen klappentragenden Conduits Contegra® war der Ersatz der Pulmonalklappe mittels porcinen Heterografts. Diese hatten sich jedoch in diversen Studien als den Homografts unterlegen erwiesen [4, 6, 7, 13, 32, 52, 58]. Es zeigte sich, dass die porcinen Klappen zu schnellerer Degeneration wie frühe Stenosierung des Conduits, besonders an der distalen Anastomose und früher Kalzifizierung neigten [5,13].

Allerdings ist durch die sich immer stärker erhöhende Indikation für eine frühe Korrektur von angeborenen Vitien der Bedarf nach kleinen Conduits für die Rekonstruktion des RVOT gestiegen. Homografts sind jedoch entsprechend dem Organspendermangel in der gesamten Transplantationsmedizin nur begrenzt verfügbar; besonders schwierig ist es, ein passendes Homograft für Neugeborene und Kleinkinder zu finden, da in dieser Patientengruppe das Angebot aufgrund begrenzter Spenderzahl besonders limitiert ist.

4.1. Gradienten im Conduit und Insuffizienz der Contegra®-Klappe

Bei der Untersuchung des Conduitgradienten verglichen über die Zeit, zeigten sich in unserer Kohorte kongruente Ergebnisse zu anderen Studien. Das Contegra®-Heterograft neigt nicht zur Entwicklung von valvulären Stenosen. Es wurde deutlich, dass die transvalvulären Gradienten keine Tendenz haben, über die Zeit zuzunehmen. Der gemessene Gradient über der Pulmonalklappe lag im Median zu allen Zeiten konstant unter 20 mmHg, was ein sehr gutes Ergebnis ist.

Das zeigt, dass es im Contegra®-Heterograft nicht zur Entwicklung von valvulären Stenosen kommt, wie es etwa beim Homograft der Fall ist. Boetig et al. haben beobachtet, dass Contegra®-Conduits noch vier Jahre nach der Implantation keine Anzeichen von valvulärer Degeneration oder Kalzifikation aufweisen [21].

Breymann, Corno und Tiete et al. haben ebenfalls festgestellt, dass der transvalvuläre Gradient über die Zeit nicht zunimmt, sondern konstant bleibt [1,11, 37].

Im Gegensatz zur Entwicklung eines Gradienten im Conduit konnten wir in Bezug auf die Insuffizienz der Contegra®-Klappe in unserem Studienkollektiv beobachten, dass die Anzahl der Klappeninsuffizienzen über die Zeit signifikant zunimmt. Auch der Schweregrad der Insuffizienzen nahm leicht zu. Insgesamt handelte es sich bei dem größten Teil der entstandenen Insuffizienzen jedoch um milde Insuffizienzen ohne bedeutsame klinische Relevanz im beobachteten Zeitraum. Tendenziell zeigte sich ebenfalls eine Zunahme an moderaten Klappeninsuffizienzen. Lediglich bei einem Patienten, bei dem sich nach sechs Monaten eine schwere Insuffizienz der Contegra®-Klappe offenbarte, musste diese explantiert werden.

Bei dem Großteil der Patienten in unserem Kollektiv mit moderater Klappeninsuffizienz fanden sich deutlich erhöhte rechtsventrikuläre Druckverhältnisse im Rechtsherzkatheter. In den meisten Fällen entstanden diese auf dem Boden einer Stenose an der distalen Anastomose. Dies könnte dazu führen, dass sich, aufgrund des venösen Ursprungs des Contegra®-Conduits, der Klappenannulus bei hohen Druckverhältnissen aufdehnt und somit konsekutiv zu einer sekundären Klappeninsuffizienz führt.

Analog zu unseren Ergebnissen fanden Meyns und seine Arbeitsgruppe heraus, dass bei allen Patienten, bei denen eine moderate oder schwere Insuffizienz der Klappe bestand (16%), diese durch eine Dilatation des Conduits aufgrund von einer Stenose an der distalen Anastomose hervorgerufen wurde [12].

Brown et al. schreiben, dass die Insuffizienz der Contegra®-Klappe über die Zeit leicht zunimmt, eine Dilatation des Conduits wurde in dieser Population nicht beobachtet, jedoch fanden sich bei 13% dieser Patienten ebenfalls eine Obstruktion an der distalen Anastomose [35].

4.2. Korrelation zwischen Conduitgröße/ Alter und Entwicklung einer Stenose am Conduit

Analog zu den Risikofaktoren, welche bei der Verwendung von Homografts zu einer frühen valvulären Degeneration führen, wie

- kleiner Durchmesser des Homografts,
- junges Alter des Empfängers,
- geringes Körpergewicht [14, 15, 19, 25],

konnten wir in unseren Ergebnissen diese Beobachtung auf die Entwicklung von Stenosen an der distalen Anastomose im Contegra®-Conduit übertragen.

Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten einer Stenose an der distalen Anastomose und der Größe des implantierten Conduits ≤ 14 mm festgestellt.

Diese Feststellung machte auch die Arbeitsgruppe von Meyns et al. [12], die einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Stenose an der distalen Anastomose und dem Alter des Patienten sowie der Conduitgröße feststellte.

Dabei definierte diese Arbeitsgruppe kleine Conduits als < 20 mm im Durchmesser. Es zeigte sich hierbei ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen Conduits < 20 mm und der Entstehung einer Stenose an der distalen Anstomose.

Bei Shebani et al. zeigte sich ebenfalls, dass die Implantation kleiner Conduits (12 und 14 mm) ein eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung von Stenosen an der distalen Anastomose mit einer konsekutiv erhöhten Herzkatheterinterventionsrate ist [30].

Die Risikofaktoren, die bei jungen Patienten zur frühen valvulären Degeneration von Homografts führen können, sind also auch für die Contegra®-Heterografts anwendbar.

4.3. Freiheit von Herzkatheter-Interventionen

Zwei Faktoren führten hauptsächlich zur Durchführung von Herzkatheterinterventionen in unserem Patientenkollektiv.

Zum einen führten supravalvuläre Stenosen zu einer hohen Interventionsrate und zwangen in einer Vielzahl der Fälle zu einer Herzkatheteruntersuchung mit Ballondilatation des stenotischen Bereichs.

Ein weiterer Grund waren Stenosen der linken oder rechten Pulmonalarterie oder des Pulmonalarterienstamms, die im Zusammenhang mit dem zugrunde liegenden Herzfehler zu sehen sind.

Da behandelte Krankheitsbilder, wie zum Beispiel die Fallotsche Tetralogie oder die Pulmonalatresie mit VSD, mit einer Hypoplasie des Truncus pulmonalis und der zentralen Pulmonalarterien vergesellschaftet sein können, sind Interventionen, vor allem im Bereich der Pulmonalarterien, oftmals vor dem Hintergrund des angeborenen Herzfehlers notwendig.

Die Interventionsrate aufgrund von Stenosen an der distalen Anastomose ist jedoch hoch.

