

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

**Neun-Jahres-Ergebnisse mit dem pulmonalen Autograft (Ross-Operation)
als alternativem Aortenklappenersatz**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
– Aus der Medizinischen Fakultät –

vorgelegt von
Gyde Jungjohann
aus Flensburg

Lübeck 2004

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Hans-Hinrich Sievers

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Heribert Schunkert

Tag der mündlichen Prüfung:

22. September 2004

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

22. September 2004

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| <u>1</u> Einleitung | <u>1</u> |
| <u>2</u> Material und Methoden | <u>5</u> |
| 2.1 Patientenkollektiv | 5 |
| 2.2 Operationstechnik | 13 |
| 2.3 Echokardiographische Techniken | 20 |
| 2.3.1 Zweidimensionale Echokardiographie | 20 |
| 2.3.2 M-Mode-Echokardiographie | 21 |
| 2.3.3 Continuous-Wave-(CW-) und Pulsed-Wave-(PW-) Echokardiographie | 21 |
| 2.3.4 Farbdoppler-Echokardiographie | 22 |
| 2.3.5 Berechnungen | 22 |
| 2.4 Klinische Nachuntersuchung | 24 |
| 2.5 Statistische Methoden | 25 |
| <u>3</u> Ergebnisse | <u>26</u> |
| 3.1 Allgemeine Anmerkungen | 26 |
| 3.2 Status quo im Rahmen der letzten Nachuntersuchung | 27 |
| 3.2.1 Frühmortalität und -morbidity | 27 |
| 3.2.2 Spätmortalität und -morbidity | 30 |
| 3.2.3 Klinische Parameter | 35 |
| 3.2.4 Hämodynamische Parameter | 37 |
| 3.2.5 Funktion des Autografts im linksventrikulären Ausflusstrakt | 38 |
| 3.2.6 Funktion des Homografts im rechtsventrikulären Ausflusstrakt | 39 |
| 3.3 Parameter im zeitlichen Verlauf | 40 |
| 3.3.1 Funktion des Autografts im linksventrikulären Ausflusstrakt | 40 |
| 3.3.2 Linksventrikuläre Funktion | 44 |
| 3.3.3 Funktion des Homografts im rechtsventrikulären Ausflusstrakt | 50 |

| | Seite |
|----------|--|
| <u>4</u> | <u>Diskussion</u> <u>52</u> |
| 4.1 | Mortalität 52 |
| 4.2 | Morbidität 53 |
| 4.3 | Reoperationshäufigkeit 54 |
| 4.4 | Klinischer Status 55 |
| 4.5 | Funktion des pulmonalen Autografts 55 |
| 4.5.1 | Aortenklappeninsuffizienz 55 |
| 4.5.2 | Transvalvulärer Gradient 56 |
| 4.5.3 | Effektive Aortenklappenöffnungsfläche 56 |
| 4.6 | Entwicklung der linksventrikulären Masse und des linksventrikulären Diameters 57 |
| 4.7 | Funktion des pulmonalen Homografts 57 |
| 4.7.1 | Pulmonalklappeninsuffizienz 58 |
| 4.7.2 | Transvalvulärer Gradient 58 |
| 4.8 | Probleme und potenzielle Komplikationen 59 |
| 4.9 | Risikofaktoren 60 |
| 4.10 | Limitationen der vorliegenden Studie 61 |
| <u>5</u> | <u>Zusammenfassung</u> <u>63</u> |
| <u>6</u> | <u>Literaturverzeichnis</u> <u>64</u> |
| <u>7</u> | <u>Danksagung</u> <u>75</u> |
| <u>8</u> | <u>Lebenslauf</u> <u>76</u> |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite | |
|---------|---|----|
| Abb. 1 | Altersverteilung des Patientenkollektivs | 5 |
| Abb. 2 | Art des Aortenklappenvitiums | 7 |
| Abb. 3 | Morphologie der Aortenklappe | 9 |
| Abb. 4 | Prinzip der Ross-Operation | 13 |
| Abb. 5 | Operationstechnik: freistehender Aortenwurzelersatz | 14 |
| Abb. 6 | Operationstechnik: Wurzelinklusionstechnik | 15 |
| Abb. 7 | Operationstechnik: Subkoronartechnik | 15 |
| Abb. 8 | Verteilung der Patienten über die Länge des Follow-up | 26 |
| Abb. 9 | Überlebensrate | 31 |
| Abb. 10 | Autograftbezogene Reoperationen | 33 |
| Abb. 11 | Homograftbezogene Reoperationen | 34 |
| Abb. 12 | NYHA-Einteilung | 35 |
| Abb. 13 | Aortenklappeninsuffizienzen | 38 |
| Abb. 14 | Pulmonalklappeninsuffizienzen | 39 |
| Abb. 15 | Transvalvulärer Gradient über dem Autograft (Gesamtkollektiv) | 41 |
| Abb. 16 | Transvalvulärer Gradient über dem Autograft (AI) | 41 |
| Abb. 17 | Transvalvulärer Gradient über dem Autograft (AS) | 42 |
| Abb. 18 | Effektive Aortenklappenöffnungsfläche | 44 |
| Abb. 19 | Ejektionsfraktion | 45 |
| Abb. 20 | Schlagvolumen | 46 |
| Abb. 21 | Linksventrikuläre Masse | 47 |
| Abb. 22 | Linksventrikuläre Masse, dargestellt nach Morphologie der Aortenklappe | 48 |
| Abb. 23 | Linksventrikulärer Diameter | 49 |
| Abb. 24 | Systolischer linksventrikulärer Diameter | 49 |
| Abb. 25 | Diastolischer linksventrikulärer Diameter | 49 |
| Abb. 26 | Pulmonalklappeninsuffizienz | 51 |
| Abb. 27 | Transvalvulärer Gradient über der Pulmonalklappe | 51 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite | |
|---------|--|----|
| Tab. 1 | Indikationen und Kontraindikationen für die Ross-Operation | 4 |
| Tab. 2 | Demographische Daten | 6 |
| Tab. 3 | Vorausgegangene Eingriffe | 8 |
| Tab. 4 | Klinische Patientendaten | 10 |
| Tab. 5 | Parameter der Herzkatheter-Untersuchung | 12 |
| Tab. 6 | Operationscharakteristika | 17 |
| Tab. 7 | Charakteristika des pulmonalen Homografts | 19 |
| Tab. 8 | Ätiologie der frühpostoperativen Reexplorationen | 28 |
| Tab. 9 | Spätmortalität | 30 |
| Tab. 10 | Ross-assoziierte Klappen-Reoperationen | 33 |
| Tab. 11 | Medikamente | 36 |
| Tab. 12 | Maße der Aortenwurzel | 43 |
| Tab. 13 | Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, Herzindex | 46 |
| Tab. 14 | Hinterwand, Septum, linker Vorhof | 50 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------|---|
| Abb. | Abbildung |
| ACVB | Aortokoronarer Venenbypass |
| AI | Aortenklappeninsuffizienz |
| AK | Aortenklappe |
| AKE | Aortenklappenersatz |
| AÖF | Aortenklappenöffnungsfläche |
| AS | Aortenklappenstenose |
| BÄK | Bundesärztekammer |
| bzw. | Beziehungsweise |
| °C | Grad Celsius |
| CI | Cardiac Index (Herzindex) |
| CK | Creatinkinase |
| cm | Zentimeter |
| cm ² | Quadratcentimeter |
| d | Tag(e) |
| d.h. | Das heißt |
| ΔP | Druckgradient |
| D | Diastole |
| EF | Ejektionsfraktion |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| FS | Fractional shortening (Verkürzungsfraktion) |
| g | Gramm |
| h | Stunde(n) |
| HF | Herzfrequenz |
| HG | Homograft |
| HLA | Humanes Leukozyten-assoziiertes Antigen |
| HW | Endiastolische Hinterwanddicke |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| IABP | Intraaortale Ballonpumpe |
| IVS | Endiastolische Septumdicke |

| | |
|----------------|--|
| J | Jahr(e) |
| KG | Körpergröße |
| KL | Körperlänge |
| KOF | Körperoberfläche |
| l | Liter |
| LVEDD | Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter |
| LVESD | Linksventrikulärer endsystolischer Diameter |
| LVEDV | Linksventrikuläres endsystolisches Volumen |
| LVESV | Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen |
| LVM | Linksventrikuläre Masse |
| LVOT | Linksventrikulärer Ausflusstrakt |
| m | Männlich |
| m ² | Quadratmeter |
| min | Minute |
| ml | Milliliter |
| mm | Millimeter |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| MW | Mittelwert |
| n | Anzahl |
| NYHA | New York Heart Association |
| OP | Operation |
| S | Systole |
| s | Sekunden |
| SD | Standardabweichung |
| Std. | Stunden |
| SV | Schlagvolumen |
| Tab. | Tabelle |
| u.a. | Unter anderem |
| V | Flussgeschwindigkeit |
| VSD | Ventrikelseptumdefekt |
| w | Weiblich |
| z.T. | Zum Teil |

1. Einleitung

Der Ersatz einer erkrankten Aortenklappe zielt auf eine Verbesserung der Hämodynamik und damit der Leistungsfähigkeit, Lebenserwartung und Lebensqualität des Patienten.

Alle derzeit als Aortenklappenersatz (AKE) handelsüblichen mechanischen und biologischen Prothesen bergen die Risiken von Klappendegeneration, erneuten Eingriffen, thrombotischen und thrombembolischen Ereignissen, hämorrhagischen Komplikationen unter oraler Antikoagulantientherapie, hämodynamischen Unzulänglichkeiten, Klappeninfektion und Geräuschentwicklung. Nach Ersatz mit mechanischen Klappen besteht die Gefahr überwiegend in Blutungen, die auf die Applikation von Antikoagulantien zurückzuführen sind (38) sowie in der subjektiven Wahrnehmung der Klappengeräusche (5). Bei Bioprothesen steht – insbesondere bei jüngeren Patienten – das Risiko einer erneuten Operation aufgrund einer vorzeitigen Klappendegeneration mit resultierendem strukturellen Versagen im Vordergrund (1). Die Rate thrombembolischer Komplikationen ist nach Hammermeister et al. bei beiden Ersatzventilen ähnlich hoch (31).

Durch Lower et al. 1960 (40) und 1964 durch Pillsbury und Shumway (53) wurden die ersten tierexperimentellen Studien mit einem Transfer der autologen Pulmonalklappe in die Aorta ascendens respektive Aortenwurzel durchgeführt. 1967 nahm Donald Ross erstmals im klinischen Einsatz einen AKE durch eine patienteneigene Pulmonalklappe (Autograft) vor (58). Der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt wird bei dieser Prozedur in der Regel mit einem allogenen Homograft (Spenderklappe) rekonstruiert.

Die Befürchtungen, dass die Pulmonalklappe in Aortenposition dem Druck des systemischen Kreislaufs möglicherweise nicht auf Dauer standhalten würde, konnten widerlegt werden (30, 69).

Aufgrund der hohen technischen Komplexität einerseits und der raschen Entwicklung einfach zu implantierender Alternativen wie mechanischer Ersatzventile und Bioprothesen andererseits erfuhr das Verfahren erst Ende der achtziger bzw. Anfang der neunziger Jahre nach der Veröffentlichung erster Langzeitergebnisse von Matsuki et al. (43), Stelzer et al. (78), Ross et al. (60) sowie Kouchoukos et al. (37) umfangreichere Akzeptanz. 1993 wurde das internationale Ross-Register angelegt (47): Bis heute wurden weltweit fast 5600 Operationen von 260 Operateuren durchgeführt (46).

Die Vorteile dieses Verfahrens sind u.a. bedingt durch die Vergleichbarkeit der Pulmonalklappe mit der gesunden Aortenklappe hinsichtlich Morphologie, Hämodynamik, Biokompatibilität, Vitalität, Sterilität, Wachstumsfähigkeit, Geräuschlosigkeit, Antithrombogenität und Lebensdauer. Eine orale Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmer sind nicht notwendig (6, 12, 23, 32, 79). Eine niedrige Mortalitäts- und Morbiditätsrate sind dokumentiert (25, 49, 78).

Dieses Operationsverfahren eignet sich daher insbesondere für körperlich aktive, junge Menschen, Frauen mit Kinderwunsch, Sportler und Patienten, die eine Antikoagulation vermeiden wollen oder müssen (9, 68) und Kinder – aufgrund des Wachstumspotentials der körpereigenen Klappe (24, 37, 73, 76, 77).

Akzeptierte Indikationen und Kontraindikationen sind in Anlehnung an das internationale Ross-Register (www.rossregistry.com) und nach Sievers (71) in Tabelle 1 zusammengefasst.

Nachteile der Ross-Operation sind das geringe Risiko einer Dysfunktion des Homograftes (3, 9, 29, 44) – meist in Form eines über die Zeit zunehmenden Druckgradienten – und bei bestimmten Operationsverfahren einer Insuffizienz als Folge einer Dilatation des pulmonalen Autografts (17, 25, 50) sowie das durch die größere technische Komplexität möglicherweise erhöhte Operationsrisiko aufgrund der Korrektur einer univalvulären Herzerkrankung durch einen

bivalvulären Herzklappenersatz. Außerdem kann nur begrenzt auf kryokonservierte Spenderklappen und umfassend dokumentierte Langzeiterfahrungen von bis zu 20 Jahren zurückgegriffen werden (68).

Im Rahmen dieser Arbeit werden die klinischen und echokardiographischen Ergebnisse der Anwendung des pulmonalen Autografts in der Subkoronar- und Wurzelinklusionstechnik an fast 300 Patienten in 9 Jahren dargestellt.

Tabelle 1: Indikationen und Kontraindikationen für die Ross-Operation

Indikationen

Isoliertes Aortenklappenvitium
Endokarditis
Patienten mit Kontraindikationen für orale Antikoagulantien
Patientenalter 11 bis 50 Jahre
Aktive, sportlich ambitionierte Patienten
Frauen mit Kinderwunsch

Erweitertes Indikationsspektrum

Simultaner Mehrklappeneingriff
Zusatzeingriffe (z.B. limitierte Bypassoperation, Raffung der Aorta ascendens oder Aortenersatz, Maze-Operation)
Notfalleingriff
Reoperation nach Aortenklappenkorrektur oder -ersatz
Erweiterung der Altersgrenzen (Neugeborene bis 7. Lebensdekade)

Kontraindikationen:

Anatomische und strukturelle Defekte der Pulmonalklappe
Bindegewbserkrankungen (z.B. Marfan-Syndrom, Zystische Medianekrose (Erdheim-Gsell))
Koronare Mehrgefäßerkrankung
Stark eingeschränkte linksventrikuläre Funktion
Multiorganversagen
Reduzierter Allgemeinzustand
Starke Verkalkung im Bereich der Koronarostien
Aktive Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis

Relative Kontraindikationen

Blutgerinnungsstörungen: Von-Willebrand-Syndrom, Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), Osler-Weber-Rendu-Syndrom
Chronisch-entzündliche Erkrankungen: Sklerodermie, juvenile rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes
Arterieller Hypertonus

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Von Juni 1994 bis Juli 2003 wurde in der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, in einer konsekutiven Serie bei 296 Patienten mit einer Aortenklappenerkrankung eine Ross-Operation in der Subkoronar- oder der Wurzelinklusionstechnik durchgeführt.

Das mittlere Alter der 231 männlichen und 65 weiblichen Patienten (entsprechend einem Verhältnis von 3,6 zu 1) betrug zum Zeitpunkt der Operation $44,8 \pm 13,2$ Jahre (Spannweite von 15 bis 70 Jahre), siehe Abbildung 1. Die demographischen Daten können der Tabelle 2 entnommen werden.

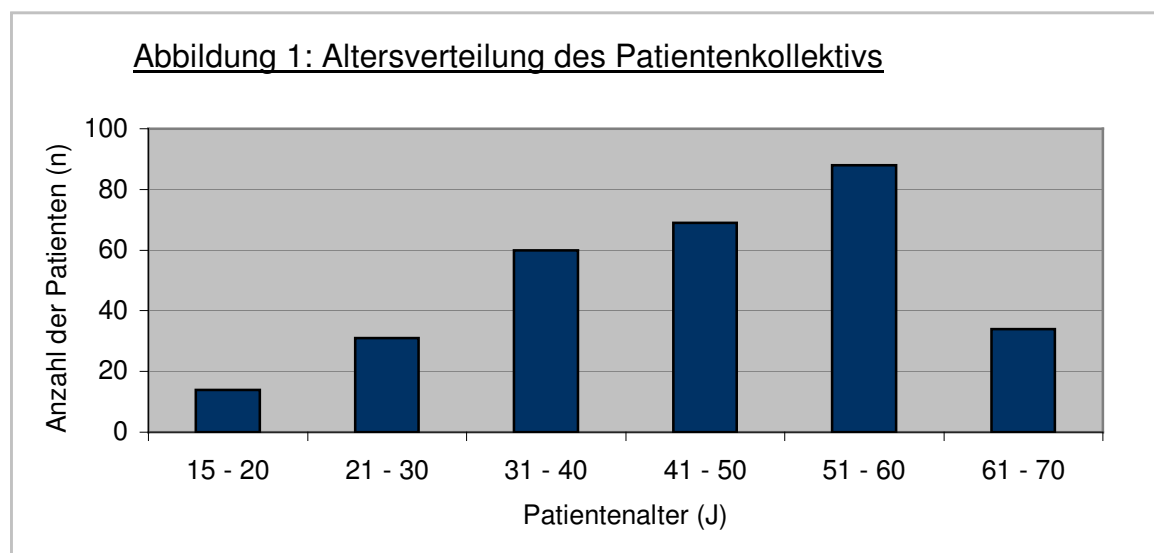
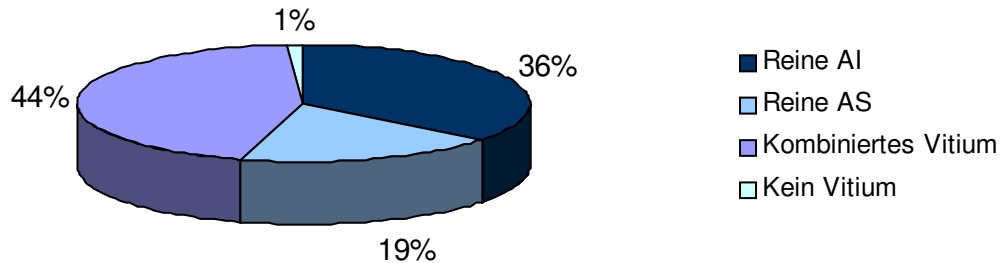


Tabelle 2: Demographische Daten

| | <u>MW ± SD</u> | <u>Spannweite</u> |
|------------------------------------|----------------|-------------------|
| Patientenanzahl (n): m/w | 231/65 | |
| Operationsalter (Jahre) | 44,8 ± 13,2 | 15 - 70 |
| Körperlänge (cm) | 174 ± 9 | 145 - 198 |
| Körpergewicht (kg) | 77 ± 14 | 46 - 122 |
| Körperoberfläche (m ²) | 1,9 ± 0,2 | 1,3 - 2,5 |
| Body-Mass-Index | 25,3 ± 3,8 | 17,8 - 37,3 |

Hämodynamisch imponierte bei 35,5 % der Patienten eine reine Aortenklappeninsuffizienz (n = 105), eine reine Aortenklappenstenose bei 18,9 % (n = 56) und bei 44,6 % ein kombiniertes Aortenklappenvitium (n = 132). In drei Fällen (= 1 %) konnte bei akuter Endokarditis bzw. Prothesendysfunktion kein Vitium dargestellt werden (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Art des Aortenklappenvitiums

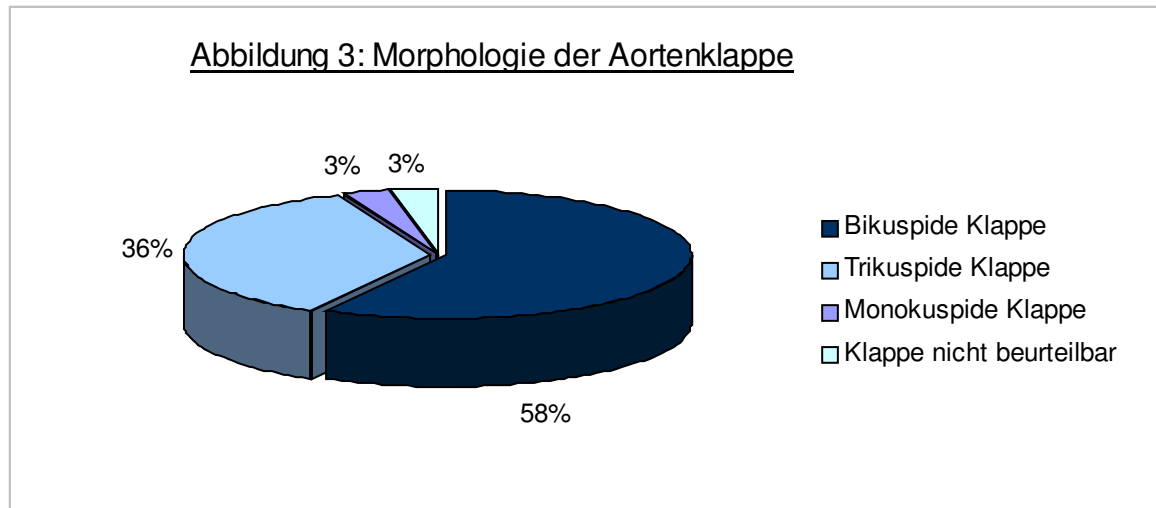
Eine floride Endokarditis wurde bei 20 Patienten (= 7,6 %), ein postendokarditischer Zustand bei 105 (= 39,8 %) Patienten diagnostiziert. Diejenigen mit akuter Endokarditis wurden einer dringenden Operation unterzogen, bei den übrigen wurde ein Elektiveingriff vorgenommen.