Die Arbeitsgruppe um Shebani [30], die das Contegra®-Conduit bei 64 Patienten (Alter im Median 1,2 Jahre) implantierte, beschrieb eine ähnlich hohe Interventionsrate in ihrer Studie. Dabei lag die Freiheit von einer Intervention nach einem Jahr bei $71\% \pm 6\%$ und nach 3 Jahren bei $53\% \pm 11\%$. In dieser Statistik wurden operative- und Herzkatheter Re-Interventionen jedoch zusammengefasst. Unsere Statistik bezieht sich nur auf Herzkatheterinterventionen.

Insgesamt gibt es zum aktuellen Zeitpunkt nur wenige Daten zur Interventionsrate bei den Contegra®-Heterografts.

Bei Dittrich et al. [13] zeigt sich im Kontrast dazu bei der Implantation von 23 Homografts nach drei und vier Jahren eine Freiheit von Herzkatheterinterventionen, die bei 90% angesiedelt und somit fast doppelt so hoch ist, wie die Freiheit von Re-Interventionen nach der Implantation eines Contegra®-Conduits.

Eine Herzkatheteruntersuchung wurde wie in unserer Studie dann durchgeführt, wenn sich klinisch oder echokardiographisch ein Anhalt für die Entwicklung von schweren Stenosen des Conduits oder einer Klappeninsuffizienz ergab.

Dittrich et al. verglichen in der zitierten Studie 23 Homograftklappen mit 23 porcinen Tissuemed Limited Heterografts (eine ebenfalls mit Glutaraldehyd fixierte, vom Schwein stammende Aortenwurzel).

Beide Gruppen hatten annähernd die gleichen demographischen Voraussetzungen, in Bezug auf Herzfehler, Alter und Gewicht der Patienten.

Diese Studie ist besonders interessant, da die Implantation beider Klappenarten ebenfalls im DHZB stattgefunden hat und somit bezüglich des Contegra®-Heterograft eine gute Vergleichsmöglichkeit bietet.

Es zeigte sich im Gegensatz zu den untersuchten Homografts, dass sich zwei Jahre postoperativ 46% der Patienten mit Tissuemed Heterograft einer Herzkatheterintervention unterziehen mussten, hauptsächlich aufgrund von Stenosen an der distalen Anastomose.

Bei keinem der Patienten, die ein Homograft erhalten hatten, wurde zu diesem Zeitpunkt ein Herzkatheter durchgeführt. Wenn Stenosen bei den Homografts bestanden, dann waren diese valvulär lokalisiert oder waren aufgrund von Kalzifikation der Gefäßwände entstanden [13].

Die Herzkatheterinterventionsrate der TissueMed-Heterograft-Gruppe ist prozentual direkt mit der Interventionsrate der Contegra®-Gruppe vergleichbar. Auch die Lokalisation der Stenosen an der distalen Anastomose ist kongruent.

Dittrich et al. führen allerdings an, dass zwar die Interventionsrate in der Xenograftgruppe erhöht ist, diese jedoch nicht zu einer höheren Reoperationsrate führt, da sich die Gradienten über der distalen Stenose gut durch Ballondilatation und Stentimplantation beherrschen lassen.

Jedoch waren insgesamt weniger Reinterventionen bei Homografts nötig.

Zusätzlich ist diese Art von Problem, also Stenosen an der distalen Anastomose zu entwickeln, auch bei anderen xenogenen Prothesen wie z.B. bei dem porcinen Heterograft Shelhigh No-react® beschrieben worden [32]. Diese Prothese wird durch eine Aldehyd-basierte Lösung, die eine beginnende Kalzifikation der Klappe reduzieren oder verlangsamen soll, fixiert. Die genaue Zusammensetzung dieser Behandlungsmethode ist nicht bekannt.

Ishizaka et al. [32] mussten 12 von 25 implantierten Conduits (48%) wieder explantieren; bei 7 von 12 (58%) der von ihnen explantierten Conduits war eine Intimaproliferation an der distalen Anastomose der Grund für den Austausch des Conduits.

Diese Beobachtung ist also nicht nur bei Contegra®-Conduits auffindbar, sondern stellt auch ein Problem von anderen xenogenen Prothesen (Shelhigh No-react®, Tissuemed Limited) dar.

Boudjemline et al. [33] sehen im Vergleich der von ihnen implantierten 28 bovinen Contegra®-Conduits und den von Ishizaka [32] implantierten 25 porcinen Shelhigh No-react® Prothesen überraschende Ähnlichkeiten.

Die Autoren führen an, dass trotz der unterschiedlichen Herkunft der beiden Klappentypen, das Contegra®-Conduit vom Rind und die Shelhigh No-React®-Prothese vom Schwein und der verschiedenen Konservierungsarten beider Klappen (Contegra®: Glutaraldehyd, Shelhigh No-react®: Behandlung der Heterografts mit „No-React®“-Lösung) beide Grafts die gleichen Komplikationen teilen: die Stenose an der distalen Anastomose.

Aufgrund der Ähnlichkeit der Komplikationen, trotz der Unterschiedlichkeit beider Klappen, geht die Arbeitsgruppe von Boudjemline et al. von einer immunologischen Reaktion aus, die zur Entwicklung der Stenosen an der distalen Anastomose führt [33]. Diese Ansicht vertritt auch die Arbeitsgruppe um Dittrich et al. [13].

4.4. Freiheit von Re-Operation/ bzw. Explantation des Contegra®-Conduits

Die Freiheit von Re-Operationen bei dem Gebrauch von Homografts bei Kindern liegt laut Studien nach 10 Jahren zwischen 54% - 80% [5, 8, 14, 15, 16, 17].

Indessen ist die Freiheit von Re-Operationen bei Neonaten, die ein Homografft implantiert bekamen, deutlich geringer. 75% der implantierten Klappen müssen innerhalb von 5 Jahren ausgetauscht werden [18].

Die Risikofaktoren für ein Versagen der Homografftklappe sind ein kleiner Durchmesser des Homografts, das junge Alter des Empfängers und geringes Körpergewicht [14,19].

Die Gründe für den notwendigen Austausch der implantierten Prothesen sind eine relative Stenosierung der Conduits durch körperliches „Herauswachsen“ der Kinder aus der Prothese und eine ungünstige Hämodynamik in übergroßen Conduits. Daneben kommt es zu einer erhöhten mechanischen Belastung des Klappengewebes durch die höheren Herzfrequenzen bei Kindern [45]. Außerdem führt der erhöhte Kalzium-Stoffwechsel, welcher aufgrund der sich im Wachstum befindlichen Kinder erhöht ist, schneller zu einer degenerativen Verkalkung der Klappen [20, 65, 66]. Dass Bioprothesen bei erhöhtem Kalziumumsatz schneller verkalken, wurde analog auch durch Untersuchungen bei Patienten mit chronischem Nierenversagen oder Knochentumoren bestätigt [44, 67]. Tumore können durch lokale Entmineralisierung von Knochen aufgrund von Knochenmetastasen oder durch Bildung von knochenmobilisierenden Hormonen (z.B. PTH-related protein) eine Hyperkalzämie auslösen. Auch beim chronischen Nierenversagen führt eine Erhöhung des Kalzium-Phosphat-Produktes ebenfalls zur Hyperkalzämie (u.a. durch den niereninsuffizienz-bedingten sekundären Hyperparathyreodismus).

Wells et al. sind der Meinung, dass der einzig akzeptierbare Grund für den Austausch eines Conduits, das Herauswachsen des Kindes aus der Prothese, selten erreicht wird [19].

In unserem Patientengut lag die Freiheit von Re-Operation nach 4 Jahren bei 81,4% (Abb. 11, Seite 27).

Dieser Wert lässt sich hervorragend mit der Contegra®-Serie von Göber et al. vergleichen, dessen Arbeitsgruppe 38 Conduits implantierte. Die Freiheit von Re-Operationen betrug in dieser Arbeitsgruppe nach 4 Jahren ebenfalls knapp über 80% [20].

Auch sind unsere Daten gut mit den Ergebnissen von Studien vergleichbar, welche die Freiheit von Re-Operationen für Homografts untersucht haben.

Die Freiheit von Re-Operationen liegt bei Homografts nach 4 Jahren ebenfalls bei 80% [13, 21, 22, 23, 24, 25].

Die Ergebnisse der Homograftstudien lassen sich also durchaus mit denen der Contegra®-Serie vergleichen.

Ein Hauptgrund für die Explantation des Contegra®-Conduits im untersuchten Patientenkollektiv ist die Ausbildung einer Stenose an der distalen Anastomose des Conduits durch eine neu entstandene Membran (bei 3 von 7 Patienten). Im Vergleich dazu weisen Homografts eher valvuläre Stenosen auf [21].

Ähnliche Beobachtungen konnten auch von anderen Arbeitsgruppen gemacht werden:

So zwangen ebenfalls Stenosen an der distalen Anastomose mit einer Neointima-ähnlichen Proliferation die Arbeitsgruppe um Meyns et al. 5 von 58 implantierten Conduits (8,6%) aufgrund dieses Befundes zu explantieren. Besonders in kleinen Conduits käme es durch die neu entstandene Membran schnell zu hämodynamischen Verschlechterungen. Bei allen fünf explantierten Conduits zeigten sich an der distalen Anastomose Spitzengradienten zwischen 70 und 80 mmHg trotz Ballondilatation und Stentimplantation [12].

Göber et al. mussten sogar 5 von 38 implantierten Conduits (13,2%) aufgrund von gravierenden Stenosen an der distalen Anastomose explantieren. Basierend auf diesen Ergebnissen steht die Arbeitsgruppe dem Routinegebrauch dieses Klappentyps kritisch gegenüber [20].

Eine ähnliche Beobachtung, allerdings mit deutlich geringerer Inzidenz, machte die Arbeitsgruppe von Kadner et al. Diese berichtete über die Entstehung einer fibrösen Membran an der distalen Anastomose bei 2 von 67 Patienten, was zu einer Stenose in diesem Bereich führte und ebenfalls zur Explantation der Conduits zwang [26].

Es scheint, als wäre die Entwicklung von Stenosen gerade in diesem Bereich ein Problem des Contegra®-Conduits.

Es stellt sich die Frage, warum es zu so einer überschießenden Proliferation von Gewebe gerade in diesem Bereich kommt.

Dazu gibt es verschiedene Denkansätze, aber noch keine bewiesenen Thesen.

Meyns et al. [12] haben die Vermutung, dass sich das überschießende Gewebe bildet, um eine glatte Innenfläche im Gefäß zu schaffen und so kleine Unregelmäßigkeiten in der Wand auszugleichen die durch die Implantation entstanden sind. Weiterhin hat die Arbeitsgruppe angenommen, dass ständige Bewegungen des Conduits an der distalen Anastomose, aufgrund der Biegsamkeit des Contegra®-Conduits, ein Trigger für die Gewebeproliferation sein könnten [12].

Boudjemline et al. [27] vermuten einen immunologischen Prozess. Seine Arbeitsgruppe vertritt die Ansicht, dass die Zytotoxizität von verbleibendem Glutaraldehyd im implantierten Conduit eine unspezifische Fremdkörperreaktion auslöse. Dass die Gewebeproliferationen vorzugsweise im Bereich der Anastomose auftreten, könnte die Hypothese stützen, dass der zelluläre Schaden, welcher beim Nähen der Anastomosen entsteht, durch die Zytotoxizität des Glutaraldehyds verstärkt wird und eine Hyperplasie der Intima hervorrufe [27].

Zusätzlich könnte im Fall von hypoplastischen Pulmonalarterienästen die abrupte Reduktion des Gefäßbettes am Ende des Conduits zu einem Druckgradienten führen und damit zu einem beschleunigten Blutfluss. Die dadurch entstehenden verstärkten Scherkräfte könnten eine lokale Intimaproliferation stimulieren [28].

Wojtalik et al. [29] gehen ebenfalls von einer immunologischen Reaktion aus. In einer Studie konnten sie durch Zuhilfenahme der Durchflusszytometrie einen signifikanten Anstieg von B-Zellen (über 150% der Norm) zwischen drei und sechs Monaten nach der Operation feststellen. Bei der Untersuchung der T-Zell-Aktivierung zeigte sich eine erhöhte Anzahl von CD69+ und CD79+ Zellen ein Jahr nach der Implantation des Contegra®-Heterografts. Hierbei handelt es sich um frühe Aktivierungsmarker auf T-Zellen, die in der frühen Phase der T-Zell-Aktivierung auftreten und insbesondere auf inflammatorischen Th-1-Gedächtniszellen exprimiert werden [68]. Die Arbeitsgruppe führt mehrere Gründe an, die für die potentielle Antigenität des Contegra®-Heterograft verantwortlich gemacht werden:

1. eine große Oberfläche, die mit dem Gewebe des Empfängers in Kontakt tritt,
2. das Verbleiben von zellulären Überresten innerhalb des Implantats (die gesamte endotheliale Schicht) und
3. die inhomogene Fixierung des Conduits mit Glutaraldehyd [29].

Schmidt und Baier [39] beschrieben unabhängig vom Contegra®-Heterograft eine spezifische immunologische Reaktion auf Glutaraldehyd-fixierte Bioprothesen.

Glutaraldehyd könne zwar eine Immunantwort weitgehend unterdrücken – vermutlich durch das Abtöten lebender Zellen und die Stabilisierung der Kollagentripelhelix – jedoch nicht vollständig verhindern.

So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Implantation von Glutaraldehydfixiertem Gewebe bei Ratten sowohl eine T-Zell- als auch eine humorale Antwort hervorruft [40].

Das bedeutet, dass trotz Vorbehandlung des implantierten xenogenen Gewebes noch Antigene im Gewebe vorhanden sind. Denkbar wäre deshalb, dass es sich bei der Proliferation an der distalen Stenose um einen immunologischen Prozess als Reaktion auf das xenogene Gewebe handelt.

Außerdem wurde, aufgrund der durch die Glutaraldehyd-induzierten Kalzifizierung der Prothesen, die Konzentration des Glutaraldehyds bei der Fixation der Prothese in den letzten Jahren herabgesetzt [62]. Die mögliche Konsequenz ist vermutlich, dass die Antigene des heterologen Materials nicht ausreichend maskiert werden und somit beim Empfänger vermehrt zu humoralen Reaktionen führen.