27 Patienten (= 9,1 %) hatten sich bereits vorher einem Eingriff an der Aortenklappe unterziehen müssen (Tabelle 3). Zwei dieser Patienten (= 0,7 %) hatten in einer Sitzung einen Doppeleingriff erhalten, bei einem Patienten (= 0,3 %) waren bereits drei Voroperationen durchgeführt worden.

Tabelle 3: Vorausgegangene Eingriffe (n = 30)

| <u>Art des Eingriffes</u> | <u>Patienten (n)</u> |
|--|----------------------|
| Aortenklappenersatz | |
| Mechanische Klappe | 2 |
| Bioprothese | 4 |
| Aortenklappenkommissurotomie | 9 |
| Aortenklappen-Ballonvalvuloplastie | 6 |
| Aortenisthmusstenosen-Eingriff | 3 |
| Aortenklappenrekonstruktion | 3 |
| Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli | 1 |
| Ventrikelseptumdefekt-Verschluss | 1 |

Bei 172 Patienten (= 58,1 %) fand sich während der Operation eine bikuspid angelegte Aortenklappe, eine trikuspide bei 106 Patienten und bei 9 Patienten eine monokuspidale Klappe. Bei 9 Patienten war die Klappe intraoperativ nicht ausreichend beurteilbar (Abbildung 3).



Eine ausführliche Erfassung der klinischen Daten, der Komorbiditäten sowie der präoperativ eingenommenen Medikamente fand anhand der anamnestisch erhobenen Daten, vorliegender Arztbriefe über präoperative stationäre Aufenthalte und ambulant durchgeführte Diagnostik und Therapien statt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Klinische Patientendaten

| | <u>n</u> | <u>%</u> |
|----------------------------------|----------|----------|
| Klinischer Schweregrad (n = 294) | | |
| NYHA I | 87 | 29,6 |
| NYHA II | 140 | 47,6 |
| NYHA III | 64 | 21,8 |
| NYHA IV | 3 | 1,0 |
| Blutgruppe (n = 296) | | |
| A | 152 | 51,3 |
| B | 31 | 10,5 |
| AB | 26 | 8,8 |
| 0 | 87 | 29,4 |
| Komorbiditäten | | |
| Arterieller Hypertonus | 97 | 33,2 |
| Hyperlipidämie | 59 | 20,3 |
| Hyperurikämie | 18 | 6,2 |
| Diabetes mellitus | 14 | 4,8 |
| Ulkusanamnese | 34 | 11,6 |
| Nikotinabusus | 80 | 27,7 |
| Medikamente | | |
| Antihypertensiva | | |
| β-Blocker | 44 | 15,2 |
| ACE-Hemmer | 96 | 33,1 |
| Diuretika | 84 | 29,0 |
| Kalziumantagonisten | 28 | 10,0 |
| AT2-Antagonisten | 7 | 2,4 |
| Digitalis | 84 | 29,0 |
| Nitrate | 18 | 6,1 |
| Lipidsenker | | |
| CSE-Hemmer | 27 | 9,3 |
| Fibrate | 9 | 3,1 |
| Urikosurika | 13 | 4,4 |
| Antidiabetika | 8 | 2,8 |
| Magenpräparate | 17 | 5,8 |
| Schilddrüsenpräparate | 11 | 4,0 |
| Kumarine | 7 | 2,4 |
| Heparinoide | 18 | 6,1 |
| Thrombozytenaggregationshemmer | 20 | 6,9 |
| Antibiotika | 21 | 7,1 |

Der klinische Schweregrad der Erkrankung wurde gemäß der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) (14) bestimmt:

Grad I: Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit

Grad II: Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung

Grad III: Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung

Grad IV: Beschwerden in Ruhe

Es ergab sich folgende Verteilung: NYHA I 29,5 % (n = 87), NYHA II 47,6 % (n = 140), NYHA III 21,7 % (n = 64), NYHA IV 1,0 % (n = 3).

Ebenfalls Bestandteil der präoperativen Diagnostik war – sofern keine Kontraindikationen bestanden – die Links-/Rechts-Herzkatheteruntersuchung mit Lävokardiographie und Koronarangiogramm. Letzteres wurde insbesondere unter dem Aspekt des Abgangs des gefährdeten ersten Septalastes der linksanterioren Koronararterie sowie zum Ausschluss von Koronararterienanomalien durchgeführt. Anhand des Herzkatheterbefundes wurde das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie verifiziert. Diese fand sich bei 103 Patienten (= 34,8 %) mit einem mittleren Pulmonalarteriendruck von über 19 mmHg oder einem enddiastolischen Wert über 12 bzw. einem systolischen über 30 mmHg. Die den Befunden der – z.T. auswärtig – durchgeführten Herzkatheter-Untersuchungen entnommenen Details sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Das routinemäßig geschriebene Elektrokardiogramm zeigte präoperativ bei allen Patienten einen Sinusrhythmus. Ein Patient trug bereits zu dem Zeitpunkt einen wegen eines AV-Blocks dritten Grades implantierten Schrittmacher.

Die Nierenretentionswerte waren sowohl prä- als auch postoperativ größtenteils normwertig: Kreatinin präoperativ $81,8 \pm 17,7$ (Spannweite 41 – 150) und postoperativ $81,2 \pm 21,0$ (Spannweite 44 – 184) $\mu\text{mol/l}$.

Tabelle 5: Parameter der Herzkatheter-Untersuchung (n = 277)

| | <u>MW ± SD</u> | |
|--------------------------------------|----------------|----------|
| EF (n = 166) | 66,6 ± 12,9 | |
| Pulmonale Druckverhältnisse | | |
| Systolisch (n = 180) | 32,6 ± 11,2 | |
| Diastolisch (n = 178) | 12,6 ± 6,1 | |
| Mitteldruck (n = 167) | 19,9 ± 7,8 | |
| AS | | |
| Maximaler Druckgradient (n = 159) | 66,4 ± 32,7 | |
| Mittlerer Druckgradient (n = 100) | 53,3 ± 28,6 | |
| | <u>n</u> | <u>%</u> |
| AI (n = 235) | | |
| Grad 0 | 37 | 15,7 |
| Grad I | 27 | 11,5 |
| Grad II | 47 | 20,0 |
| Grad III | 114 | 48,5 |
| Grad IV | 10 | 4,3 |
| Art des Vitiums (n = 255) | | |
| Reine Aortenklappenstenose (AS) | 46 | 18,0 |
| Reine Aortenklappeninsuffizienz (AI) | 78 | 30,6 |
| Kombiniertes Vitium (balanciert) | 29 | 11,4 |
| Kombiniertes Vitium (AS führend) | 57 | 22,4 |
| Kombiniertes Vitium (AI führend) | 44 | 17,3 |
| Prothesendysfunktion | 1 | 0,4 |
| Koronarsklerose (n = 292) | 13 | 4,5 |

Das n hinter den Parametern gibt die Zahl der vorhandenen Befunde an.

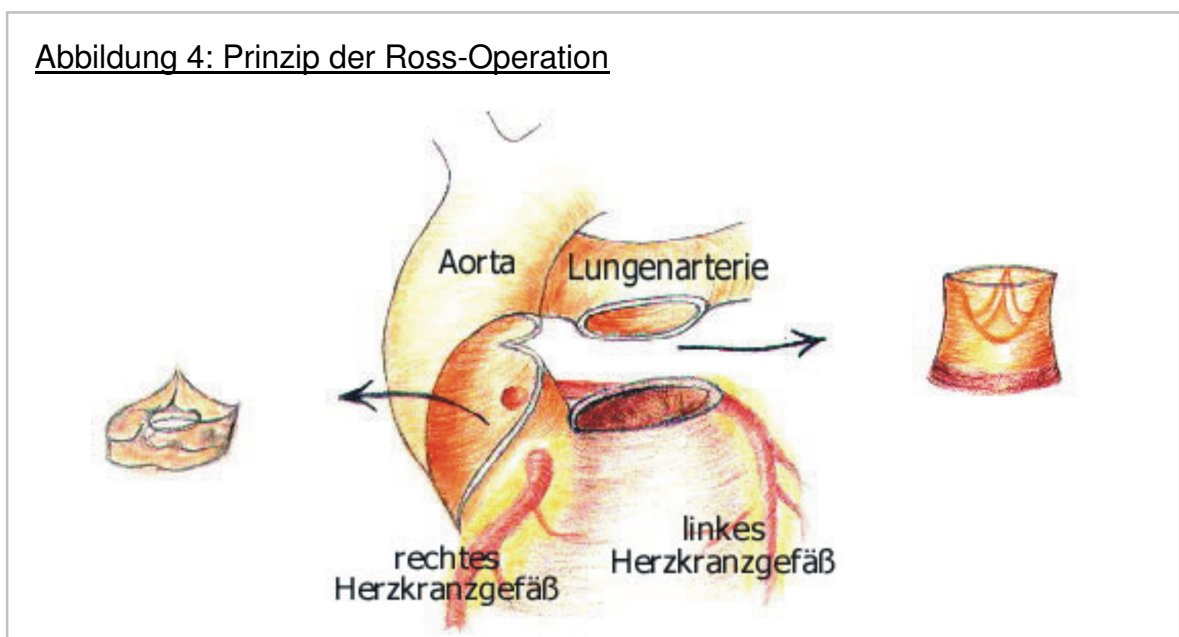
2.2 Operationstechnik

Operiert wurde im künstlichen Kreislaufstillstand in moderater systemischer Perfusionshypothermie von 26 bis 30 °C (nasopharyngeal) unter Einsatz des Membranoxygenators (Hollow Fiber Oxygenator; Spiral Gold, Baxter, Puerto Rico). In den ersten fünf Jahren fand zur Myokardprotektion die antegrade Applikation kalter kristalloider Kardioplegielösung, seither kalter Blutkardioplegie statt (Details sind aus Tabelle 8 ersichtlich).

Bis auf einen Eingriff wurden alle Operationen von einem einzigen Chirurgen vorgenommen.

Eine ausführliche Darstellung der chirurgischen Technik findet sich andernorts (59). Abbildung 4 gibt eine Illustration des prinzipiellen Vorgehens wieder. Nach Zugang über eine mediane Sternotomie wird zunächst die erkrankte Aortenklappe exzidiert. Anschließend wird die patienteneigene Pulmonalklappe inspiziert. Bei Verwendungsfähigkeit, d.h. bei normaler Morphologie, wird sie als Ersatz für die Aortenklappe implantiert. Währenddessen wird der in flüssigem Stickstoff kryokonservierte Homograft aufgetaut und anschließend während der Wiedererwärmungsphase in Pulmonalposition implantiert.

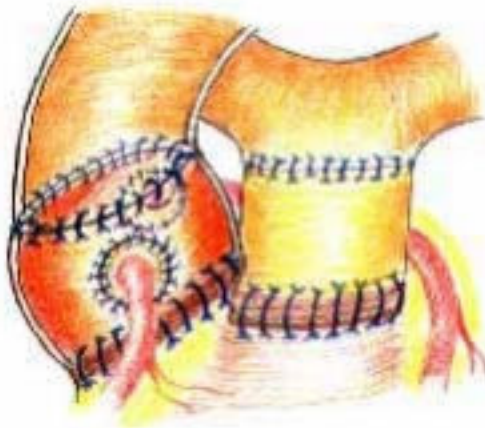
Abbildung 4: Prinzip der Ross-Operation



Für die Implantation der autologen Pulmonalklappe in Aortenposition kommen drei verschiedene Techniken zur Anwendung. Hierzu eine kurze Übersicht:

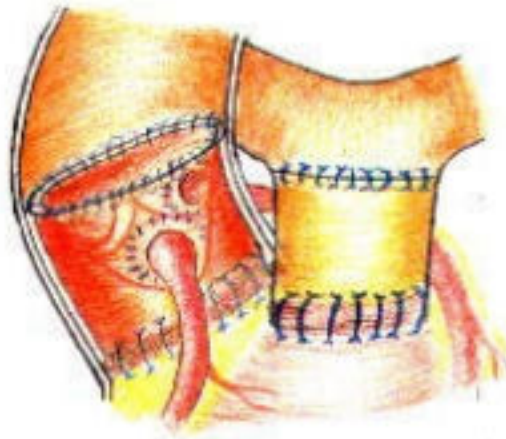
Im Rahmen des freistehenden Aortenwurzelsatzes (Abbildung 5) wird die gesamte Pulmonalklappe inklusive Wandanteilen als freie Wurzel verwendet mit Reimplantation der Koronararterien in die Neoaortenwurzel. Als Vorteil gilt die relativ einfache Technik ohne wesentliches operationsbedingtes Verziehen der Geometrie. Da jedoch die Neoaortenwurzel dem Systemdruck ausgesetzt wird, besteht in Einzelfällen das Risiko der übermäßigen Erweiterung mit resultierender Klappendysfunktion und eventueller Reoperation.

Abbildung 5: Freistehender Aortenwurzelsatz



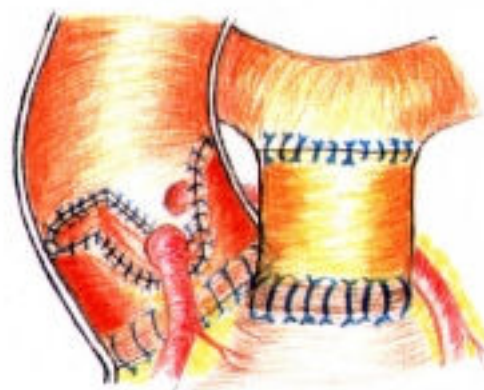
Bei der Wurzelinklusionstechnik (Abbildung 6) wird die gesamte Pulmonalklappenwurzel mit Wandanteilen in die Aortenwurzel des Patienten eingefügt. Vorteilhaft hierbei ist, dass aufgrund des Erhalts der Geometrie keine Erweiterung der neugeschaffenen Aortenwurzel zu befürchten ist. Nachteilig ist die aufwendigere Operationstechnik.

Abbildung 6: Wurzelinklusionstechnik



Im Rahmen der Subkoronartechnik (Abbildung 7) wird das Pulmonalwandgewebe weitestgehend entfernt und die körpereigene Pulmonalklappenwurzel in die Wurzel der eigenen Aortenklappe implantiert. Die Nähte liegen unterhalb der Koronarostien. Vorteil dieses Vorgehens ist, dass hierdurch das Risiko einer späteren aneurysmatischen Erweiterung der Neoaortenwurzel auf ein Minimum reduziert werden kann (17, 64). Als Nachteil wird die kompliziertere Operationstechnik angesehen.

Abbildung 7: Subkoronartechnik



Um das Risiko der Wurzeldilatation zu umgehen, wurden bei dem hier vorgestellten Patientenkollektiv die von Donald Ross (58) ursprünglich beschriebene Subkoronar- (n = 279; 94,3 %) sowie die Wurzelinklusionstechnik angewandt (n = 17; 5,7 %). In einer früheren Serie wurde auch der totale Wurzelersatz durchgeführt.

Bei insgesamt 114 Patienten (n = 38,5 %) wurden Begleiteingriffe durchgeführt: Aufgrund eines Aorta-ascendens-Aneurysmas wurde bei 78 Patienten eine Aorta-ascendens-Rekonstruktion (n = 23), ein -ersatz (n = 19) oder eine Davidannuloplastie (n = 36) durchgeführt. Eine koronare 1-Gefäßerkrankung wurde in acht Fällen, in einem Fall eine 2-Gefäßerkrankung Bypass-versorgt. Eine Mitralklappenrekonstruktion wurde bei zehn Patienten, die einer Trikuspidalklappe in einem Fall vorgenommen. Bei einer Patientin wurde der VSD-Flicken erneuert. Nach umfangreicher Entfernung des Muskelgewebes des pulmonalen Homografts wurde bei 41 Patienten ein autologer Perikardstreifen angenäht.

Intra- bzw. perioperativ erhielten 78 Patienten (= 26,5 %) Bluttransfusionen bzw. Blutprodukte.

Postoperativ wurden die Patienten für $15,3 \pm 29,0$ Stunden nachbeatmet und für 1,7 Tage (SD 2,2 Tage, Spannweite von 1 bis 20 Tagen) intensivmedizinisch betreut. 73 % der Patienten wurden nach einem Tag auf die Intermediate-Care-Einheit verlegt. Nach drei Tagen auf der Intensivstation wurden 93 % der Patienten auf dieser Station weiterbetreut.

Auf eine standardmäßige Medikation mit Antikoagulantien wurde verzichtet. Unter simultanem Magenschutz wurde in jüngerer Zeit postoperativ für drei Monate die Kombination eines Thrombozytenaggregationshemmers mit einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum appliziert.