Ein weiterer Erklärungsansatz für die Entstehung der Membran wäre, dass das Conduit zu lang implantiert wurde und es infolge dessen an der distalen Anastomose zum Kinking und damit zur Ausbildung einer Stenose kommt.

In unserem Patientengut konnte bei 2 der 3 Patienten, bei denen es zur Explantation des Conduits aufgrund einer Stenose an der distalen Anastomose gekommen war, zusätzlich ein abgeknickter Verlauf des Conduit festgestellt werden.

Als weitere auffällige Ursache für die Explantation des Conduits wurde bei 2 der 7 Patienten in unserem Patientengut ein Aneurysma bzw. eine aneurysmatische Erweiterung der Klappentaschen identifiziert.

Bei dem Patienten, der ein Aneurysma im proximalen Anteil des Conduits entwickelt hatte, zeigten sich eine Stenose im Contegra®-Conduit mit einem Gradienten von 60 mmHg und zusätzlich eine Stenose im PA-Stamm. Außerdem fand sich eine degenerativ verkalkte Klappenprothese mit eingeschränkter Klappenfunktion. Die Klappendysfunktion, gepaart mit den beschriebenen Stenosen, scheint ursächlich für die Ausbildung des Aneurysmas zu sein.

Eine sehr ähnliche Erfahrung hat die Arbeitsgruppe um Boudjemline et al. [28] gemacht. Sie beobachtete ebenso die Bildung eines proximal lokalisierten Aneurysma nach der Implantation eines Contegra®-Conduits. Histologisch konnte in diesem Fall eine pathologische Intimaproliferation an der distalen Anastomose

zwischen dem 14 mm Conduit und der Pulmonalarterie nachgewiesen werden. Diese wurde, analog zu dem vorab beschriebenen Abschnitt, als Ursache für die Obstruktion an der distalen Anastomose angesehen.

Außerdem wurde eine milde Fremdkörperreaktion nachgewiesen. Der durch die Stenose entstandene hohe Druck im rechten Ventrikel wurde für die Bildung des Aneurysma verantwortlich gemacht.

Auch Shebani [30] beschrieb, dass 3 von 64 implantierten Conduits aufgrund einer Dilatation des Conduits ersetzt werden mussten.

Ein weiterer Grund für die Dilatation könnte der venöse Ursprung des Conduits sein. Venen haben im Vergleich zu Arterien eine deutlich geringere Muskelschicht und sind im venösen Kreislauf niedrigeren Drücken ausgesetzt. Patienten mit Obstruktion des RVOT haben oftmals einen erhöhten oder sogar systemischen Druck in der rechtsventrikulären Ausstrombahn. Möglicherweise kann das Conduitgewebe dem erhöhten Druck im RVOT nur schlecht standhalten und dilatiert [11]. Dies wäre in erster Linie ein sekundäres Phänomen und kein primäres Versagen des Conduits. Aus diesem Grund ist das Conduit für die Verwendung in der linksventrikulären Ausstrombahn auch nicht zugelassen.

Ein anderes Problem, welches mehrfach in der Literatur beschrieben wurde, in unserer Kohorte jedoch keine Rolle spielte, war das frühe Versagen der Klappenfunktion auf Grund von lokalen thrombotischen Prozessen.

Tiete et al. [11] berichtete über die Bildung von Thromben an den Klappentaschen von zwei Conduits bereits zwei Wochen postoperativ. Unter Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin verschwanden die Thromben in beiden Fällen.

Schoof und seine Mitarbeiter [31] haben das Contegra®-Conduit für die extrakardiale Fontan-Zirkulation eingesetzt. Alle drei Patienten, die das Graft erhielten, entwickelten eine Thrombose, 2 dieser Patienten verstarben, einer überlebte mit neurologischem Defizit. In allen drei Fällen entwickelten sich die Thrombosen entweder nach dem Absetzen von Antikoagulantien oder die Patienten hatten keine prophylaktische Antikoagulation erhalten. Die Autoren vertreten die Theorie, dass die hohe Rate von thrombosierten Conduits in ihrer Studie auf die Zytotoxizität des Glutaraldehyds zurückzuführen sei. Dies verhindere die Endothelialisierung des Conduits und rufe eine Entzündungsreaktion hervor. Zudem ist der Blutfluss nach einer Fontan-Operation im Conduit verlangsamt, die Kontaktzeit des Blutes mit dem

Conduit ist verlängert. Diese drei Faktoren erhöhen die Thrombogenität und damit die Bildung von Thrombosen.

Die Autoren sprachen sich aus den oben genannten Gründen dafür aus, das Contegra®-Conduit nicht mehr für die Fontan-Zirkulation zu verwenden, auch wenn es als Venenklappe eigentlich prädestiniert wäre.

Auch in dem Patientenkollektiv von Boudjemline et al. [27] verstarb ein Patient an den Folgen der kompletten Thrombosierung des 12 mm Conduits. Der 16-Monate alte Junge wurde nach der Korrektur der bei ihm bestehenden Fallotschen Tetralogie, assoziiert mit einem kompletten AV-Kanal und einer Trisomie 21, ohne gerinnungshemmende Medikation nach Hause entlassen. Echokardiographisch zeigte sich zu diesem Zeitpunkt eine milde Insuffizienz der Klappe und eine moderate Erhöhung des rechtsventrikulären Druckes auf 40 mmHg. 14 Tage nach der Operation wurde der Patient von seiner Mutter tot aufgefunden. Die pathologische Obduktion zeigte eine komplette Thrombosierung des 12-mm Conduits mit multiplen Lungenembolien und Infarkten [27].

Der mögliche Grund dafür, dass in unserer Patientengruppe keine thrombotischen Ereignisse auftraten, könnte darin begründet sein, dass 91% der Patienten in unserem Kollektiv postoperativ eine low-dose ASS-Medikation (3-5 mg/ kg Körpergewicht) erhalten hatten. Nach 6 Monaten bekamen noch 88% aller Patienten Antikoagulantien.

Aufgrund der Studienergebnisse der Arbeitsgruppen um Tiete und Boudjemline et al. [11, 27] kommen diese zu dem Schluss, dass prophylaktische Antikoagulation nach der Operation notwendig sei.

Boudjemline et al. gingen dazu über, allen Patienten postoperativ eine Therapie mit Antikoagulantien für 6 – 12 Monate zu verordnen. Andere Autoren empfehlen sogar eine lebenslange Antikoagulation mit ASS [11, 27, 30], da dies nachweislich das Risiko einer Thrombosierung in venösen Prothesen reduziert [36].

4.5. Mortalität

Keiner der Todesfälle in unserem Patientengut steht in direktem Zusammenhang mit dem Contegra®-Heterograft.

Das Versterben der Patienten ist vielmehr auf die Komplexität der angeborenen Herzfehler und die Risiken der operativen Eingriffe, welche sich insbesondere bei mehrfach voroperierten Patienten noch erhöhen, zurückzuführen.

10 (77%) der verstorbenen Patienten waren bereits mehrfach voroperiert.

Bei allen 6 Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ verstarben, kam es während der Operation zu Komplikationen, denen die Patienten letztlich erlagen.