Die Operationscharakteristika sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Die Spenderklappen wurden individuell für jeden Patienten von Homograftbanken in Deutschland, Europa und Amerika bezogen. Die Größe der Klappe wurde Körperoberflächen-adaptiert ausgewählt mit dem Bemühen, keine Klappe zu implantieren, die kleiner als 25 mm war.

Ein spezielles Matching bezüglich der Blutgruppentypisierung fand nicht statt. Verwendet wurden 271 herkömmliche pulmonale Homografts (= 91,6 %), 23 SynerGrafts® (= 7,8 %), ein aortaler Homograft sowie ein porciner Xenograft (je = 0,3 %).

Das Spenderalter reichte von 10 bis 64 Jahren. Der Mittelwert lag bei 46,7 Jahren, die Standardabweichung betrug 10,4 Jahre.

Weitere Informationen über die pulmonalen Homografts sind in Tabelle 7 zusammengetragen.

Tabelle 7: Charakteristika des pulmonalen Allografts

| | <u>n</u> | <u>MW ± SD</u> |
|------------------------------|----------|----------------|
| Durchmesser (n = 276) | | 25,5 ± 1,6 |
| 22 | 5 | |
| 23 | 13 | |
| 24 | 28 | |
| 25 | 125 | |
| 26 | 54 | |
| 27 | 23 | |
| 28 | 14 | |
| 29 | 2 | |
| 30 | 11 | |
| 31 | 1 | |
| Z-Wert (n = 280) | | 0,1 ± 1,4 |
| HG-Länge (n = 268) | | 37,9 ± 9,9 |
| HG-Herkunft (n = 279) | | |
| Cryolife, Inc., Marietta, GA | 140 | |
| BIS Bad Oeynhausen | 6 | |
| BIS Barcelona | 13 | |
| BIS Berlin | 29 | |
| BIS Rotterdam | 83 | |
| Oxford | 5 | |
| BIS Stockholm | 2 | |
| BIS NN | 1 | |
| | <u>n</u> | <u>%</u> |
| Spender-Alter (n = 201) | | |
| bis 10 | 1 | 0,5 |
| 11 - 20 | 4 | 2,0 |
| 21 - 30 | 14 | 7,0 |
| 31 - 40 | 23 | 11,4 |
| 41 - 50 | 65 | 32,3 |
| 51 - 60 | 89 | 44,3 |
| 61 - 70 | 5 | 2,5 |

2.3 Echokardiographische Techniken

Farbdopplerechokardiographisch (zweidimensional, M-Mode, Farb-, PW- und CW-Doppler) wurden die Patienten routinemäßig prä- und postoperativ sowie im Rahmen einer jährlichen klinischen Nachuntersuchung untersucht.

Die vollständige Untersuchung erfolgte typischerweise in linkslateraler Lagerung transthorakal mit dem 2,5-MHz bzw. S4-Schallkopf des Phased-Array-Echokardiographiesystems Sonos 2500 bzw. 5500 (Philips/Hewlett-Packard, Andover, Massachusetts, USA). Die Messungen wurden analog den Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie – American Society of Echocardiography, ASE (85) – vorgenommen und vollständig Video-dokumentiert. Parallel wurde ein einfach abgeleitetes Elektrokardiogramm registriert und eine Messung des arteriellen Blutdrucks vorgenommen.

2.3.1 Zweidimensionale Echokardiographie

Dargestellt wurden linker und rechter Vorhof und Kammer, Aorten-, Mitral-, Pulmonal- und Trikuspidalklappe, Aortenwurzel und Aorta ascendens in den Standardschnittebenen (parasternale lange und kurze Achse, apikaler 2-, 3-, 4- und 5-Kammerblick, subkostale sowie suprasternale Anlotung zur Darstellung des Aortenbogens). Besondere Beachtung erfuhr hierbei die morphologische Darstellung der Aortenklappe sowie der Aorta ascendens. In der parasternalen langen Achse erfolgten Messungen der Durchmesser von linksventrikulärem Ausflusstrakt (LVOT) zum Zeitpunkt der maximalen systolischen Öffnung der Aortenklappe, der Aortenwurzel auf der Ebene von Annulus, Sinus Valsalvae und sinutubulärem Übergang in Systole und Diastole sowie der Aorta ascendens etwa 1 cm oberhalb des sinutubulären Übergangs. Die Messung der linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumina erfolgte im apikalen 4-Kammerblick. Die Systole wurde definiert als Beginn des QRS-Komplexes in der parallel aufgezeichneten EKG-Ableitung, die diastolische Messung erfolgte zum Zeitpunkt der minimal darstellbaren linksventrikulären Größe.

2.3.2 M-Mode-Echokardiographie

Im parasternalen Längs- und Querschnitt bei einer Aufzeichnungsgeschwindigkeit von 100 mm/s und jeweils maximaler Vergrößerung erfolgte im M-Mode die Messung der Ausmaße von linkem Vorhof, enddiastolischer Dicke von Septum und linksventrikulärer Hinterwand sowie diastolischem und systolischem Durchmesser des linken Ventrikels auf Höhe des Übergangs der Mitralklappensegel in die Sehnenfäden nach der „leading-edge“-Methode (85).

2.3.3 Continuous-Wave- (CW-) und Pulsed-Wave- (PW-)Doppler-Echokardiographie

Die Flussgeschwindigkeiten über die Aortenklappe wurden im apikalen 5-Kammerblick mittels CW-Doppler ermittelt. Mit dem 0,5 bis 1 cm unterhalb der Aortenklappe platzierten PW-Doppler erfolgte die Messung der Flussgeschwindigkeiten im LVOT. Die Aufzeichnungen erfolgten mit einer Aufzeichnungsgeschwindigkeit von 100 mm/s, die Geschwindigkeitsskala wurde jeweils so eingestellt, dass die Flusskurven für eine exakte Messung möglichst groß dargestellt wurden. In der Ruheuntersuchung wurden die Werte aus mindestens fünf Flusskurven gemittelt. Weiterhin wurde zur Abschätzung des Schweregrades einer AI der CW-Doppler zur Darstellung des maximalen Refluxsignals über die Aortenklappe und der PW-Doppler zum Mapping des Refluxsignals im LVOT sowie im linken Ventrikel verwendet.

2.3.4 Farbdoppler-Echokardiographie

In allen Standardschnittebenen wurde mittels Farbdoppler das Vorhandensein von und gegebenenfalls das Ausmaß des Rückflusses über den Klappen dargestellt. Die Einteilung des Schweregrades einer Aortenklappeninsuffizienz erfolgte unter Berücksichtigung aller Standardschnittebenen und des CW-Dopplersignals analog den Empfehlungen der ASE (85).

2.3.5 Berechnungen

Verschiedene Parameter wurden bereits im Laufe der Untersuchung durch das Programm des Untersuchungssystems berechnet. Zu den einzelnen Aspekten waren softwareseitig dazu folgende Formeln hinterlegt:

1. Körperoberfläche (KOF) nach Du Bois (21):

$$\text{KOF}[\text{m}^2] = \sqrt{\text{Grösse}[\text{cm}] \times \text{Gewicht}[\text{kg}]} \times 0,01672$$

2. Ejektionsfraktion (EF) nach monoplaner Volumenbestimmung:

$$\text{EF}[\%] = \frac{\text{LVEDV} - \text{LVESV}}{\text{LVEDV}} \times 100$$

wobei LVEDV das enddiastolische, LVESV das endsystolische linksventrikuläre Volumen in ml bezeichnen (Bestimmung im apikalen 4-Kammerblick).

3. Verkürzungsfraktion (fractional shortening, FS):

$$\text{FS}[\%] = \frac{(\text{LVEDD} - \text{LVESD})}{\text{LVEDD}} \times 100$$

wobei LVEDD für den enddiastolischen, LVESD für den endsystolischen linksventrikulären Innendurchmesser stehen.

4. Schlagvolumen (SV):

$$SV [ml] = LVEDV - LVESV$$

5. Herzzeitvolumen (HZV):

$$HZV [l/min] = \frac{HF \times SV}{1000}$$

wobei HF die Herzfrequenz bezeichnet.

6. maximaler und mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe (AK ΔP):

$$AK \Delta P = 4 V^2 \text{ (modifizierte Bernoulli-Gleichung)}$$

wobei ΔP dem maximalen/mittleren Druckgradienten [mmHg] und V der maximalen/mittleren Flussgeschwindigkeit [m/s] entsprechen.

7. Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF):

$$AÖF [cm^2] = \frac{(A1 \times V1)}{V2}$$

wobei A1 die Querschnittsfläche des linksventrikulären Ausflustrakts (LVOT) in cm², V1 die mittlere Flussgeschwindigkeit im LVOT und V2 die mittlere Flussgeschwindigkeit [m/s] über die Aortenklappe bezeichnen.

Weitere Daten wurden im Rahmen dieser Arbeit auf dem Hintergrund der erfassten Parameter statistisch ausgewertet:

1. Linksventrikuläre Masse (LVM) nach Devereux (19):

$$LVM [g] = 0,8 \times \{1,04 \times [LVEDD + IVS + HW]^3 - LVEDD^3\} + 0,6$$

wobei IVS die enddiastolische Septumdicke und HW die enddiastolische Hinterwanddicke bezeichnen.

2. Herzindex (Cardiac Index; CI):

$$CI [l/min/m^2] = \frac{HZV}{KOF}$$

3. Z-Wert für den Homograft-Diameter:

$$Z\text{-Wert} = \frac{\text{Durchmesser des HG} - \text{Normwert}}{\text{Standardabweichung der Normwertetabelle}}$$

wobei HG für den Homograft steht und für die Normwerte Angaben der Firma Cryolife, Inc. zu Grunde gelegt wurden. Diese wurden erhoben anhand von fast 7000 Spenderklappen.

4. Body-mass-Index (BMI) (28)

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Körpergewicht}}{(\text{Körperlänge} \times \text{Körperlänge})}$$

2.4 Klinische Nachuntersuchung

Das Protokoll der klinischen Nachuntersuchung beinhaltete eine ausführliche Anamnese, eine Erhebung der Kreislaufparameter sowie eine Farbdopplerechokardiographie (zweidimensional, M-Mode, Farb-, PW- und CW-Doppler). Die Patienten wurden routinemäßig prä- und postoperativ (d.h. vor Entlassung) und anschließend in jährlichen Intervallen untersucht. Darüber hinaus wurden seit Anfang des Jahres 2002 zunächst auch 6-Monats- und seit Anfang 2003 zusätzlich 1- und 3-Monats-Nachuntersuchungen durchgeführt – aufgrund der räumlichen Entfernung waren letztere jedoch nicht allen Patienten möglich.

Die Daten der Nachuntersuchungen wurden zu einem geringen Teil auch durch persönlichen Kontakt mit dem zuweisenden Kardiologen oder Hausarzt erhoben.

2.5 Statistische Methoden

Die angegebenen Werte bei kategorialen Daten entsprechen absoluten Häufigkeiten, bei kontinuierlichen Parametern relativen Häufigkeiten bzw. Mittelwerten \pm Standardabweichungen und Spannweiten. Als frühpostoperative Phase sind gemäß den Empfehlungen der American Association for Thoracic Surgery sowie der Society of Thoracic Surgeons (22) die ersten 30 postoperativen Tage definiert. Spätere Ereignisse beziehen sich auf die nachfolgende Zeit. Frühe Ereignisse sind in Prozent, späte in Prozent/Jahr angegeben und/oder als linearisierte Raten in Prozent pro Patientenjahr dargestellt (Anzahl der Ereignisse bezogen auf die kumulative Nachbeobachtungszeit).

Die Daten wurden verwaltet in einer objektorientierten, relationalen Datenbank in Microsoft Access 2000 (Microsoft Corporation, Inc. Redmond, WA, USA)

Für die statistischen Auswertungen wurde das Software-Programm SAS 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina 27513, USA) genutzt. Die Analyse der Überlebensraten und aktuariellen Schätzungen wurde mit der Kaplan Meier-Methode durchgeführt (35). Diese findet sich in der LIFETEST Prozedur der SAS-Software.

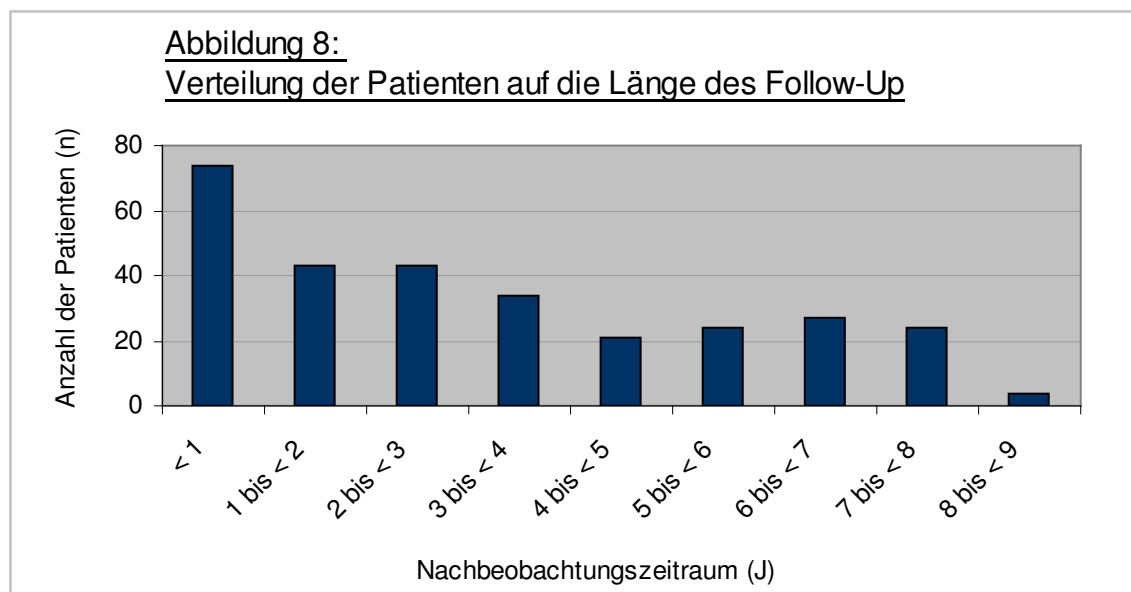
Zur Berechnung der Signifikanzen verschiedener Parameter wurde der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen angewendet. Ein Wert von $p < 0,05$ wurde als signifikant betrachtet.

Für die Grafiken nach Kaplan Meier wurde STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK 74104; USA) eingesetzt. Die übrigen graphischen Darstellungen wurden mit Microsoft Office/Excel 2000 erarbeitet (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Anmerkungen

Die kumulative Nachbeobachtungszeit betrug 942,3 Jahre. Für die letzten klinisch-echokardiographischen Nachuntersuchungen betrug der mittlere Nachuntersuchungszeitraum $3,2 \pm 2,5$ Jahre – entsprechend $38,6 \pm 29,5$ Monate (Minimum 0,1; Maximum 105,7). Innerhalb der letzten zwölf Monate vor Beendigung dieser Studie wurden 275 Patienten nachuntersucht (= 93,5 %). Wie viele Patienten bereits wie lange im Rahmen der regelmäßigen Nachuntersuchungen gesehen wurden, ergibt sich aus Abbildung 8 .



Zwei Patienten konnten aufgrund der Rückkehr in ihr Heimatland nicht in die regelmäßigen Nachuntersuchungen einbezogen werden.

Es standen 252 prä- und 267 postoperative Echokardiographiebefunde zur Verfügung.

Es wurden zwei unterschiedliche Betrachtungsweisen vorgenommen: Zum einen wird das Gesamtergebnis mit bis zu neunjähriger Nachbeobachtungszeit präsentiert. Hierzu wurde von 293 Patienten der jeweils letzte Untersuchungsbefund ausgewertet. Zum anderen fand eine Analyse der Befunde der 1- bzw. 2-Jahres-Nachuntersuchungen statt. Die Anzahl dieser Befunde lag bei 165 respektive 161.

3.2 Status quo im Rahmen der letzten Nachuntersuchung

3.2.1 Frühmortalität und -morbidity

Die 30-Tage-Mortalität nach Edmunds (22) betrug 0,68 % (n = 2).

Eine 42-jährige Patientin, die wegen einer Aortenklappenstenose dritten Grades operiert worden war, verstarb am 19. postoperativen Tag. Nach anfänglich komplikationsfreiem postoperativem Verlauf wurde die Patientin wegen Kammerflimmerns reanimationspflichtig. Trotz Anlage einer intraaortalen Ballonpumpe blieb die Patientin bei einer rechtsführenden globalen Myokardinsuffizienz im fortwährenden Low-Output. Trotz nachfolgender Implantation eines extrakorporalen Membranoxygenators entwickelte sich aufgrund der Myokardinsuffizienz ein Multiorganversagen. Die Patientin verstarb schließlich im katecholaminrefraktären kardiogenen Schock.

Ein weiterer Patient (45 Jahre), der aufgrund einer akuten, durch betahämolyisierende Streptokokken verursachten Aortenklappenendokarditis operiert worden war, verstarb nach zwar komplizierter Operation aber bis dahin unauffälligem postoperativem Verlauf am siebenten postoperativen Tag, am Vorabend der Entlassung. Er war aus vollem Wohlbefinden heraus in kürzester Zeit reanimationspflichtig geworden. Die sofortige Rethorakotomie zeigte eine thrombotische Verlegung des linken Koronarostiums. Die histologische Aufarbeitung ergab einen frischen Thrombus bzw. Thrombembolus mit erhöhten

Anteilen von Granulozyten, hinweisend auf eine infektiöse Komponente. Es ergab sich kein Hinweis auf eine Naht-dehiszenz oder eine Aortendissektion. Als Todesursache ist somit ein Myokardinfarkt anzugeben.

Bei zwei Patienten wurde der pulmonale Autograft aufgrund einer technisch bedingten Fehlfunktion bereits intraoperativ respektive am zweiten postoperativen Tag durch eine mechanische Prothese ersetzt.

Insgesamt wurden während der ersten 30 postoperativen Tage 25 Patienten 29 Reexplorationen unterzogen. Einzelheiten sind aus Tabelle 8 ersichtlich.

Tabelle 8: Ätiologie der frühpostoperativen Reexplorationen

| | <u>n</u> | <u>%</u> |
|---|----------|----------|
| Rethorakotomie bei Blutung/Hämatom | 12 | 4,1 |
| Low Cardiac Output: Implantation einer IABP | 3 | 1,0 |
| Perikarderguß: - subxiphoidale Entlastung | 7 | 2,4 |
| - Entlastung per Rethorakotomie | 2 | 0,7 |
| Prothesendysfunktion | 2 | 0,7 |
| Beinrevision bei Blutung | 1 | 0,3 |
| Spülthorax bei Infektion | 1 | 0,3 |
| Implantation eines extrakorporalen Membranoxygenators | 1 | 0,3 |

In einem Fall trat eine Nachblutung auf, die als Maschinenreaktion gewertet wurde und keine Intervention erforderte. Zu einer gastrointestinalen Blutung kam es frühpostoperativ bei einem Patienten.

Die Rate an neurologischen Frühereignissen betrug 3 % (n = 9), wobei bei vier Patienten simultan ein tachykardes Vorhofflimmern auftrat. Bei sieben dieser Patienten kam es zu einer Restitutio ad integrum, bei zweien allerdings blieben im Verlauf diskrete Residuen bestehen: Ein Patient mit stattgehabtem Mediateilinfarkt beklagte, dass sein Kurzzeitgedächtnis und die Feinmotorik der linken Hand reduziert seien. Bei einem anderen imponierte – nach postoperativem Verdacht auf einen Hirnstamminfarkt – eine geringfügige Sehstörung.

Eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern trat frühpostoperativ bei insgesamt 30 Patienten auf. Diese konnte bei allen bis auf einen Patienten entweder medikamentös oder durch elektrische Kardioversion noch während des stationären Aufenthaltes in einen Sinusrhythmus überführt werden.

Wegen eines AV-Blocks dritten Grades bzw. Bradykardie musste bei fünf Patienten (= 1,7 %) ein Schrittmacher implantiert werden. Außerdem erhielt ein bereits mit Schrittmacher aufgenommenener Patient aufgrund einer Infektion der Kabel ein neues Implantat. Über oben genannte hinausgehende neu aufgetretene EKG-Veränderungen und Erhöhungen der Creatinkinase (CK/CK-MB) fanden sich bei neun Patienten (= 3 %).

Bei einem Patienten wurde ein neu entstandenes Dekubitalgeschwür dokumentiert.

Temperaturerhöhungen und eine Leukozytose fanden sich postoperativ bei insgesamt 32 Patienten, z.T. war eine Antibiose erforderlich (n = 15). In 3,4 % der Fälle (= 10 Patienten) wurde trotz entsprechender Medikation eine hypertensive Phase erfasst.

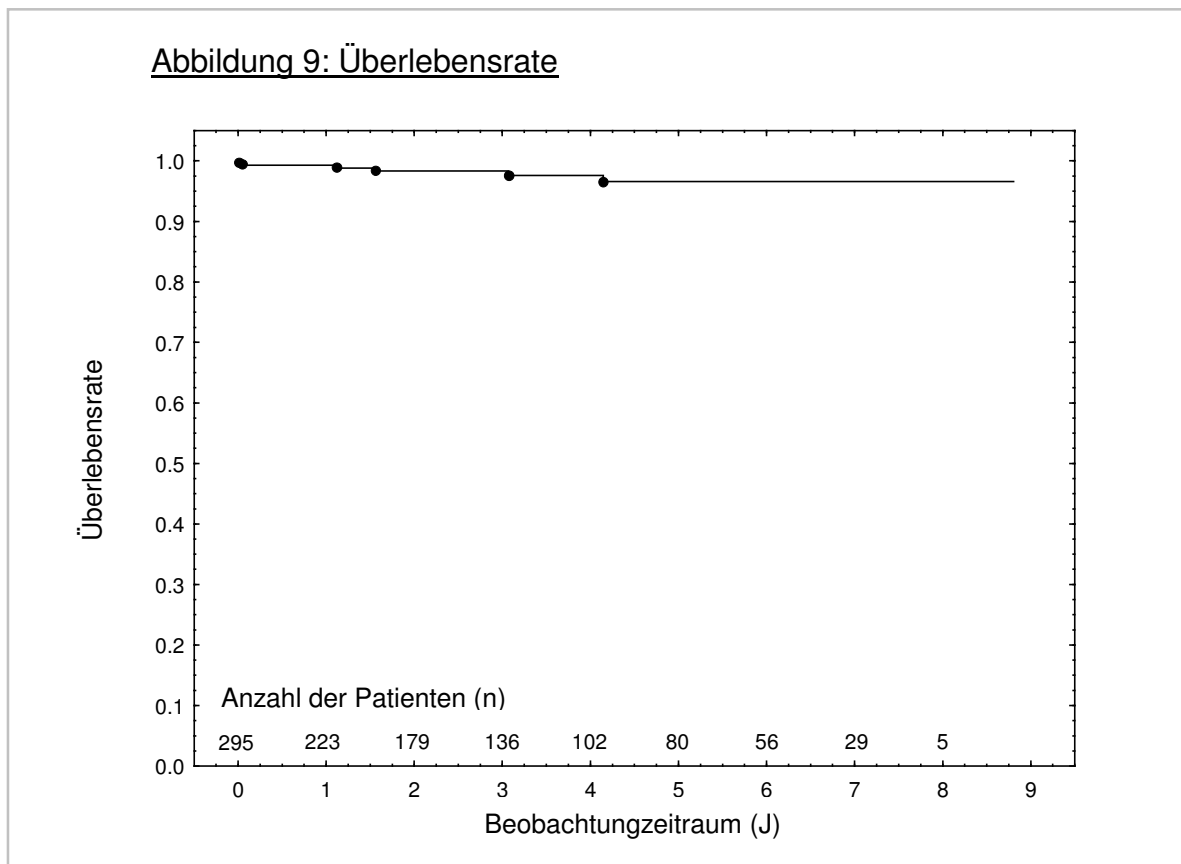
Die Frühmortalität nach Edmunds (22) betrug insgesamt 10 %.

3.2.2 Spätmortalität und -morbidity

Während der Nachuntersuchungszeit bis Ende Juli 2003 verstarben insgesamt fünf Patienten. In keinem der Fälle waren klappenassoziierte Ursachen eruierbar. Die Todesursachen sind in Tabelle 9 wiedergegeben. In Abbildung 9 ist die Überlebensrate nach Kaplan Meier dargestellt. Die Freiheit von klappenbezogenen und allgemeinen Todesfällen beträgt danach 100 respektive 95 % nach 5 Jahren.

Tabelle 9: Spätmortalität (n = 5)

| | <u>Todesursache</u> | <u>Zeitintervall seit Entlassung (Monate)</u> |
|-----------|-------------------------|---|
| Patient 1 | Bronchialkarzinom | 19 |
| Patient 2 | Larynxkarzinom | 40 |
| Patient 3 | Magenkarzinom | 50 |
| Patient 4 | Hirnblutung | 37 |
| Patient 5 | Ösophagusvarizenblutung | 14 |



Bei acht Patienten war im Verlauf die Implantation eines permanenten Schrittmachers notwendig (= 2,7 %). Bei einer Patientin, bei der frühpostoperativ ein Schrittmacher implantiert worden war, musste wegen Batterieerschöpfung ein Aggregatwechsel vorgenommen werden. Ein Patient unterzog sich einer Bypass-Operation. Bei drei Patienten wurde ein (intermittierendes) Vorhofflimmern festgestellt, bei einem anderen ein asymptomatischer AV-Block zweiten Grades. Zwei weitere Patienten klagten über gelegentlich auftretende Thoraxschmerzen. Zwei andere waren stationär kardiologisch behandelt worden: die eine wegen unter einer Hypokaliämie auftretender Rhythmusstörungen, der andere wegen einer Blutdruck-Dekompensation.

Zu Blutungen (u.a. zwei traumatisch bedingten) oder thrombembolischen Komplikationen kam es bei sieben bzw. vier Patienten, entsprechend zusammen 1,2 % pro Patientenjahr. Diese resultierten bei drei Patienten in persistierenden neurologischen Funktionsdefiziten: Ein Patient beschrieb eine Dysphasie, ein

anderer eine sensomotorische Aphasie und ein dritter eine Feinmotorik- und Sensibilitätsstörung seiner rechten Hand.

Folgende Ross-assoziierte Reoperationen wurden jenseits der 30-Tage-Grenze durchgeführt: Bei drei Patienten war die Explantation des Homografts notwendig. Die histologische Aufarbeitung konnte in einem Fall (Patientin mit chronischer Zytomegalie-Infektion) eine immunologische Reaktion nicht ausschließen. Bei einem anderen Patienten, der wegen eines kombinierten Vitiums über der Neo-Pulmonalklappe einer Reoperation zugeführt wurde, zeigten sich histologisch hochgradig sklerosierte und herdförmig regressiv veränderte Klappenanteile. Im dritten Fall wurde eine geringgradige Fibrose diagnostiziert.

Bei einem Patienten wurde der Autograft aufgrund einer Endokarditis mit einer hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz durch eine Kunstklappe ersetzt.

Die fünfte Reoperation wurde wegen einer Aortenklappeninsuffizienz zweiten Grades sowie einer mittelschweren Pulmonalklappeninsuffizienz als Kombinationseingriff durchgeführt: Aortal wurde eine Kunstklappe, an der Pulmonalklappe ein neuer Homograft implantiert.

Nicht-klappenassoziierte Reinterventionen wurden als Drahtzerklagenentfernung bei insgesamt acht Patienten durchgeführt. Bei einem weiteren wurde die Mitralklappe rekonstruiert. Bei einem Patienten wurde aufgrund einer Sternumsinstabilität eine Revision durchgeführt.

Eine Übersicht über die Ross-assoziierte Reoperationen betreffenden Daten ist in Tabelle 10 zu finden. Die entsprechende Rate an Reoperationen am Auto- bzw. Homograft wird nach Kaplan Meier in den Abbildungen 10 und 11 wiedergegeben. Das mittlere Reoperationsintervall für diese betrug 13,9 Monate.

Nicht-kardial bedingte Operationen wurden im Rahmen der Nachbeobachtungszeit bei zwölf Patienten durchgeführt (je einmal: Appendektomie, Wirbelsäulen-OP, Tonsillektomie, OP bei Rektum-Karzinom, OP bei Epicondylitis, OP bei Sehnenruptur des Knies, Herniotomie, OP bei Handgelenksfraktur, Ileus-OP, Fundoplikatio, Implantation einer Hüftgelenktotalendoprothese, Schulter-OP).

Tabelle 10: Ross-OP-assoziierte Klappen-Reoperationen

| | <u>Art der Reoperation</u> | <u>Zeitintervall seit Primäroperation (Monate)</u> |
|-----------|----------------------------|--|
| Patient 1 | Autograft | 9 |
| Patient 2 | Homograft | 13 |
| Patient 3 | Homograft | 13 |
| Patient 4 | Homograft | 16 |
| Patient 5 | Autograft + Homograft | 15 |

Abbildung 10: Autograftbezogene Reoperationen

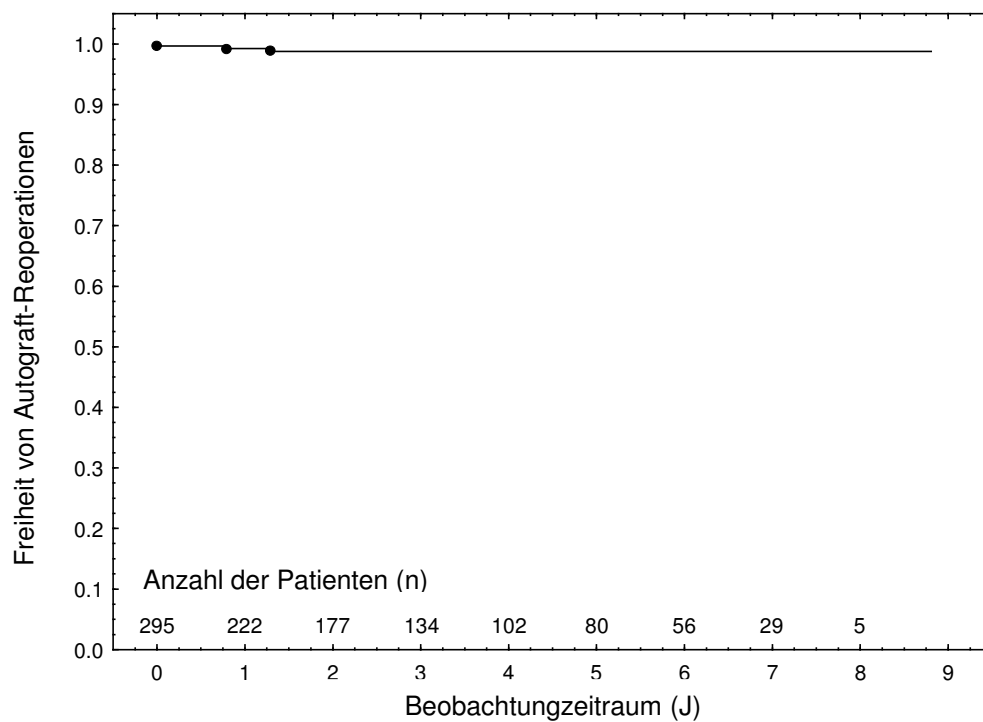
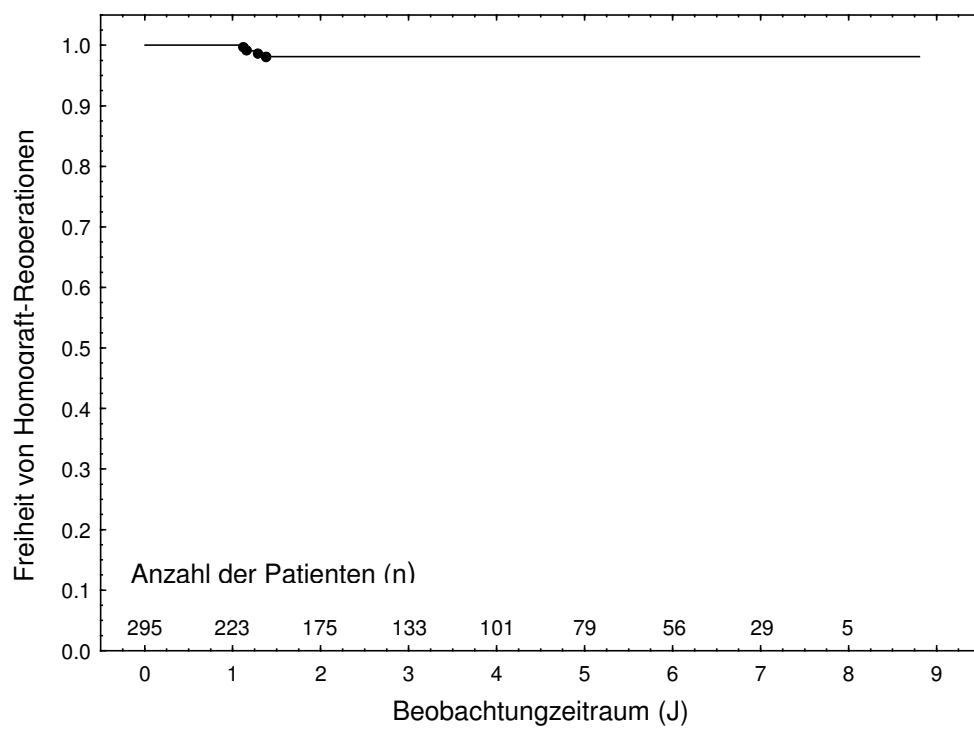


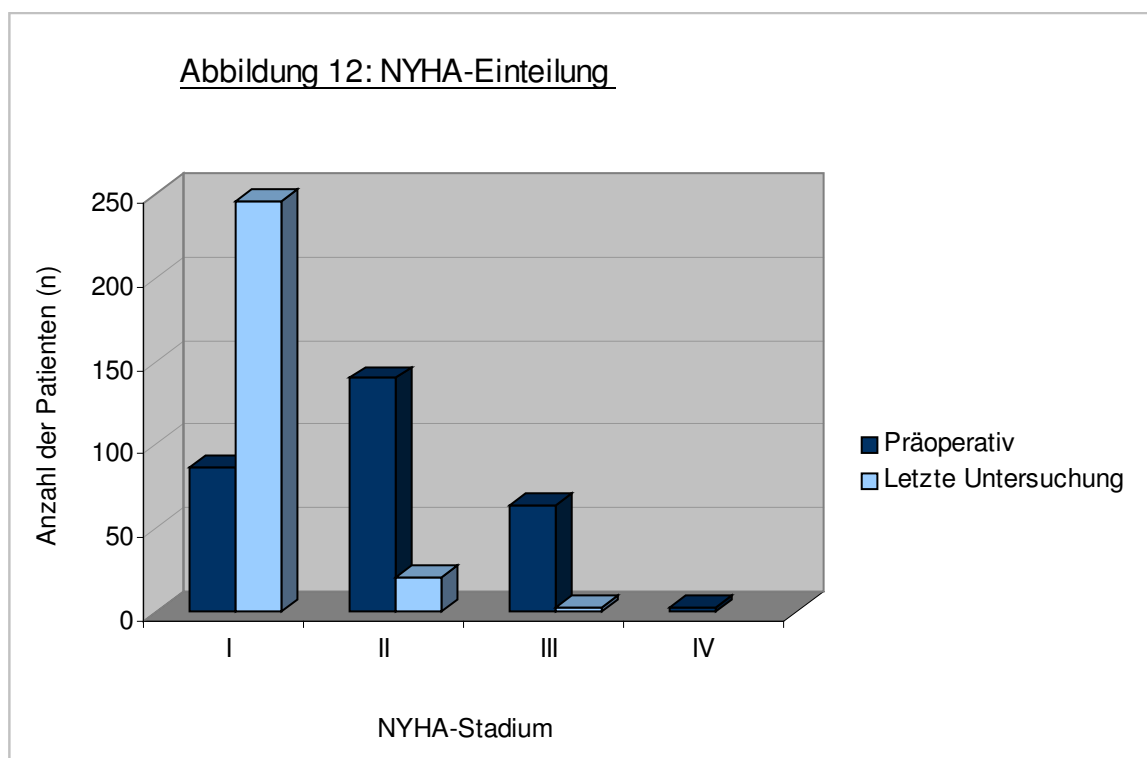
Abbildung 11: Homograftbezogene Reoperationen



3.2.3 Klinische Parameter

Im Rahmen der letzten Nachuntersuchung befanden sich die meisten Patienten nach klinischen Kriterien im funktionellen Stadium NYHA I (n= 246; 91,1 %). Eine Einteilung in das Stadium II fand sich bei 21 Patienten (= 7,8 %) und nur zwei Patienten (= 0,7 %) befanden sich im Stadium III. Diese gaben pulmonale Komorbiditäten an, welche möglicherweise (Teil-)Ursache der beschriebenen Dyspnoe waren.

Eine Gegenüberstellung der präoperativen und aktuellen Verteilung auf die einzelnen NYHA-Stadien ist in Abbildung 12 zu finden.



Im Vergleich zur präoperativen Situation nahmen die Patienten zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zur konsequenten Blutdruckeinstellung mehr Antihypertensiva ein – insbesondere β -Blocker und ACE-Hemmer. Allerdings benötigten 43 Patienten (= 14,5 %) nach wie vor keine medikamentöse Unterstützung.

Eine Darstellung der Medikation präoperativ und bei der letzten Untersuchung ist aus Tabelle 11 ersichtlich.

Tabelle 11: Medikamente präoperativ und bei der letzten Untersuchung

| Medikamente | <u>Präoperativ</u> | | <u>Bei der letzten Untersuchung</u> | |
|--------------------------------|--------------------|----------|-------------------------------------|----------|
| | <u>n</u> | <u>%</u> | <u>n</u> | <u>%</u> |
| Antihypertensiva | | | | |
| β-Blocker | 44 | 15,2 | 144 | 56,3 |
| ACE-Hemmer | 96 | 33,1 | 104 | 40,6 |
| Diuretika | 84 | 29,0 | 61 | 23,8 |
| Kalziumantagonisten | 28 | 10,0 | 29 | 11,3 |
| AT2-Antagonisten | 7 | 2,4 | 21 | 8,2 |
| Digitalis | 84 | 29,0 | 38 | 14,9 |
| Nitropräparate | 18 | 6,1 | 12 | 4,7 |
| Lipidsenker | | | | |
| CSE-Hemmer | 27 | 9,3 | 30 | 11,7 |
| Fibrate | 9 | 3,1 | 5 | 2,0 |
| Urikosurika | 13 | 4,4 | 13 | 5,1 |
| Antidiabetika | 8 | 2,8 | 14 | 5,5 |
| Magenpräparate | 17 | 5,8 | 14 | 5,5 |
| Cumarine | 7 | 2,4 | 21 | 8,2 |
| Thrombozytenaggregationshemmer | 20 | 6,9 | 108 | 40,9 |
| keine Medikamenteneinnahme | 68 | 23,0 | 43 | 14,5 |

Die Blutdruckwerte waren im Verlauf zwar stabil, dennoch konnte trotz der umfangreicheren Medikation nicht vermieden werden, dass bei einigen Patienten Blutdruckspitzen auftraten, die deutlich außerhalb des angestrebten Blutdruckprofils lagen.

Während der letzten Nachuntersuchung zeigte sich systolisch ein Mittelwert von $136 \pm 19,6$ (100 bis 200) mmHg, diastolisch lag dieser bei $80 \pm 11,1$ (30 bis 120) mmHg. Präoperativ hatten die Werte bei 133 (SD 24,6; Spannweite 80 bis 205) respektive bei 75 (SD 14,3 bei einer Spannweite von 40 bis 130) mmHg gelegen.

Zwei Patientinnen erlebten drei unkomplizierte Schwangerschaften.

3.2.4 Häodynamische und echokardiographische Parameter

Präoperativ betrug das Schlagvolumen (bei 179 Patienten) $92,8 \pm 40,9$ ml. Im Rahmen der letzten Untersuchung $68,1 \pm 23,7$ ml.

Die Ejektionsfraktion betrug präoperativ im Mittel $64,3 \pm 10,0$ % (Spannweite 33,5 bis 85,7 %). Im Rahmen der letzten Nachuntersuchung wurden folgende Werte errechnet: $65,2 \pm 9,8$ % (Spannweite 28,4 bis 84,6 %).

Die Verkürzungsfraktion lag im Rahmen der letzten Untersuchung im Mittel bei $30,8 \pm 9,6$ %, präoperativ bei $34,4 \pm 9,5$ %.

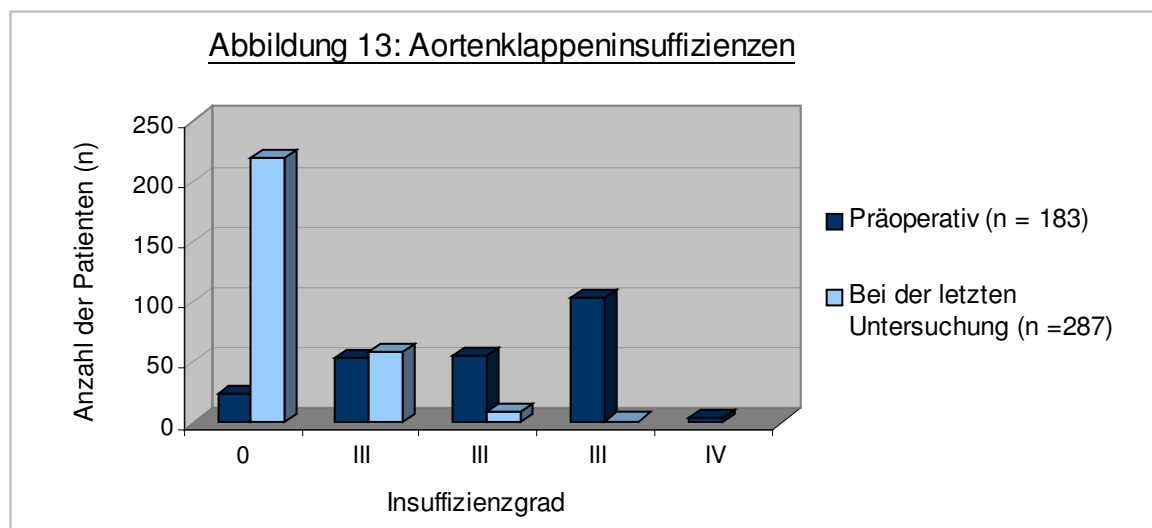
Präoperativ wurde die linksventrikuläre Masse über alle Fälle mit $346,5 \pm 122,7$ g, im Rahmen der letzten Untersuchung mit $253,8 \pm 82,4$ g angegeben. Aufgeschlüsselt nach der Art des Vitiums zeigte sich für die Aortenklappenstenose präoperativ ein Wert von $296,7 \pm 86,3$ g, bei der letzten Untersuchung von $245,3 \pm 69,7$ g. Für die Aortenklappeninsuffizienz ergaben sich Werte von $347,5 \pm 111,3$ g respektive $257,3 \pm 89,4$ g.

Der systolische/diastolische linksventrikuläre Diameter (Innendurchmesser) lag präoperativ bei $36,9 \pm 9,5$ bzw. $56,1 \pm 10,0$ mm. Im Rahmen der letzten Nachuntersuchung fielen die Werte diskret ab: $34,8 \pm 7,3$ bzw. $50,3 \pm 6,8$ mm.

3.2.5 Funktion des Autografts im linksventrikulären Ausflusstrakt

Zu 271 Patienten fanden sich präoperativ folgende Angaben: Aortenklappeninsuffizienz (AI) Grad 0 bei $n = 23$ (= 9,7 %), AI Grad I bei $n = 53$ (= 22,4 %), AI Grad II bei $n = 55$ (= 20,3 %), AI Grad III bei $n = 103$ (= 43,5 %) und AI Grad IV bei $n = 3$ (= 1,3 %).

Die Aortenklappeninsuffizienz im Rahmen der letzten Nachuntersuchung (angegeben für 287 Patienten) wurde gemessen als Grad 0 bei 220 (= 76,7 %) Patienten, als Grad I bei 58 (= 20,2 %) und als Grad II bei 8 Patienten (= 2,8 %) sowie als Grad III bei einem Patienten (= 0,4 %). Eine Aortenklappeninsuffizienz vierten Grades kam nicht zur Darstellung. Der Vergleich zu den präoperativ dargestellten Insuffizienzen ist aus Abbildung 13 ersichtlich.



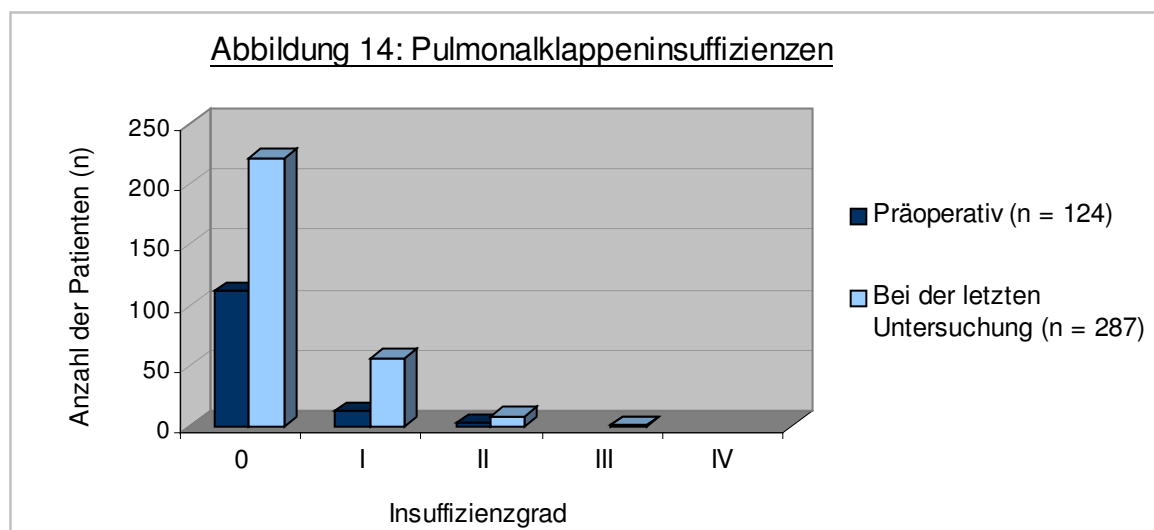
Der maximale/mittlere Druckgradient über dem Autograft (bei $n = 283$ bzw. 275 Patienten) wurde im Rahmen der jeweils letzten Untersuchungen mit $6,6 \pm 3,6$ (1,7 bis 22,5) bzw. $3,6 \pm 1,9$ (0,9 bis 14,3) mmHg nahezu im physiologischen Bereich dokumentiert. 50 % der Patienten hatten einen mittleren Gradienten über dem linken Ausflusstrakt, der kleiner als 3,1 mmHg war. Bei 90 % der Patienten war er kleiner als 5,9 mmHg.

Die frühpostoperativ bestimmte effektive Neo-Aortenklappenöffnungsfläche (angegeben für 147 Patienten: $3,03 \pm 1,02 \text{ cm}^2$) verblieb über die Zeit nahezu konstant und betrug zum Zeitpunkt der letzten Verlaufskontrolle $3,05 \pm 0,96 \text{ cm}^2$.

3.2.6 Funktion des Homografts im rechtsventrikulären Ausflusstrakt

Präoperativ wurden für 126 Patienten Angaben gemacht: 88,9 % von ihnen (= 112) hatten keine Pulmonalklappeninsuffizienz (PI). Eine erstgradige PI lag bei zwölf Patienten (= 9,5 %) vor, eine zweitgradige bei zwei Patienten (= 1,6 %).

Zum Zeitpunkt der letzten Verlaufsbeobachtung gab es diesbezüglich zu 287 Patienten Angaben: Die Neopulmonalklappe war bei 222 Patienten, d.h. 77,4 %, kompetent. Bei 56 Patienten (= 19,5 %) fand sich eine Homografftinsuffizienz Grad I, bei acht eine zweiten Grades (= 2,8 %). Bei einem klinisch asymptomatischen Patienten fand sich eine drittgradige Pulmonalklappeninsuffizienz, die bereits seit zwei Jahren sorgfältig überwacht wurde (Abbildung 14).



Die Druckgradienten über der Neo-Pulmonalklappe betragen im Rahmen der letzten Nachuntersuchung (angegeben für 281 bzw. 276 Patienten) maximal bzw. im Mittel $14,1 \pm 8,2$ (Spannweite 1,8 bis 63,4) bzw. $7,5 \pm 4,8$ (1,0 bis 37,7) mmHg. Die präoperativen Werte hatten $3,9 \pm 1,7$ (1,0 bis 10,5) bzw. $2,3 \pm 1,0$ (0,7 bis 6,4) mmHg betragen.

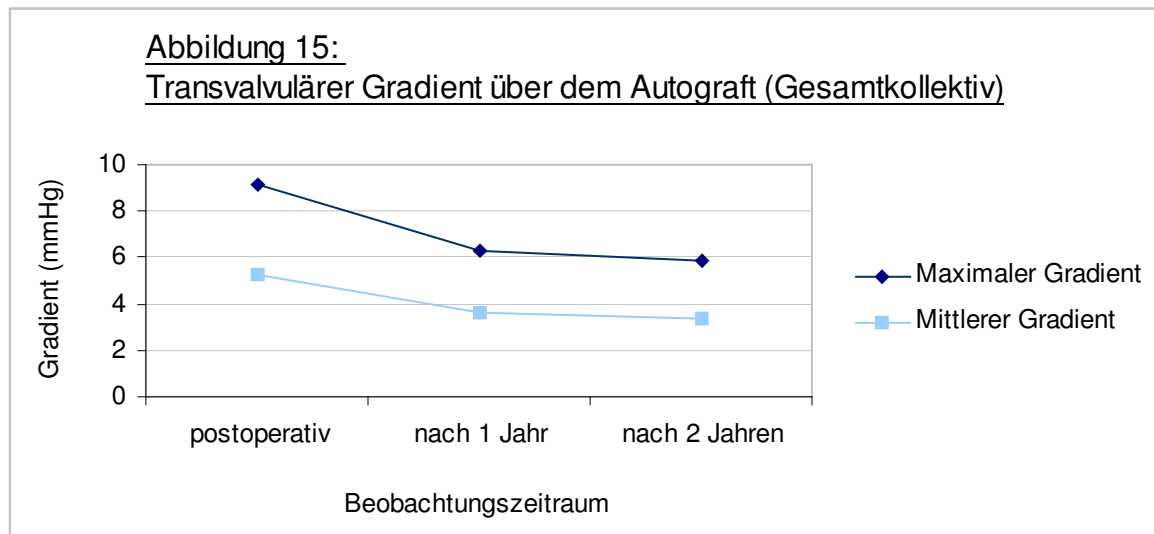
Bei 47 Patienten (= 16,7 %) zeigte sich ein Gradient zwischen 20 und 40 mmHg. Bei vier Patienten (= 1,4 %) ergab die farbdopplerechokardiographische Untersuchung einen Gradienten von ≥ 40 mmHg. Engmaschige Nachkontrollen sind vereinbart. Zur besseren morphologischen Beurteilung wurden CT-angiographische Untersuchungen durchgeführt, da echokardiographisch die laterale Abgrenzung zum Lungengewebe nicht möglich ist.

3.3 Parameter im zeitlichen Verlauf

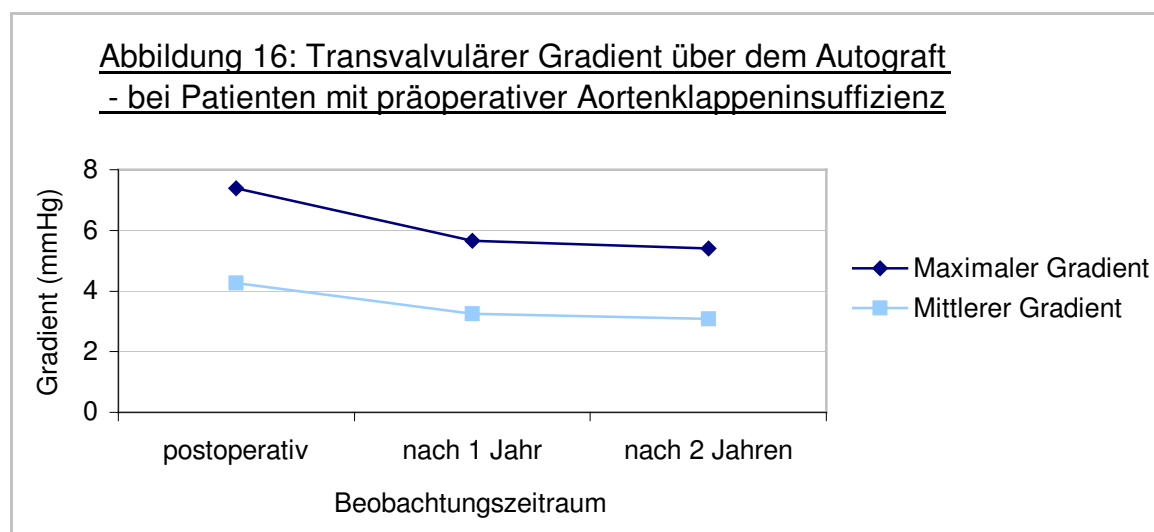
3.3.1 Funktion des Autografts im linksventrikulären Ausflusstrakt

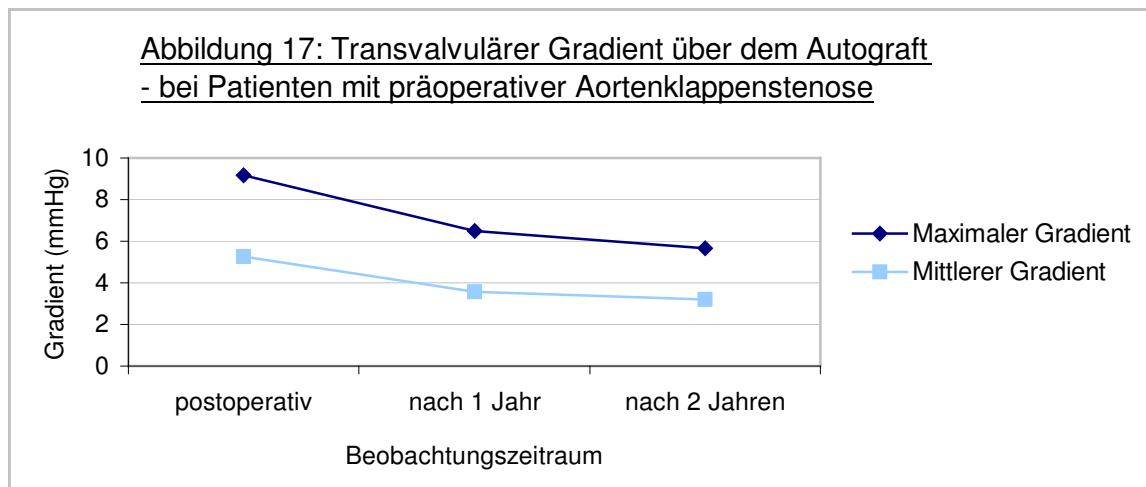
3.3.1.1 Transvalvulärer Gradient

Der Druckgradient über der Aortenklappe wurde durch die Operation erwartungsgemäß gesenkt. Sowohl der mittlere als auch der maximale Druck hielten sich im postoperativen Verlauf bei den meisten Patienten relativ konstant und im physiologischen Bereich. Die präoperativ erhobenen Werte bei $n = 145$ bzw. 121 Patienten lagen bei 36,3 bzw. 60,3 mmHg. Der Vergleich der postoperativen ($n = 196$ bzw. 189) mit denen der 1-Jahres- ($n = 158$ bzw. 151) und der 2-Jahres-Untersuchung ($n = 160$ bzw. 158) ist aus Abbildung 15 ersichtlich. Der Vergleich der postoperativen Werte mit den präoperativen zeigte eine signifikante Senkung des Druckniveaus (jeweils $p < 0,001$).



Zur besseren Differenzierung wurden die jeweiligen Werte zusätzlich getrennt berechnet nach der Art des Vitiums. Der Kurvenverlauf ist aus den Abbildungen 16 und 17 ersichtlich. Auch hier sind die Unterschiede im Zeitverlauf signifikant (jeweils $p < 0,001$). Bei der Aortenklappeninsuffizienz hatten die Werte präoperativ bei 11,6 bzw. 20,5 mmHg, bei der Aortenklappenstenose bei 49,7 respektive 78,9 mmHg gelegen.





3.3.1.2 Maße der Aortenwurzel

Die Ergebnisse der Messungen an der Aortenwurzel auf der Ebene von Annulus, Sinus Valsalvae und sinutubulärem Übergang in Systole und Diastole sind in Tabelle 12 dokumentiert. Im Verlauf der Zeit veränderten sich die Werte am Annulus in der Systole ($p < 0,05$) und in der Diastole bis zum ersten Jahr der Nachuntersuchungen signifikant ($p < 0,05$). Der Vergleich der Werte präoperativ und nach zwei Jahren ergab keine Signifikanz. Auf Ebene der Sinus Valsalvae waren die Veränderungen in der Systole signifikant ($p < 0,05$), in der Diastole nach ein bzw. zwei Jahren hingegen nicht. Bei allen postoperativen Werten des sinutubulären Übergangs zeigte sich ebenfalls systolisch ein Signifikanz mit $p < 0,05$. Diese fand sich diastolisch nur im Vergleich der prä- zur postoperativen Untersuchung ($p < 0,001$), jedoch nicht im Vergleich der präoperativen zur 1- bzw. 2-Jahresuntersuchung.