Auch bei den Patienten, die später als 30 Tage postoperativ verstarben, ist keiner der Todesfälle durch das Contegra®-Heterograft selbst verursacht.

Die Patienten, die unter die Definition der Spätletalität fallen, dekompenzierten bei Sepsis im Rahmen protrahierter postoperativer Verläufe oder verstarben nach erfolgloser Reanimation. Bei anderen bleibt die Ursache unklar (Tabelle 5).

Die absoluten Prozentzahlen bei anderen Contegra®-Studien lagen zwischen 2,6% bei Göber et al. - 14,3% bei Boudjemline et al.; alle anderen erwähnten Studien lagen dazwischen oder hatten gar keine Todesfälle zu beklagen [1, 11, 12, 20, 21, 27, 30].

In Bezug auf das Alter der Patienten, das Körpergewicht, den Anteil kleiner Conduits und die Krankheitsbilder sind diese Studien vergleichbar.

Auch der Nachbeobachtungszeitraum dieser Arbeiten ist vergleichbar (siehe Tab. 6 im Anhang). Es lassen sich die Daten unserer Studie auch mit Studien kürzerer Dauer vergleichen, da bis auf einen Todesfall alle Patienten innerhalb des ersten Jahres postoperativ verstorben sind.

Die Mortalitäts-Daten unserer Contegra®-Serie sind zum jetzigen Zeitpunkt mit den absoluten Mortalitäts-Prozentsätzen von Homograft-Studien vergleichbar (siehe Tab. 7 im Anhang). Allerdings ist der Nachbeobachtungszeitraum bei den Homograftdaten sehr viel länger.

Weiterhin gab es im Gegensatz zu unserer Patientenpopulation in den anderen Contegra®-Kohorten durchaus Todesfälle, die unmittelbar auf das Contegra®-Conduit zurückzuführen sind [27, 30].

4.6. Schlussfolgerung

Aufgrund der frühen Degeneration und der Engpässe in der Verfügbarkeit der Homografts bei steigender Nachfrage, speziell bei kleinen Kindern, ist das Contegra®-Conduit, eine kommerziell erhältliche Rinderjugularvenenklappe, eine potentielle Alternative.

Disponibilität zu jeder Zeit und die Erhältlichkeit in vielen Größen stellen die großen Vorteile dieses Klappentyps dar.

Die ersten Ergebnisse mehrerer Arbeitsgruppen sind viel versprechend [1, 9, 34].

Die Freiheit von Re-Operationen nach vier Jahren in unserer Kohorte und auch in den Studien anderer Arbeitsgruppen lag bei ca. 80% und war gut vergleichbar mit der Funktion von Homografts zu diesem Zeitpunkt.

Während Homografts dazu neigen valvulär zu stenosieren und zu kalzifizieren, bilden sich Stenosen im Contegra®-Conduit eher an der distalen Anastomose.

Außerdem kam es zur Ausbildung von Aneurysmata. Ursächlich hierfür ist zumeist eine Erhöhung des rechtsventrikulären Druckes. In vielen Fällen war diese Druckerhöhung auf die Ausbildung einer Stenose an der distalen Anastomose zurückzuführen. Ein weiterer Erklärungsansatz für die Aneurysmabildung ist der venöse Ursprung des Conduits und eine mögliche geringere Resistenz gegenüber erhöhten rechtsventrikulären Druckverhältnissen. Da solche Beobachtungen nicht bei der Verwendung von Homografts oder prothetischen Conduits gemacht wurden, sollte eine Verwendung des Contegra®-Conduits bei Patienten mit postoperativ absehbar erhöhten rechtsventrikulären Druckverhältnissen (zum Beispiel bei Patienten mit hypoplastischem pulmonal-arteriellen Gefäßbett) kritisch betrachtet werden.

Obwohl die Gründe für die Explantation der Klappenprothesen verschiedene sind, so ist doch das Outcome nach vier Jahren durchaus vergleichbar.

Auch die Risikofaktoren (kleiner Durchmesser, junges Alter, geringes Körpergewicht), die bei Homografts zu einer frühzeitigen Degeneration der Klappe führen, sind beim Contegra®-Heterograft anwendbar in Bezug auf die Entwicklung einer Stenose an der distalen Anastomose und damit vielleicht auf die Notwendigkeit eines Klappenaustauschs.

Allerdings zeigte sich, dass Herzkatheterinterventionen häufiger bei Contegra®-Heterografts durchgeführt werden mussten. Die Re-Interventionsrate beim Contegra®-Conduit war fast doppelt so hoch wie bei Homografts und in den

allermeisten Fällen ging diese Intervention auf eine Stenose an der distalen Anastomose zurück, was schlussendlich jedoch nicht in einer erhöhten Reoperationsrate resultierte.

Während keiner der Todesfälle in unserer Kohorte in direktem Zusammenhang mit dem Contegra®-Heterograft stand, wurden in anderen Arbeitsgruppen Todesfälle beobachtet, die auf das Contegra®-Conduit zurückzuführen waren. In allen Fällen kam es zur kompletten Thrombosierung der Contegra®-Conduits.

Diese Feststellung macht deutlich, dass die postoperative Antikoagulation für mindestens ein halbes Jahr nach Implantation des Conduits imperativ ist, wenn nicht sogar lebenslang. Um diesbezüglich zu einer definitiven Aussage zu gelangen, wäre eine prospektive randomisierte Studie notwendig. Die prophylaktische Gabe scheint jedoch unter der Beachtung der Kontraindikationen vernünftig, wenn man den prophylaktischen Wert in kleinen Conduits, wie zum Beispiel aortokoronaren Venenbypässen, bedenkt. [36].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass zum aktuellen Zeitpunkt kein idealer Klappenersatz existiert. Sowohl das Homograft als auch das Contegra®-Heterograft weisen spezifische Limitationen auf.

Das Problem des pädiatrischen Klappenersatzes ist auch mit der freien Verfügbarkeit der Contegra®-Klappe noch nicht gelöst.

5. Zusammenfassung

Angeborene Herzfehler, die mit einer Unterbrechung oder Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes einhergehen, sind oftmals auf chirurgische Rekonstruktion mittels eines Klappenersatzes angewiesen.

Da der bisherige Goldstandard, das Homograft, nur begrenzt zur Verfügung steht und besonders bei pädiatrischen Patienten frühe valvuläre Degeneration aufweist, wurde 1999 das bovine Contegra®-Conduit auf den Markt gebracht, um eine Alternative zu den Homografts zu schaffen.

Aufgrund des kurzen Bestehens dieses Klappentyps fehlen entsprechende Ergebnisse, um klare Aussagen über die Funktionalität des Contegra®-Conduits treffen zu können.

Aus diesem Grund wurden die Daten aller Patienten die im DHZB ein solches Heterograft implantiert bekamen, untersucht und statistisch ausgewertet.

Insgesamt wurden 71 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon 32 männliche und 39 weibliche Patienten, Alter im Median 2,7 (7 Tage – 40,6 Jahre), Gewicht im Median 12,15 kg (2,9 – 105 kg).

Die Diagnosen, aufgeführt nach Häufigkeit, sind TOF (25), PA+VSD (17), TAC (8), PS (7), DORV+PS (6), TGA+PS (5), ROSS-OP (3).