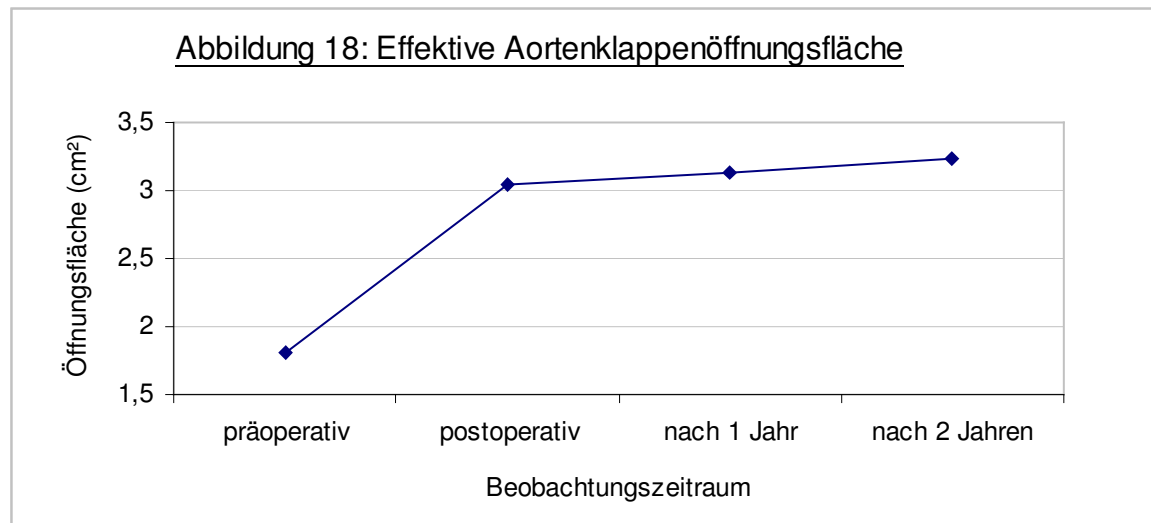
Tabelle 12: Maße der Aortenwurzel

| | | <u>Annulus</u> | <u>Sinus Valsalvae</u> | <u>Sinutubulärer Übergang</u> |
|---------------|---|----------------|------------------------|-----------------------------------|
| Präoperativ | S | 24,4 ± 5,4 | 33,2 ± 5,7 | 32,3 ± 7,1 |
| | D | 25,7 ± 4,9 | 35,4 ± 5,4 | 32,6 ± 4,9 |
| Postoperativ | S | 20,4 ± 2,7 | 27,7 ± 3,8 | 26,3 ± 4,6 |
| | D | 22,1 ± 3,0 | 29,4 ± 3,5 | 27,8 ± 4,7 |
| Nach 1 Jahr | S | 21,2 ± 3,1 | 28,9 ± 3,9 | 25,8 ± 4,7 |
| | D | 22,5 ± 3,0 | 30,2 ± 3,7 | 26,9 ± 4,4 |
| Nach 2 Jahren | S | 21,2 ± 3,0 | 30,0 ± 4,0 | 26,3 ± 4,1 |
| | D | 23,7 ± 3,3 | 32,1 ± 4,0 | 28,0 ± 4,0 |

Hier bezeichnet S die Systole, D die Diastole. Alle Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichungen und in mmHg angegeben.

3.3.1.3 Effektive Aortenklappenöffnungsfläche

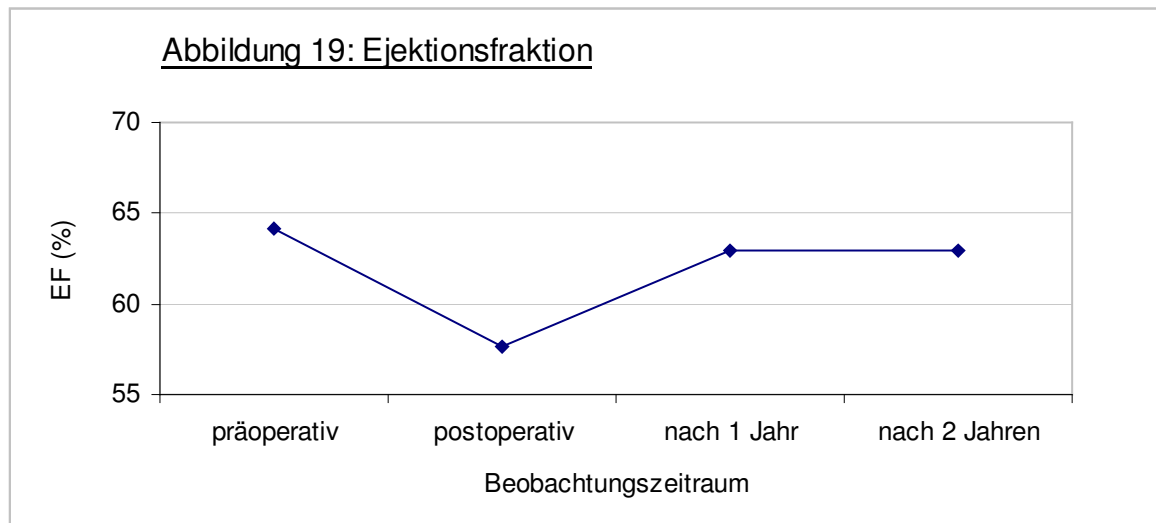
Die frühpostoperativ bestimmte effektive Neo-Aortenklappenöffnungsfläche (angegeben für 147 Patienten: $3,0 \pm 1,0 \text{ cm}^2$) verblieb über die Zeit nahezu konstant und betrug zwei Jahre postoperativ $3,2 \pm 1,0 \text{ cm}^2$. Die Mittelwerte im Verlauf der Zeit sind in Abbildung 18 aufgetragen. Es zeigten sich signifikante Veränderungen der postoperativen Werte bzw. derer der 1- und 2-Jahresuntersuchungen im Vergleich zu den präoperativ erhobenen ($p < 0,001$).



3.3.2 Linksventrikuläre Funktion

3.3.2.1 Ejektionsfraktion

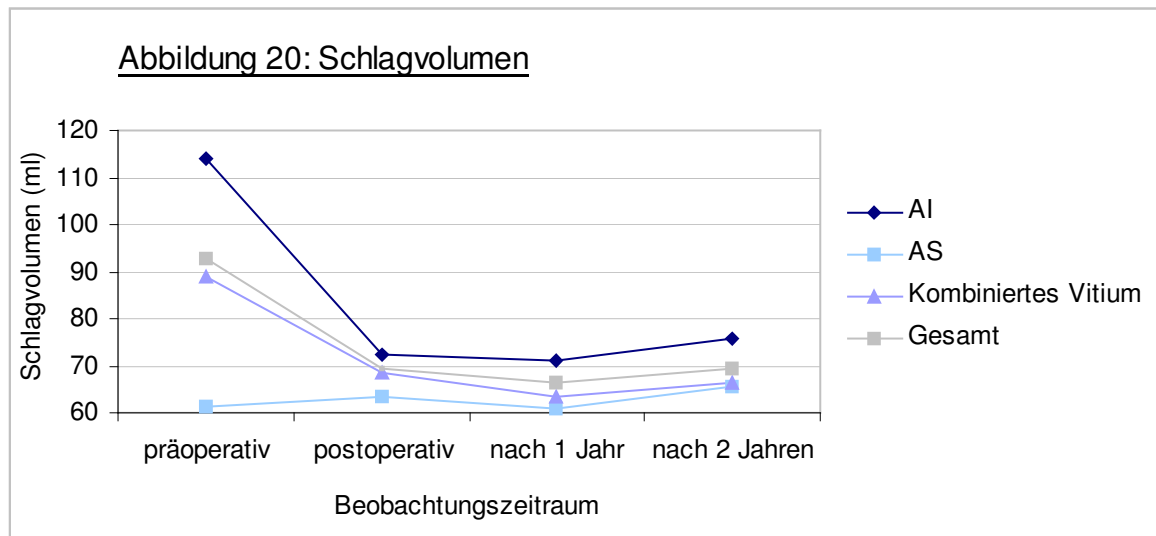
Die Ejektionsfraktion (EF) betrug präoperativ im Mittel $64,2 \pm 10,7$ % (Spannweite 33,5 bis 85,7 %). Postoperativ sank die EF vorübergehend auf $57,7 \pm 11,4$ %. Der Unterschied zwischen den prä- und postoperativen Werten ist signifikant ($p < 0,05$). Im Rahmen der Nachuntersuchungen nach einem Jahr zeigten sich wieder angestiegene Werte. Im Vergleich der präoperativ erhobenen Befunde mit denen der 1- und 2-Jahres-Untersuchungen ließen sich keine Signifikanzen mehr darstellen. Die Ergebnisse im Verlauf der Zeit sind als Mittelwerte in Abbildung 19 dargestellt.



3.3.2.2 Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, Herzindex

Postoperativ zeigte sich für das Schlagvolumen (SV) des Gesamtkollektivs ein Mittelwert von $69,2 \pm 30,2$ ml ($n = 132$). Dieser lag nach einem Jahr bei 143 Patienten bei $66,3 \pm 22,1$ ml, bei 153 Patienten nach zwei Jahren bei $69,3 \pm 21,9$ ml (Abbildung 20). Die Veränderungen sind im Verhältnis zu den präoperativen Werten signifikant ($p < 0,001$).

Aufgeschlüsselt nach der Art des Vitiums zeigte sich, dass insbesondere bei den Patienten mit einer Aortenklappeninsuffizienz ein starke Reduktion des Schlagvolumens zu beobachten war. Diese war zu allen Zeitpunkten signifikant ($p < 0,001$). Bei den kombinierten Vitien war – im Vergleich zu den präoperativ erhobenen Werten – der Abfall des SV postoperativ und ein Jahr nach der Operation signifikant ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,001$). Zwei Jahre postoperativ war diese Signifikanz nicht mehr gegeben. Bei den Aortenklappenstenosen kam es zu keinem Zeitpunkt zu einer signifikanten Veränderung des Schlagvolumens.



Die Werte des Schlagvolumens, des Herzzeitvolumens (HZV) und des Herzindex (CI) im Zeitverlauf sind in Tabelle 13 dokumentiert. Die Abnahme des HZV der 1- und 2-Jahres-Untersuchungen im Vergleich zu der präoperativen Messung war signifikant ($p < 0,001$ bzw. $< 0,01$). Bezüglich des CI fand sich eine Signifikanz nur ein Jahr postoperativ ($p < 0,01$).

Tabelle 13: Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, Herzindex

| | <u>Schlagvolumen</u> (ml) | <u>Herzzeitvolumen</u> (l/min) | <u>Herzindex</u> (l/min/m ²) |
|---------------|------------------------------|-----------------------------------|---|
| Präoperativ | 92,8 ± 40,9 | 6,5 ± 2,6 | 3,2 ± 1,3 |
| Postoperativ | 69,2 ± 30,2 | 5,8 ± 2,8 | 3,0 ± 1,4 |
| Nach 1 Jahr | 66,3 ± 22,1 | 4,8 ± 1,6 | 2,5 ± 0,8 |
| Nach 2 Jahren | 69,3 ± 21,9 | 5,0 ± 1,6 | 2,6 ± 0,7 |

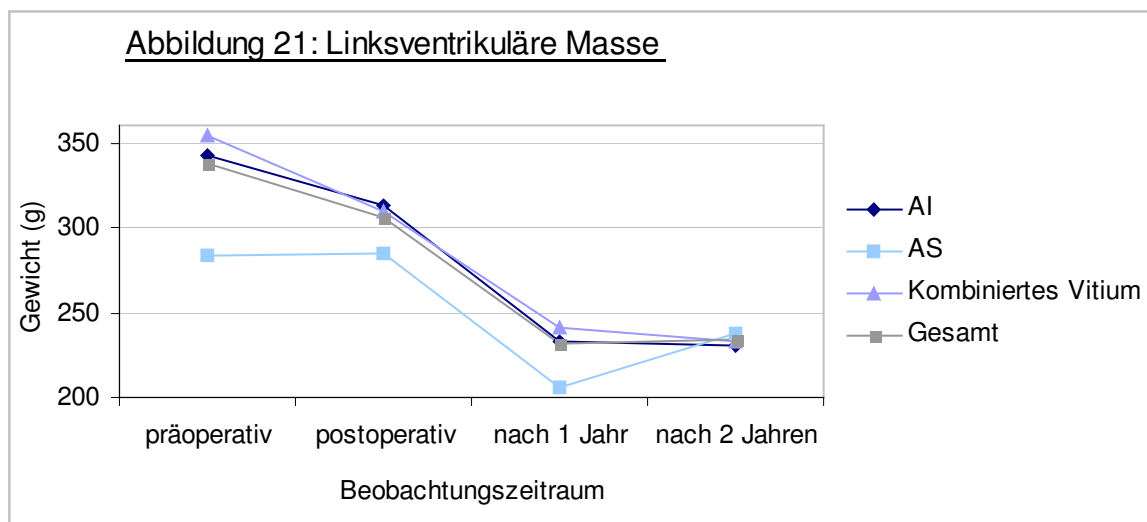
Angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichungen.

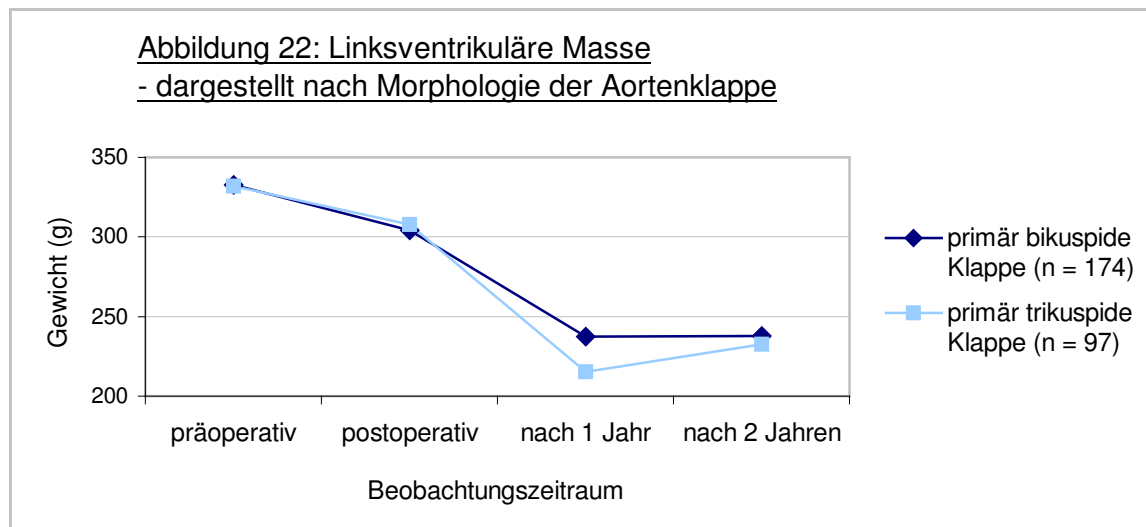
3.3.2.3 Linksventrikuläre Masse

Die hämodynamische Leistung des Autografts führte zu einer Regression der linksventrikulären Hypertrophie. Die Ergebnisse (Mittelwerte) im Zeitverlauf sind – auch spezifiziert für die verschiedenen Vitien – in den Abbildungen 21 und 22 dargestellt.

Die Abnahme der linksventrikulären Masse zwischen der präoperativen und den postoperativen 1- bzw. 2-Jahres-Untersuchungen war signifikant bei Patienten mit primär insuffizienten Aortenklappen sowie kombinierten Vitien ($p < 0,001$). Für diejenigen mit einer primär stenosierten Aortenklappe fand sich bei dieser Berechnung ebenfalls eine Signifikanz, nach einem Jahr mit $p < 0,01$.

Auch unter dem Aspekt der zu Grunde liegenden Klappenstruktur betrachtet ergab sich bei den jährlichen Nachuntersuchungen im Vergleich zu den präoperativen Werten eine signifikante Abnahme der linksventrikulären Masse ($p < 0,001$).





3.3.2.4 Linksventrikulärer Durchmesser

Der systolische/diastolische linksventrikuläre Durchmesser lag präoperativ bei $36,2 \pm 9,5$ bzw. $55,5 \pm 10,0$ mm. Zwei Jahre postoperativ lagen die Werte bei $33,9 \pm 6,6$ bzw. $49,2 \pm 5,6$ mm. Eine vollständige Übersicht über die Mittelwerte im zeitlichen Verlauf ist in Abbildung 23 zu finden. Die Abbildungen 24 und 25 zeigen die Mittelwerte in der Systole respektive Diastole aufgeschlüsselt für die verschiedenen Vitien. Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser reduzierte sich signifikant bei primären Aortenklappeninsuffizienzen und kombinierten Vitien (jeweils $p < 0,05$), aber nicht bei primären Aortenklappenstenosen. Für den endsystolischen Durchmesser des linken Vorhofs konnten keine signifikanten Regressionen errechnet werden, außer im Vergleich der präoperativen Werte mit denen der 2-Jahres-Untersuchung bei den Aortenklappeninsuffizienzen ($p < 0,05$). Bei den primär stenosierte Klappen stieg der Durchmesser zwischen der postoperativen und den 1- und 2-Jahresuntersuchungen jeweils nicht signifikant an.

Abbildung 23: Linksventrikulärer Diameter

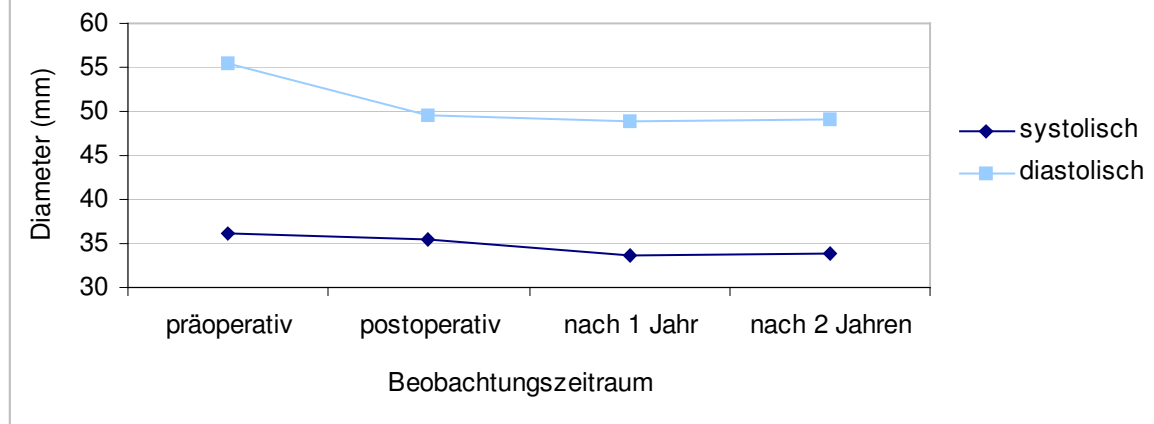


Abbildung 24: Systolischer linksventrikulärer Diameter

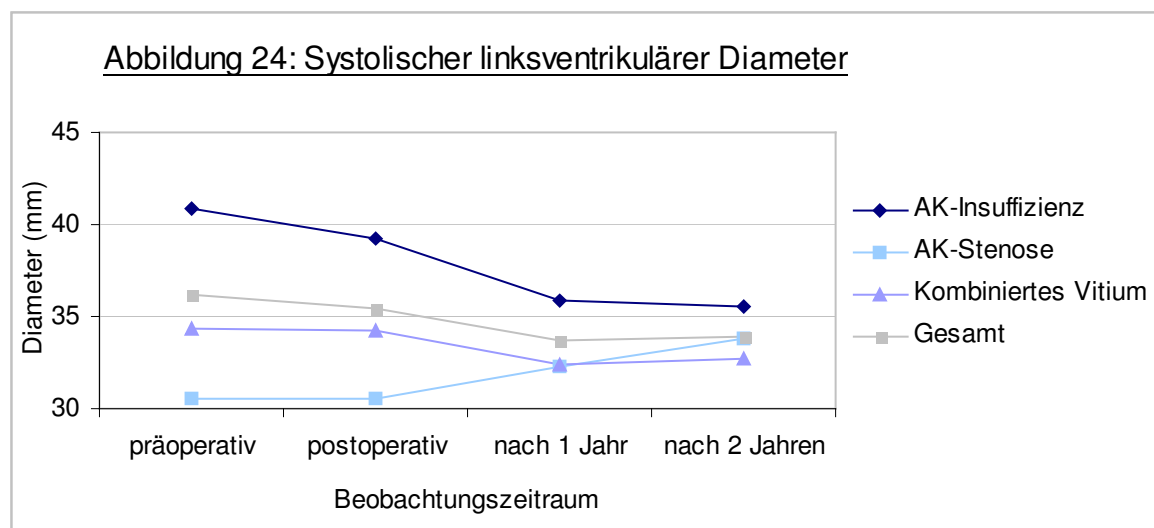
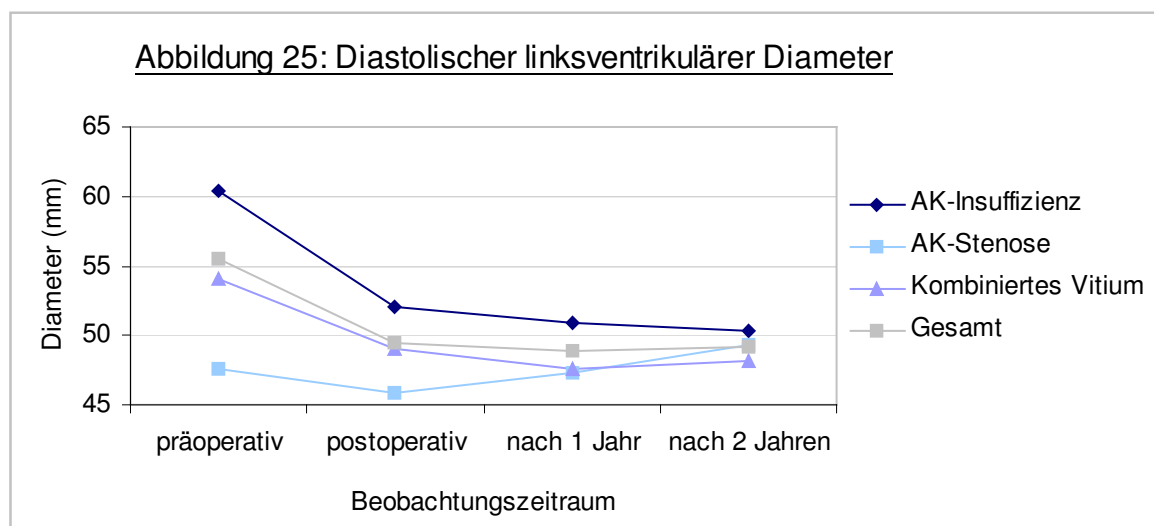


Abbildung 25: Diastolischer linksventrikulärer Diameter



3.3.2.5 Linkskardiale Maße

Die für den Zeitverlauf dokumentierten Maße der verschiedenen linkskardialen Parameter sind aus Tabelle 14 ersichtlich. Alle Angaben in Millimeter. Die Veränderungen an der Hinterwand und dem Septum waren signifikant (jeweils $p < 0,001$). Bezüglich des Vorhofs ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 14: Maße von Hinterwand, Septum, linkem Vorhof

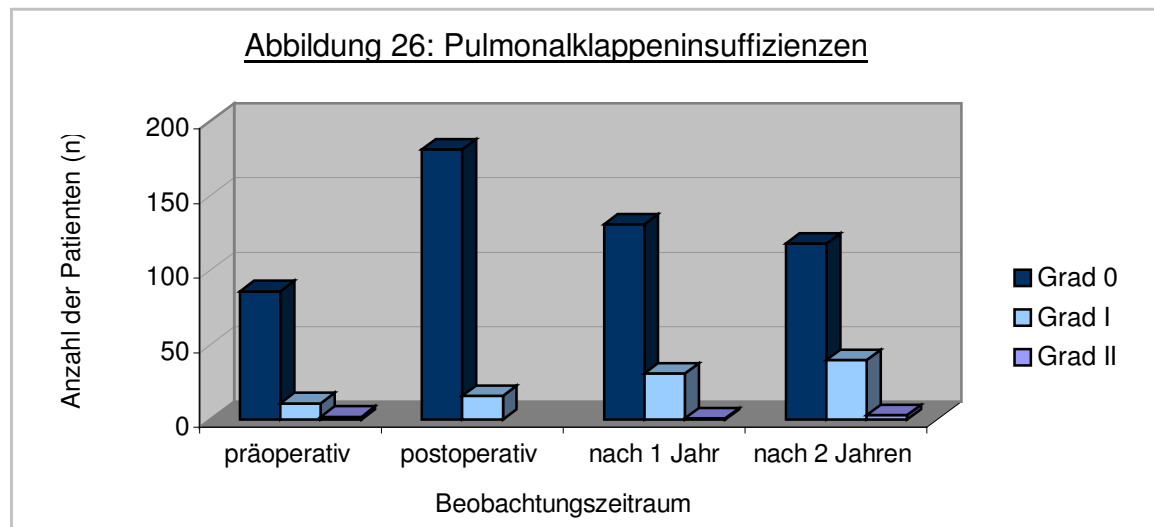
| | <u>Hinterwand</u> | <u>Septum</u> | <u>Linker Vorhof</u> |
|---------------|-------------------|---------------|----------------------|
| Präoperativ | 13,5 ± 2,5 | 13,8 ± 3,1 | 38,9 ± 7,1 |
| Postoperativ | 14,5 ± 2,8 | 14,4 ± 2,7 | 39,2 ± 7,0 |
| Nach 1 Jahr | 11,9 ± 1,8 | 12,3 ± 3,0 | 38,5 ± 6,1 |
| Nach 2 Jahren | 12,1 ± 1,8 | 12,1 ± 2,4 | 39,7 ± 5,9 |

Alle Angaben sind Mittelwerte ± Standardabweichungen, jeweils in mm.

3.3.3 Funktion des Homografts im rechtsventrikulären Ausflusstrakt

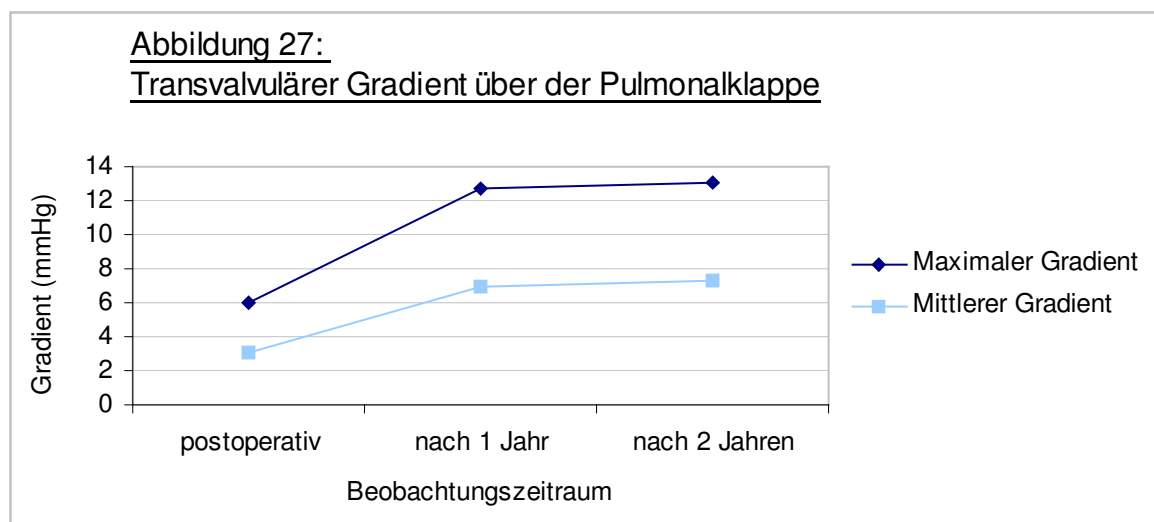
3.3.3.1 Pulmonalklappeninsuffizienz

Die Zahl der Pulmonalklappeninsuffizienzen nahm über die Zeit diskret zu. Dieser Anstieg war jedoch nicht signifikant. Abbildung 26 gibt einen Überblick. Präoperativ waren 99, postoperativ 197, bei der 1-Jahres-Untersuchung 163 und bei der 2-Jahres-Untersuchung 161 Befunde auszuwerten.



3.3.3.2 Transvalvulärer Gradient

Der Verlauf der Mittelwerte des maximalen bzw. mittleren Druckgradienten über die Zeit ist in Abbildung 27 wiedergegeben. Es zeigt sich, dass in den ersten zwölf Monaten postoperativ ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen war. In dem darauf folgenden Jahr stiegen die Werte nur diskret weiter an. In den verschiedenen Zeitabschnitten waren die Veränderungen im Vergleich zur präoperativen Untersuchung jeweils signifikant ($p < 0,001$).



4. Diskussion

Als Ersatz für eine erkrankte Aortenklappe bietet die autologe Pulmonalklappe nahezu ideale Voraussetzungen: Sie ist hinsichtlich Morphologie, Hämodynamik, Biokompatibilität, Vitalität, Sterilität, Wachstumsfähigkeit, Geräuschlosigkeit, Antithrombogenität und Lebensdauer mit jener vergleichbar. Insbesondere da eine orale Antikoagulation postoperativ nicht notwendig ist, stellt die Ross-Prozedur für viele Patienten eine hervorragende Alternative zu den herkömmlichen AKE-Verfahren dar. Die Bedenken, dass eine univalvuläre Klappenerkrankung durch einen bivalvulären Eingriff korrigiert wird, sind durch Publikationen sehr guter mittel- und langfristiger Ergebnisse (12, 23, 45, 49, 60, 67, 79), in den Hintergrund getreten. Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass auch bei der Kombination mit anderen Eingriffen bzw. der Behandlung komplexer Fälle sehr gute Ergebnisse erzielt werden (7, 42, 65).

Zur Beurteilung der Ergebnisse der Ross-Operation müssen sowohl der pulmonale Autograft als auch der pulmonale Homograft betrachtet werden.

4.1 Mortalität

Die Frühletalität (< 30 Tage) betrug in dem dargestellten Patientenkollektiv 0,68 % (n = 2). Das von Oury geführte internationale Ross-Register gibt für 4204 nachverfolgte Patienten eine Rate von 3,3 % an (46). In der von Takkenberg geleiteten holländischen Multicenter-Studie (81) betrug diese 2,6 %. Nach Ross ist die Rate von den chirurgischen Fertigkeiten abhängig (über 5-jährige Erfahrung und hinreichende Fallzahlen) und sollte unter 2 % liegen (59). Ein additiver Effekt verschiedener Variablen (Komplexität der Erkrankung, resultierende Begleiteingriffe, etc.) beeinflusst möglicherweise diese Rate, die bei manchen Autoren mit 5,8 respektive 9 bzw. 6,8 % deutlich über dem Schnitt des internationalen Ross-Registers liegt (27, 45, 75).

In der vorliegenden Studie betrug die Spätmortalität 0,5 % pro Patientenjahr – wobei keine klappenassoziierten Todesfälle auftraten. Sie wird im internationalen Ross-Register mit 2,5 % angegeben (49). Die aktuarielle Überlebensrate nach 10 Jahren wird von Chambers und Mitarbeitern mit 85 % angegeben (12). Oswald et al. beschreiben eine aktuarielle Überlebensrate von 90,2 % nach 10 Jahren (45). Trotz der Erweiterung des Indikationsspektrums auch auf Risiko-Patienten kann die Operation bei einem geringen Mortalitätsrisiko (2,7 %) durchgeführt werden (42). Hauptrisikofaktoren für Todesfälle sind nach Takkenberg und Mitarbeitern (81) die präoperative NYHA-Klasse IV sowie eine lange Bypasszeit. Yankah et al. identifizierten diesbezüglich die NYHA-Klasse IV in Verbindung mit Sepsis (84).

4.2 Morbidität

Frühpostoperativ wurden klappenbedingt folgende Re-Eingriffe durchgeführt: Ersatz des Autografts wegen technisch bedingter Dysfunktion. Nicht klappen- jedoch auch kardialassoziiert waren Rethorakotomien bei Blutung sowie subxiphoidale Entlastungen bei Perikarderguß. Kardiale Ursache hatten ebenfalls eine deutlich reduzierte Auswurfleistung, Schrittmacherimplantationen bei AV-Block oder Bradykardie. Bei thrombembolischen Ereignissen mit diskreten neurologischen Defiziten war die Ursache nicht eindeutig eruierbar. Die Rate dieser in der Literatur nur selten so dezidiert angegebenen wesentlichen postoperativen Komplikationen ist vergleichbar mit den von Pesotto et al. beschriebenen Ergebnissen. Sie berichten über frühes Autograftversagen bei 0,9 %, Reexploration aufgrund einer Blutung bei 3,6 %, Drainage eines Perikardergusses bei 2,7 %, behandlungsbedürftiges Vorhofflimmern bei 1,8 % und die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation bei 0,9 % ihrer 111 Patienten (50). Fullerton und Mitarbeiter gaben an, dass bei einem von 44 Patienten die Implantation einer IABP notwendig wurde (27). Die Rate an postoperativ auftretenden Temperaturerhöhungen mit oder ohne weitere Entzündungszeichen betrug 11 %. Möglicherweise sind diese zum Teil durch Abstoßungsreaktionen zu erklären (66).

Im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit beträgt die Rate an Folgeschäden, die jenseits der frühpostoperativen Phase von 30 Tagen liegen, 6,0 % pro Patientenjahr (n = 57). Davon waren bei 34 Patienten OP- bzw. kardialassozierte Spätkomplikationen zu beobachten. Elf weitere Ereignisse waren thrombembolischen oder Blutungsursprungs. 1998 lag die postoperative Komplikationsrate des Ross-Registers für 1656 Patienten bei 16,2 % (49).

4.3 Reoperationshäufigkeit

Bezüglich der von der Ross-Prozedur betroffenen Klappen waren jenseits der frühpostoperativen Phase bei insgesamt fünf Patienten Reoperationen notwendig. Diese bezogen sich in einem Fall auf den Autograft (Endokarditis), in drei Fällen auf den Homograft (einmal Stenose, zweimal Insuffizienz) und bei einer Patientin sowohl auf den Auto- als auch den Homograft (Aorten- und Pulmonalklappeninsuffizienz). Der Homograft wurde jeweils durch einen herkömmlichen Homo- bzw. SynerGraft® ersetzt, anstelle des pulmonalen Autografts eine Kunststoffprothese implantiert. Somit ergab sich insgesamt eine Reoperationshäufigkeit von 0,6 % pro Patientenjahr.

Ross et al. berichteten, dass sich nur 15 % ihrer Patientenpopulation (n = 339) nach 20 Jahren einer Reoperation unterziehen mussten (60). Ursache hierfür waren in den meisten Fällen technische Fehler bei der Implantation der Klappen. Oury und Mitarbeiter zeigten anhand des Ross-Registers mit 2523 Patienten jedoch lediglich 70 %-iger Nachuntersuchungsvollständigkeit eine Gesamtrate an Reoperationen von 6,9 % nach zehn Jahren. Davon waren 5,4 % klappenbezogene Eingriffe – bei einer Autograft-Explantationsrate von 1,9 % und Versagen des pulmonalen Homografts in 1,3 % (49). In der Mehrzahl der neueren Studien wird die Indikation zur Reoperation vor allem aufgrund von Dysfunktionen des Homografts im rechtsventrikulären Ausflusstrakt gestellt. Elkins und Mitarbeiter beschreiben eine Freiheit von Reoperationen des pulmonalen Autografts von 94 ± 3 % und von 90 ± 4 % für den pulmonalen Homograft – jeweils nach 8 Jahren (23).

4.4 Klinischer Status

Über 90 % der Patienten gaben im Rahmen der letzten Nachuntersuchung an, keine Limitationen der klinischen Belastbarkeit zu haben (NYHA I). Eine diesbezügliche anhaltende Verbesserung wurde auch in den Studien von Fullerton und Mitarbeitern (27), Takkenberg et al. (81) sowie Santini et al. (62) nachgewiesen.

Auch die niedrige Rate an Komplikationen führt – wie in anderen Studien (20, 36, 55, 79, 81) belegt – zu einer subjektiven Verbesserung des klinischen Bildes.

4.5 Funktion des pulmonalen Autografts

4.5.1 Aortenklappeninsuffizienz

Die Anpassung der Geometrie zwischen aortaler und pulmonaler Wurzel ist Voraussetzung für ein anhaltendes Ergebnis (18, 80). Der pulmonale Autograft kann – wie von Fullerton angegeben – durch zwei verschiedene Mechanismen insuffizient werden: Entweder ist die Größe des pulmonalen Annulus geringer als die Größe des aortalen Annulus oder der sinutubuläre Übergang des Autografts wird verzogen. Beides führt zu einem unvollständigen Klappenschluss (27).

Eine kompetente oder mit nur geringfügiger Regurgitation beschriebene Neo-Aortenklappe fand sich in dieser Studie bei fast 80 % der Patienten. Nur bei einem Patienten fand sich eine drittgradige Insuffizienz, eine viertgradige wurde nicht diagnostiziert.

Die ausgezeichnete Funktion des Autografts unter Ruhebedingungen wurde in vielen Studien belegt (37). Auch für dessen Funktion unter Stressbedingungen zeigten sich in verschiedenen Arbeiten hervorragende Ergebnisse (15, 48, 70). Eine Autograft-Insuffizienz tritt zumeist frühzeitig nach der Operation auf, kann sich aber auch während einer längeren Nachbeobachtungsphase entwickeln (12, 23, 50, 64). Luciani und Kollegen berichten, dass eine signifikante Autograft-Dysfunktion nur eine Minderheit der Patienten betrifft, jedoch eine höhere

Prävalenz zeigt bei jenen mit einer Dilatation der körpereigenen Spenderklappe (41). Bei dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit wurde fast ausschließlich die Subkoronartechnik angewandt. Da bei dieser das Risiko der Wurzeldilatation minimiert ist, wurden klinisch relevante Insuffizienzen kaum beobachtet.