Die Durchmesser der implantierten Conduits variierten von 12 – 22 mm.

Bei 73,2% der Patienten handelte es sich um den primären Ersatz der Pulmonalklappe, bei 26,8% war es bereits der zweite Klappenersatz.

Das Follow-up betrug im Median 1,3 Jahre.

9,86% der Contegra®-Conduits mussten im Zeitraum von 0,78 – 4,75 Jahren postoperativ explantiert werden.

Die Hauptgründe waren die Ausbildung von Stenosen an der distalen Anastomose durch eine neu entstandene Membran, die Entstehung von Aneurysmata, eine Endokarditis und aufgehobene Klappenfunktion der Contegra®-Klappe bei hochgradiger Insuffizienz.

Die Freiheit von Explantation des Conduits lag nach vier Jahren bei 81,4% ± 7%.

Die Gesamtmortalität lag bei 18,3% in dem betrachteten Kollektiv. Keiner der Todesfälle stand in direktem Zusammenhang mit dem Contegra®-Heterograft.

Die Wahrscheinlichkeit einer Herzkatheteruntersuchung lag nach vier Jahren bei über 50%.

Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Entwicklung einer Stenose an der distalen Anastomose und kleinen Durchmessern ($\leq 14\text{mm}$) des Contegra®-Conduits festgestellt werden.

Transvalvuläre Conduit-Gradienten zeigten keine Progredienz über die Zeit und waren auf niedrigem Niveau stabil.

Gegensätzlich dazu konnte verzeichnet werden, dass die Insuffizienz der Contegra®-Klappe über die Zeit zunimmt, aber im Untersuchungszeitraum in der Regel keine klinische Relevanz zeigt.

Der Hauptteil der Ergebnisse dieser Arbeit ist vergleichbar mit denen von anderen Studien, die das Contegra®-Heterograft untersucht haben.

Besonders die Entwicklung von Stenosen an der distalen Anastomose wird von anderen Arbeitsgruppen als problematisch angesehen, ebenso die Entstehung von Aneurysmata oder Thrombosen im Conduit.

Dennoch divergieren die Meinungen über den weiteren Einsatz des Contegra®-Conduits. Während eine Arbeitsgruppe den sofortigen Verwendungsstopp erklärte [12], propagierten andere den vorsichtigen Gebrauch unter engmaschigen Kontrollen [20, 27]. Boetig et al sehen in dem Conduit eine gleichwertige Alternative zu den Homografts [21].

Wir sind in dieser Arbeit zu dem Schluss gekommen, dass das Contegra®-Conduit in Bezug auf die Explantationsrate mit den Homografts vergleichbar ist.

Allerdings besteht eine hohe Re-Interventionsrate, welche im Wesentlichen auf Stenosen an der distalen Anastomose zurückzuführen ist. Eine höhere Reoperationsrate resultierte hieraus jedoch nicht. Auch ist die Aneurysmabildung eine Komplikation dieses Grafts.

Auch wenn zum aktuellen Zeitpunkt immer noch kein ideales Klappenimplantat existiert, scheint das Contegra®-Heterograft trotz der beschriebenen Graft-spezifischen Komplikationen aufgrund der jederzeitigen Verfügbarkeit in allen Größen und der guten chirurgischen Handhabbarkeit dennoch eine annehmbare Alternative zum Homograft zu sein.

6. Literatur

1. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Iltu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007 Jan 16;115(2):163-72.
2. Breymann T, Thies WR, Boethig D, Goerg R, Blanz U, Koerfer R. Bovine valved venous xenografts for RVOT reconstruction: results after 71 implantations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21(4):703-10; discussion 710.
3. Ross DN, Somerville J. Correction of pulmonary atresia with a homograft aortic valve. *Lancet* 1966;2(7479):1446-7.
4. Albert JD, Bishop DA, Fullerton DA, Campbell DN, Clarke DR. Conduit reconstruction of the right ventricular outflow tract. Lessons learned in a twelve-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106(2):228-35; discussion 235-6.
5. Homann M, Haehnel JC, Mendler N, Paek SU, Holper K, Meisner H, et al. Reconstruction of the RVOT with valved biological conduits: 25 years experience with allografts and xenografts. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17(6):624-30.
6. Levine AJ, Miller PA, Stumper OS, Wright JG, Silove ED, De Giovanni JV, et al. Early results of right ventricular-pulmonary artery conduits in patients under 1 year of age. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19(2):122-6.
7. Stark J, Bull C, Stajevic M, Jothi M, Elliott M, de Leval M. Fate of subpulmonary homograft conduits: determinants of late homograft failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115(3):506-14; discussion 514-6.
8. Bielefeld MR, Bishop DA, Campbell DN, Mitchell MB, Grover FL, Clarke DR. Reoperative homograft right ventricular outflow tract reconstruction. *Ann Thorac Surg* 2001;71(2):482-7; discussion 487-8.

9. Herijgers P, Ozaki S, Verbeken E, Van Lommel A, Meuris B, Lesaffre E, et al. Valved jugular vein segments for right ventricular outflow tract reconstruction in young sheep. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124(4):798-805.
10. Goffin YA, Van Hoeck B, Jashari R, Soots G, Kalmar P. Banking of cryopreserved heart valves in Europe: assessment of a 10-year operation in the European Homograft Bank (EHB). *J Heart Valve Dis* 2000;9(2):207-14.
11. Tiete AR, Sachweh JS, Roemer U, Kozlik-Feldmann R, Reichart B, Daebritz SH. Right ventricular outflow tract reconstruction with the Contegra bovine jugular vein conduit: a word of caution. *Ann Thorac Surg* 2004;77(6):2151-6.
12. Meyns B, Van Garsse L, Boshoff D, Eyskens B, Mertens L, Gewillig M, et al. The Contegra conduit in the right ventricular outflow tract induces supralvalvular stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128(6):834-40.
13. Dittrich S, Alexi-Meskishvili VV, Yankah AC, Dahnert I, Meyer R, Hetzer R. Comparison of porcine xenografts and homografts for pulmonary valve replacement in children. *Ann Thorac Surg* 2000;70(3):717-22.
14. Sinzobahamvya N, Wetter J, Blaschczok HC, Cho MY, Brecher AM, Urban AE. The fate of small-diameter homografts in the pulmonary position. *Ann Thorac Surg* 2001;72(6):2070-6.
15. Caldarone CA, McCrindle BW, Van Arsdell GS, Coles JG, Webb G, Freedom RM, et al. Independent factors associated with longevity of prosthetic pulmonary valves and valved conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120(6):1022-30; discussion 1031.
16. Kanter KR, Budde JM, Parks WJ, Tam VK, Sharma S, Williams WH, et al. One hundred pulmonary valve replacements in children after relief of right ventricular outflow tract obstruction. *Ann Thorac Surg* 2002;73(6):1801-6; discussion 1806-7.

17. Tweddell JS, Pelech AN, Frommelt PC, Mussatto KA, Wyman JD, Fedderly RT, et al. Factors affecting longevity of homograft valves used in right ventricular outflow tract reconstruction for congenital heart disease. *Circulation* 2000;102(19 Suppl 3):III130-5.
18. Forbess JM, Shah AS, St Louis JD, Jaggars JJ, Ungerleider RM. Cryopreserved homografts in the pulmonary position: determinants of durability. *Ann Thorac Surg* 2001;71(1):54-9; discussion 59-60.
19. Wells WJ, Arroyo H Jr, Bremner RM, Wood J, Starnes VA. Homograft conduit failure in infants is not due to somatic outgrowth. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Jul;124(1):88-96.
20. Gober V, Berdat P, Pavlovic M, Pfammatter JP, Carrel TP. Adverse mid-term outcome following RVOT reconstruction using the Contegra valved bovine jugular vein. *Ann Thorac Surg* 2005;79(2):625-31.
21. Boethig D, Thies WR, Hecker H, Breymann T. Mid term course after pediatric right ventricular outflow tract reconstruction: a comparison of homografts, porcine xenografts and Contegras. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(1):58-66.
22. Baskett RJ, Ross DB, Nanton MA, Murphy DA. Factors in the early failure of cryopreserved homograft pulmonary valves in children: preserved immunogenicity? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(5):1170-8; discussion 1178-9.
23. Yankah AC, Alexi-Meskhishvili V, Weng Y, Berger F, Lange P, Hetzer R. Performance of aortic and pulmonary homografts in the right ventricular outflow tract in children. *J Heart Valve Dis* 1995;4(4):392-5.
24. 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;109(3):509-17; discussion 517-8.

-
25. Daenen W, Gewillig M. Factors influencing medium-term performance of right-sided cryopreserved homografts. *J Heart Valve Dis* 1997;6(4):347-53; discussion 353-4.
26. Kadner A, Dave H, Stallmach T, Turina M, Pretre R. Formation of a stenotic fibrotic membrane at the distal anastomosis of bovine jugular vein grafts (Contegra) after right ventricular outflow tract reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(1):285-6.
27. Boudjemline Y, Bonnet D, Massih TA, Agnoletti G, Iserin F, Jaubert F, Sidi D, Vouhe P. Use of bovine jugular vein to reconstruct the right ventricular outflow tract: early results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Aug;126(2):490-7.
28. Boudjemline Y, Bonnet D, Agnoletti G, Vouhe P. Aneurysm of the right ventricular outflow following bovine valved venous conduit insertion. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23(1):122-4.
29. Wojtalik M, Mrowczynski W, Zeromski J, Bartkowski R. Does contegra xenograft implantation evoke cellular immunity in children? *Interactive Cardiovasc Thorac Surg* 2003;2:273-8.
30. Shebani SO, McGuirk S, Baghai M, Stickley J, De Giovanni JV, Bu'lock FA, et al. Right ventricular outflow tract reconstruction using Contegra valved conduit: natural history and conduit performance under pressure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(3):397-405.
31. Schoof PH, Koch AD, Hazekamp MG, Waterbolk TW, Ebels T, Dion RA. Bovine jugular vein thrombosis in the Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124(5):1038-40.
32. Ishizaka T, Ohye RG, Goldberg CS, Ramsburg SR, Suzuki T, Devaney EJ, et al. Premature failure of small-sized Shelhigh No-React porcine pulmonic valve conduit model NR-4000. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23(5):715-8.

-
33. Boudjemline Y, Beyler C, Bonnet D, Sidi D. Surprising outcome similarities between Contegra bovine jugular vein conduit and Shelhigh No-React porcine pulmonary valve conduit: role of immunologic reaction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24(5):850-1; author reply 851.
34. Bove T, Demanet H, Wauthy P, Goldstein JP, Dessy H, Viart P, et al. Early results of valved bovine jugular vein conduit versus bicuspid homograft for right ventricular outflow tract reconstruction. *Ann Thorac Surg* 2002;74(2):536-41; discussion 541.
35. Brown JW, Ruzmetov M, Rodefeld MD, Vijay P, Darragh RK. Valved bovine jugular vein conduits for right ventricular outflow tract reconstruction in children: an attractive alternative to pulmonary homograft. *Ann Thorac Surg* 2006;82(3):909-16.
36. Torsney E, Mayer U, Zou Y, Thompson WD, Hu X, Xu Q. Thrombosis and neointima formation in vein grafts are inhibited by locally applied aspirin through endothelial protection. *Circ Res* 2004; 94: 1466-73.
37. Corno AF, Qanadli SD, Sekarski N. Bovine valved xenograft in pulmonary position: medium-term follow-up with excellent hemodynamics and freedom from calcification. *Ann Thorac Surg* 2004; (78):1382-88.
38. Kim KM, Herrera GA, Battarbee HD. Role of glutaraldehyde in calcification of porcine aortic valve fibroblasts. *Am J Pathol.* 1999 Mar;154(3):843-52.
39. Schmidt CE, Baier JM. Acellular vascular tissues: natural biomaterials for tissue repair and tissue engineering. *Biomaterials.* 2000 Nov;21(22):2215-31.
40. Dahm M, Lyman WD, Schwell AB, Factor SM, Frater RW. Immunogenicity of glutaraldehyde-tanned bovine pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:1082-90.

41. Sullivan JM, Harken DE, Gorlin R. Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. A preliminary report. *N Engl J Med*. 1968 Sep 12; 279(11): 576-80.
42. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994 Feb; 89(2): 635-41.
43. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs. A randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Oct; 36(4): 1152-8.
44. Lewandowski TJ, Armstrong WF, Bolling SF, Bach DS. Calcification and degeneration following mitral valve reconstruction in patients requiring chronic dialysis. *J Heart Valve Dis*. 2000 May;9(3):364-9.
45. de Vivie ER. 87. Klappenersatz im Kindesalter. *Langenbeck's Archives of Surgery*. Volume 361, Number 1 / Dezember 1983; 467-472.
46. Wilkenshoff, Ursula/ Kruck, Irmtraut: *Handbuch der Echokardiographie*. 2. Auflage. Blackwell-Wissenschaftsverlag Berlin, S. 98.
47. Haas F, Schreiber C, Hörer J, Kostolny M, Holper K, Lange R. Is there a role for mechanical valved conduits in the pulmonary position? *Ann Thorac Surg* . 2005 May;79(5):1662-7; discussion 1667-8.
48. Ilbawi MN, Lockhart CG, Idriss FS, et al. Experience with St. Jude Medical valve prosthesis in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:73–9.
49. Fleming WH, Sarafian LB, Moulton AL, et al. Valve replacement in the right side of the heart in children: long-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 1989;48:404–8.

-
50. Lubig R, Kusch P, Röper K, Zahn H. Zum Reaktionsmechanismus von Glutaraldehyd mit Proteinen. Monatsheft für Chemie 1981;112:1313-1323.
51. Shaddy RE, Hawkins JA. Immunology and failure of valved allografts in children. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74: 1271–1275.
52. Williams DB, Danielson GK, McGoon DC, Puga FJ, Mair DD, Edwards WD. Porcine heterograft valve replacement in children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982; 84: 446–450.
53. Rocchini AP, Weesner KM, Heidelberger K, Keren D, Behrendt D, Rosenthal A. Porcine xenograft valve failure in children: an immunologic response. *Circulation.* 1981; 64 (suppl II): II-162–II-171.
54. Rizwan A. Manji, MD, PhD; Lin F. Zhu, MD; Nimrit K. Nijjar; David C. Rayner, MD; Greg S. Korbitt, PhD; Thomas A. Churchill, PhD; Ray V. Rajotte, PhD; Arvind Koshal, MD; David B. Ross, MD. Glutaraldehyde-Fixed Bioprosthetic Heart Valve Conduits Calcify and Fail From Xenograft Rejection. *Circulation.* 2006;114:318-327.
55. Yankah AC, Klose H, Petzina R, et al. Surgical management of acute aortic root endocarditis with viable homograft: 13-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:260 –267.
56. Gulbins H, Kilian E, Roth S, Uhlig A, Kreuzer E, Reichart B (2002) Is there an advantage in using homografts in patients with acute infective endocarditis of the aortic valve? *J Heart Valve D* 11:492- 497.
57. El Kathib H, Lupinetti FM. Antigenicity of fresh and cryopreserved rat valve allografts. *Transplantation* 1990;49:765-67.
58. Lange R, Weipert J, Homann M, Mendler N, Paek SU, Holper K, Meisner H. Performance of allografts and xenografts for right ventricular outflow tract reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2001 May;71(5 Suppl):S365-7.

59. Schoen FJ., Levy RJ., Nelson AC., Bernhard WF., Nashef A., Hawley M. Onset and progression of experimental bioprosthetic heart valve calcification. *Lab Invest* 1985; 52: 523 – 532.
60. Schoen FJ., Tsao JW., Levy RJ. Calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses: Implications for the mechanisms of bioprosthetic tissue mineralization. *Am J Pathol* 1986; 123: 323 – 328.
61. Golomb G., Schoen FJ., Smith MX., Linden J., Dixon M., Levy RJ. The role of glutaraldehyde- induced cross-links in calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. *Am J Pathol* 1987; 127; 122 – 130.
62. Human P, Zilla P. Inflammatory and immune processes: the neglected villain of bioprosthetic degeneration? *J Long Term Eff Med Implants*. 2001; 11 (3-4): 199 – 220.
63. Sierra J, Christenson JT, Lahlaidi NH, Beghetti M, Kalangos A. Right ventricular outflow tract reconstruction: what conduit to use? Homograft or Contegra? *Ann Thorac Surg*. 2007 Aug;84(2):606-10; discussion 610-1.
64. Vesely I, Lozon A, Talman E. Is zero-pressure fixation of bioprosthetic valves truly stress free? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993 Aug;106(2):288-98.
65. Curcio CA, Commerford PJ, Rose AG, Stevens JE, Barnard MS. Calcification of glutaraldehyde-preserved porcine xenografts in young patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1981 Apr;81(4):621-5.
66. Hellberg K, Ruschewski W, de Vivie ER. Early stenosis and calcification of glutaraldehyde-preserved porcine xenografts in children. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1981 Dec;29(6):369-74.
67. Maher ER, Young G, Smyth-Walsh B, Pugh S, Curtis JR. Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease. *Lancet*. 1987 Oct 17;2(8564):875-7.

68. Jenkins MK, Khoruts A, Ingulli E, Mueller DL, McSorley SJ, Reinhardt RL, Itano A, Pape KA. In vivo activation of antigen-specific CD4 T cells. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:23-45. Review.

In den nachfolgenden Tabellen (Tab. 6 und 7) sind zur besseren Übersicht ausgewählte Contegra®- und Homograft-Studien einander gegenübergestellt. In der letzten Spalte der Tabelle 6 finden sich die Ergebnisse der Contegra®-Studie des Deutschen Herzzentrum Berlins im Vergleich.

Literaturvergleich der Contegra®-Studien

	Breymann et al. [1]	Bové et al.[34]	Boudjemline et al.[27]	Göber et al.[20]	Meyns et al.[12]	Tiete et al.[11]	Shebani et al.[30]	DHZB
Anzahl/ Patienten	108	41	28	38	58	29	62	71
Alter (Jahren)	4,3	1,9	3,4	2,1	9	3,4	3,6	2,7
Körpergewicht (kg)	n/a	5,1	n/a	n/a	n/a	11,6	13,7	12,1
Range		(2,5-23)					(2,1-84,1)	(2,9-105)
1.Klappenersatz (%)	65	97	64	76	47	72	76	73
Mittleres Follow-up (Mo)	25	12	15	18	23	10	14	18
Conduits ≤ 14mm (%)	37%	n/a	61%	47%	29%	52%	59%	42%
Todesfälle durch Conduit	0	0	1	0	0	-	1	0
Gesamtmortalität (%)	8%	2%	14,3%	2,6%	n/a	0%	11%	18,3%
Conduitstenosen	9,2%	14,6%	11%	13%	43%	27,6%	10,5%	19%
ASS	Alle	n/a	keiner	für 3 Monate	keiner	für 12 Monate	73% für 6 Monate	88% für 6 Monate

Tabelle 6

Literaturvergleich Homograft-Studien

	Bando et al.[24]	Tweddel et al.[17]	Bielefeld et al.[8]	Dittrich et al.[13]	Yankah et al.[13]	Brown et al.[35]	Sinzobahamvya et al.[14]
Anzahl der Patienten	326	178	223	23	104	117	76
Alter Mittelwert (Jahren)	12,9	6,9	2,8	1,9	5,5	7,3	46 Tage(Median)
Mittlerer Follow-up (Jahren)	3,2	3,6	6,0	2,4	1,4	6,1	4,5
Gesamtmortalität (%)	14%	15,7%	15,2%	13%	1,9%	20%	10%

Tabelle 7

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BD	Ballondilatation
bzw.	beziehungsweise
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
DORV	Double outlet right ventricle
Kg	Kilogramm
insg.	insgesamt
LPA	linke Pulmonalarterie
m	männlich
n/a	nicht angegeben
OP	Operation
PA	Pulmonalatresie
PA-ST	Pulmonalarterienstamm
PS	Pulmonalstenose
RPA	rechte Pulmonalarterie
RV	rechter Ventrikel
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
Tab.	Tabelle
TAC	Truncus arteriosus communis
TGA	Transposition der großen Arterien
TOF	Fallotsche Tetralogie
u.a.	unter anderem
VSD	Ventrikelseptumdefekt
w	weiblich
Z.n.	Zustand nach

Erklärung an Eides Statt

„Ich, Ana Kea Baudisch, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes mit dem bovinen klappentragenden Contegra®-Conduit: Mittelfristige Ergebnisse, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den

Ana Kea Baudisch

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Felix Berger für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung und Hilfe bei dieser Arbeit bedanken.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Nicole Nagdyman für die Hilfe und Geduld bei der Durchsicht meines Manuskriptes und die umfangreiche Unterstützung, die mir während der Doktorarbeit zuteil wurde.

Im Weiteren gilt mein Dank Frau Stein für den Beistand bei der statistischen Auswertung, sowie den Assistenzärzten der Kinderkardiologie, die mir bei allen kleinen und größeren Fragen immer sehr hilfsbereit zur Seite standen.

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