4.5.2 Transvalvulärer Gradient

Der Gradient über der Aortenklappe blieb während des Beobachtungszeitraumes im Wesentlichen im physiologischen Bereich. Dieses Ergebnis deckt sich mit den in Arbeiten von da Costa et al. und Böhm et al. beschriebenen Werten (9, 15). Allerdings beschreiben letztere, dass in Fällen einer komplexen Ausgangssituation und bei durchgeführten Begleiteingriffen (u.a. ACVB-Chirurgie, VSD-Verschluss, Erweiterung des linksventrikulären Ausflusstrakts nach Manouguian, Ersatz der Aorta ascendens) die Gradienten signifikant höher sind als bei Patienten mit alleiniger Ross-Prozedur (7). In Untersuchungen von Schmidtke et al. (63) zeigte sich hingegen, dass bei Operationen mit zusätzlichen Begleiteingriffen lediglich die Aortenabklemmzeit signifikant höher war. Es wurden keine Unterschiede bezüglich der Ejektionsfraktion oder der pulmonalen sowie aortalen Druckgradienten gefunden.

4.5.3 Effektive Aortenklappenöffnungsfläche

Die effektive Neo-Aortenklappenöffnungsfläche verblieb während des Nachbeobachtungszeitraumes nahezu konstant und betrug zum Zeitpunkt der letzten Verlaufskontrolle $3,05 \pm 0,96 \text{ cm}^2$. Dies entspricht einer mittleren Klappenöffnungsfläche, die vergleichbar ist mit der einer gesunden Aortenklappe (26). Damit befanden sich die Ergebnisse des in dieser Untersuchung dargestellten Patientenkollektivs in ähnlichem Rahmen wie in anderen Arbeiten beschrieben (15).

4.6 Entwicklung der linkventrikulären Masse und des linkventrikulären Diameters

Die ausgezeichnete hämodynamische Funktion des Autografts führte – wie auch in anderen Studien beschrieben (15, 75) – zu einer deutlichen Regression der linkventrikulären Hypertrophie sowie einer Abnahme des linkventrikulären Diameters. Santini et al. berichten im Verhältnis zu den präoperativ erhobenen Befunden über einen signifikanten mittleren Regressionsgrad von $34 \pm 13 \%$ nach einer sechsmonatigen Nachbeobachtungszeit (62).

4.7 Funktion des pulmonalen Homografts

Die Hämodynamik des Homografts ist in verschiedenen Studien unter Ruhe- versus Belastungsbedingungen untersucht und als hervorragend beschrieben worden (15, 39, 52, 54, 70). Nach Böhm ist eine Dysfunktion des pulmonalen Homografts selten, aber unvorhersehbar (9).

Carr-White und Mitarbeiter beschreiben eine Reoperationsfreiheit von 96,7 % nach sieben Jahren. Ihrer Meinung nach könnte eine frühpostoperative, inflammatorische Reaktion auf den pulmonalen Homograft zu einer durch perivaskuläre Infiltration hervorgerufenen, extrinsischen Kompression und/oder Schrumpfung führen. Jedoch ergab ihre multivariate Varianzanalyse von patienten-, operations- und homograftbezogenen Variablen keine signifikanten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Stenose der Neo-Pulmonalklappe (11). Da mit dem Homograft immunogenes Material transplantiert wird, erscheint eine immunologisch vermittelte Klappendestruktion für Salomon und Kollegen denkbar (61). Die histologische Aufarbeitung eines explantierten Homografts der in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Serie konnte eine immunologische Reaktion nicht ausschliessen. In zwei anderen Fällen wurde eine hochgradige Sklerosierung bzw. eine Fibrose diagnostiziert. Über ähnliche Beobachtungen berichteten auch andere Operationsteams (57, 83).

4.7.1 Pulmonalklappeninsuffizienz

Nur bei neun der nachuntersuchten Patienten trat eine zweit- bzw. drittgradige ($n = 1$) Pulmonalklappeninsuffizienz auf. Ähnliche Ergebnisse finden sich in der Literatur: Carr-White und Mitarbeiter berichten, dass bei keinem ihrer 144 Patienten mehr als eine geringe Regurgitation zu finden war (11). Raanani et al. hingegen geben eine Gesamt-Insuffizienzrate von 9,5 % an (10 von 105 Patienten). Die Regurgitationen waren verschiedenen Ausmasses und in der Regel vergesellschaftet mit einer Stenose (56).

4.7.2 Transvalvulärer Gradient

In dem Patientenkollektiv dieser Arbeit betragen die Druckgradienten über der Neo-Pulmonalklappe im Rahmen der letzten Nachuntersuchung maximal bzw. im Mittel $14,1 \pm 8,2$ (1,8 bis 63,4) bzw. $7,5 \pm 4,8$ (1,0 bis 37,7) mmHg.

Dieses Ergebnis deckt sich mit denen, die andere Operateure erzielen: Böhm beschreibt einen mittleren Wert von $14,2 \pm 11,5$ mmHg (8), Sirvydis gibt ihn mit 11,5 mmHg an (75). Nach da Costa und Mitarbeitern sind geringe bis moderate Gradienten häufig und sollten sorgfältig nachuntersucht werden. Den mittleren Gradienten geben sie mit $9,1 \pm 5,3$ mmHg an (15). Auch Briand fand bei einigen Patienten mittelmäßig erhöhte Gradienten über dem rechtsventrikulären Ausflustrakt (10). Er beschreibt, dass eine progressive Degeneration besonders innerhalb der ersten sechs postoperativen Monate zu beobachten ist. Diese stabilisiere sich in den meisten Fällen nach Ablauf eines Jahres. Dies deckt sich mit unseren Beobachtungen, nach denen innerhalb des ersten postoperativen Jahres z.T. ein steiler Anstieg verzeichnet werden kann, der sich im zweiten Jahr deutlich abflacht. In anderen Studien (51, 56) wird jedoch warnend darauf hingewiesen, dass Stenosen des pulmonalen Homografts teilweise erst mehrere Jahre nach der Operation auftreten.

Nach Carr-White et al. ist die Stenosierung des Homografts durch dessen früh-postoperative, inflammatorische Reaktion hervorgerufen, die zu einer

extrinsischen Kompression und/oder Schrumpfung führt (11). Dies konnte in Studien von Schmidtke et al. bestätigt werden: Hiernach steigt der Druckgradient fraglich auf dem Boden einer Abstoßungsreaktion und/oder fibrodegenerativer Veränderungen innerhalb der ersten sechs Monate postoperativ an (65). Raanani et al. beschreiben deutlich höhere Gradienten für einen Großteil ihres Klientels. Diese hatten eine signifikante Relation zur Anzahl der verschiedenen Risikofaktoren der einzelnen Patienten (56).

4.8 Probleme und potenzielle Komplikationen

Viele Autoren schliessen eine immunologische Reaktion im Sinne einer chronischen Abstoßungsreaktion am pulmonalen Homograft als Ursache der beobachteten Degeneration nicht aus (44, 53). Böhm und Mitarbeiter schlagen deshalb vor, den pulmonalen Autograft möglichst kurz zu halten. Im Folgenden sei dann die Implantation eines entsprechend kurzen Homografts möglich, was ein Minimum an Fremdgewebe bedeute (9).

Erste Veröffentlichungen der Ergebnisse über den Verlauf nach Implantation besonders dezellularisierter Homografts (SynerGraft®) geben Hinweis auf eine stabilere Funktion der Ersatzventile im Vergleich zu konventionellen Homografts. Es konnte über eine signifikant geringere Verkleinerung der effektiven Öffnungsfläche sowie ein geringerer Anstieg der transvalvulären Gradienten berichtet werden (72). Bechtel und Kollegen beschrieben kürzlich, dass Patienten nach Implantation eines SynerGraft® postoperativ deutlich geringere Temperaturanstiege zeigten und keine HLA-Antikörper entwickelten. Dennoch zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe allerdings keine hämodynamischen Vorteile (4).

Simon et al. beklagten einen Frühletalität in drei von vier beschriebenen Fällen einer Implantation einer porcinen SynerGraft®-Klappe. Deren xenogene Kollagenmatrix habe eine starke inflammatorische Antwort hervorgerufen (74).

Ein spezielles Matching bezüglich der Blutgruppentypisierung fand für die Patienten dieser Studie nicht statt. Nach Kadner und Mitarbeitern spielt die Blutgruppenkompatibilität keine entscheidende Rolle bezüglich der Homograft-Degeneration (34). Ihre Studien geben Hinweise darauf, dass die valvulären Endothelien eine spezielle Zellklasse bilden, die keine AB0-Antigene hervorbringt (33). Allerdings zeigte sich in einer von Baskett et al. jüngst veröffentlichten Studie, dass eine Diskrepanz der AB0-Komponenten sowie der HLA-Antigene bei Kindern zu einem beschleunigten Versagen des pulmonalen Homografts führt (2).

Auch nach Bechtel et al. kann die Implantation eines kryokonservierten Homografts eine spezifische humorale Antwort bewirken. Einen Zusammenhang zwischen dem von ihnen beobachteten signifikanten Anstieg des Druckgradienten über dem Homograft und dem Grad der Histoinkompatibilität konnten sie allerdings nicht herstellen (3).

Die Zahl der durchgeführten Ross-Operationen nahm im letzten Jahr dem internationalen Ross-Register zufolge deutlich ab (www.rossregistry.com). Dies mag zum einen an einer Rückläufigkeit der an das internationale Register gemeldeten Fälle liegen. Zumal u.a. in Spanien (13) und Deutschland nationale Register etabliert wurden. Zum anderen mögen auch die veröffentlichten mittel- und langfristigen Ergebnisse zu einer niedrigeren Operationsrate nach dem Ross-Prinzip beitragen: Da nur wenige Operateure die Subkoronartechnik anwenden, kommt es in vielen Fällen aufgrund der Wurzeldilatation zur Insuffizienz der Aortenklappe. Die Frage nach der Überlegenheit dieses Procederes – bei Anwendung der Subkoronartechnik – gegenüber herkömmlichen Aortenklappenersatzverfahren ist für die betroffenen Patienten nur unter Berücksichtigung subjektiver Faktoren beantwortbar.

4.9 Risikofaktoren

In dem Patientenkollektiv dieser Studie war die Summe an beobachteten Ereignissen zu niedrig für eine statistisch angemessene Analyse in Hinblick auf Risikofaktoren.

Ein niedriges Operationsalter wurde von Daenen et al. als Risikofaktor für die Haltbarkeit des pulmonalen Homografts beschrieben (16). Sie machten aber darauf aufmerksam, dass diese nicht verwechselt werden darf mit dem „Auswachsen“ eines kleinen Homografts im frühen Kindesalter. Eine längere Aortenabklemmzeit war ebenfalls limitierender Faktor für die Homograft-Haltbarkeit. Nach ihrer uni- und multivariaten Varianzanalyse war das niedrigere Patientenalter auch ein prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer Insuffizienz. Raanani und Kollegen zufolge sind ein niedrigeres Donoralter, eine kürzere Dauer der Kryokonservierung sowie eine kleinere Homograft-Größe unabhängige Prädiktoren für eine späte Stenose des pulmonalen Homografts (56). Nach Tweddel et al. ergab die Analyse multipler Variablen, dass jüngeres Alter, längere warme Ischämiezeit des Spenders (von der Asystolie bis zur kompletten Explantation) und kleinere Homograft-Größe unabhängige Risikofaktoren waren für Versagen oder Dysfunktion des pulmonalen Homografts (82). Bechtel und Kollegen zeigten im Rahmen einer multivariaten Varianzanalyse, dass ein kleinerer Homograft sowie geringeres Operationsalter signifikant verbunden sind mit erhöhten Druckgradienten über dem rechtsventrikulären Homograft (3). In der holländischen Multicenter-Studie konnten keine Risikofaktoren für Autograft- oder Homograft-bedingte Reoperationen identifiziert werden. Einzige Risikofaktoren für die Gesamtmortalität waren dort die präoperative NYHA-Klasse IV sowie eine lange Bypass-Zeit (81).

4.10 Limitationen der vorliegenden Studie:

Dadurch, dass dieser Studie kein prospektives Design zu Grunde liegt, ist die Datenqualität bei einzelnen Parametern verbesserungswürdig. Um für die Zukunft

auf eine solidere Datenbasis zugreifen zu können, wurde im Jahre 2002 das deutsche Ross-Register implementiert, in dem alle in Deutschland durchgeführten Operationen mit einem vereinbarten Umfang erfasst werden. Dieses Register wird in Lübeck geführt.

Da verschiedene Untersucher verantwortlich zeichneten für die Durchführung der Echokardiographien bzw. für die Nachuntersuchungen, sind diskrete Unterschiede in der Beurteilung verschiedener Parameter nicht ganz auszuschließen. Nicht für alle Patienten ist eine prä- bzw. postoperative Untersuchung in unserer Klinik durchgeführt worden. Dies lag zum einen daran, dass einige Patienten als Notfall eingewiesen und bereits in der zuweisenden Klinik sonographiert worden waren, zum anderen daran, dass die regelmäßige Durchführung nach einem festgelegten Schema sich über die Jahre entwickelt und verfeinert hat.

Die Befunde bezüglich eines einzelnen Patienten sind teilweise inkonsistent, in dem Sinne, dass entweder verschiedene – z.T. nicht in der gleichen Institution tätige – Voruntersucher zu unterschiedlichen Ergebnissen gelangen oder aber sich aus den diversen diagnostischen Methoden unterschiedliche Ergebnisse ableiteten.

Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist nur bedingt gegeben. Zum einen, da die meisten Operateure den freistehenden Aortenwurzelersatz oder die Wurzelinklusionstechnik, welche in der vorliegenden Studie bei nur knapp 6 % der inkludierten Patienten angewandt wurde, bevorzugen. Zum anderen, da in der Literatur die beschriebenen Nachuntersuchungsintervalle sowie Patientenzahlen und demzufolge die Erfahrung der Operateure stark differieren. Weiterhin sind die Patientenkollektive sehr differierenden Alters und entsprechend mit unterschiedlichen Komorbiditäten behaftet.

5. Zusammenfassung

Die Ross-Operation ist eine komplexe und – insbesondere hinsichtlich der Subkoronartechnik – technisch anspruchsvolle Operation, die einen potentiell lebenslang haltbaren Ersatz für eine erkrankte Aortenklappe ohne Notwendigkeit einer dauerhaften Antikoagulantientherapie bietet. Sie stellt daher für viele Patienten eine attraktive Alternative zu herkömmlichen Aortenklappenersatz-Operationen dar. Potentielle postoperative Risiken jedoch sind die Entwicklung von Insuffizienzen des pulmonalen Autografts bzw. Stenosen des pulmonalen Homografts.

In dieser retrospektiven Studie wurden deshalb die klinischen und echokardiographischen Ergebnisse der Anwendung des pulmonalen Autografts in der Subkoronar- und Wurzelinklusionstechnik an 296 Patienten (mittleres Operationsalter $44,8 \pm 13,2$ Jahre) innerhalb eines Zeitraums von bis zu 9 Jahren dargestellt.

Im Rahmen der letzten Nachuntersuchung (mittlerer Zeitraum $3,2 \pm 2,4$ Jahre) befanden sich über 90 % der Patienten im funktionellen Stadium NYHA I. 220 Patienten (= 77 %) hatten eine intakte Aortenklappe. Eine Aortenklappeninsuffizienz ersten Grades fand sich bei 58, eine zweitgradige nur bei acht, eine drittgradige lediglich bei einem einzigen Patienten. Es kam zu einer signifikanten Regression der linksventrikulären Masse (präoperativ $346,5 \pm 122,7$ g, bei der letzten Untersuchung $253,8 \pm 82,4$ g). Der maximale transaortale Druckgradient befand sich bei den meisten Patienten im physiologischen Bereich ($6,6 \pm 3,6$ mmHg). Eine erst- bzw. zweitgradige Insuffizienz des Homografts zeigte sich nur bei 9 Patienten. Der maximale Druckgradient über dem Homograft lag im Mittel bei $14,1 \pm 8,2$ mmHg. Im Spätverlauf wurden vier Homograft- und zwei Autograftwechsel vorgenommen, entsprechend einer Reoperationsrate von 0,6 % pro Patientenjahr. Die Freiheit von klappenbezogenen und allgemeinen Todesfällen betrug 100 respektive 95 %.

Die Zusammenschau mit anderen Untersuchungen zeigte den Resultaten anderer Operationsteams ähnliche Ergebnisse – auch wenn unterschiedliche Implantationstechniken verwendet wurden.

In dieser Studie führte die Ross-Operation zu exzellenten Ergebnissen bei einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 9 Jahren. Für die endgültige Beurteilung des

Stellenwertes dieser herausfordernden Operationstechnik sind jedoch längere Nachbeobachtungszeiträume notwendig.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Akins CW, Buckley MJ, Daggett WM, Hilgenberg AD, Vlahakes GJ, Torchiana DF, Madsen JC. Risk of reoperative valve replacement for failed mitral and aortic bioprostheses. *Ann Thorac Surg* 1998; 65(6):1545-1551.
- (2) Baskett RJ, Nanton MA, Warren AE, Ross DB. Human leukocyte antigen-DR and ABO mismatch are associated with accelerated homograft valve failure in children: implications for therapeutic interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(1):232-239.
- (3) Bechtel JFM, Bartels C, Schmidtke C, Skibba W, Muller-Steinhardt M, Kluter H, Sievers HH. Does histocompatibility affect homograft valve function after the Ross procedure? *Circulation* 2001; 104(12 Suppl 1):I25-I28.
- (4) Bechtel JFM, Mueller-Steinhardt M, Schmidtke C, Brunswik A, Stierle U, Sievers H. Evaluation of the Decellularized Pulmonary Valve Homograft (SynerGraft™). *J Heart Valve Dis.* 12, 734-740. 2003.
- (5) Blome-Eberwein SA, Mrowinski D, Hofmeister J, Hetzer R. Impact of mechanical heart valve prosthesis sound on patients' quality of life. *Ann Thorac Surg* 1996; 61(2):594-602.
- (6) Botha CA, Rupp W, Bohm JO, Roser D, Rein JG. The pulmonary autograft (Ross operation) as aortic valve replacement. *S Afr Med J* 1999; 89:C202-208.
- (6) Böhm JO, Botha CA, Hemmer W, Roser D, Starck C, Blumenstock G, Rein JG. The Ross operation as a combined procedure and in complicated cases -is there an increased risk? *Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49(5):300-305.

- (8) Böhm JO, Botha CA, Hemmer W, Roser D, Starck CT, Blumenstock G, Rein JG. The ross operation in 225 patients: a five-year experience in aortic root replacement. *J Heart Valve Dis* 2001; 10(6):742-749.
- (9) Böhm JO, Botha CA, Rein JG, Roser D. Technical evolution of the Ross operation: midterm results in 186 patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(5 Suppl):S340-S343.
- (10) Briand M, Pibarot P, Dumesnil JG, Cartier P. Midterm echocardiographic follow-up after Ross operation. *Circulation* 2000; 102(19 Suppl 3):III10-III14.
- (11) Carr-White GS, Kilner PJ, Hon JK, Rutledge T, Edwards S, Burman ED, Pennell DJ, Yacoub MH. Incidence, location, pathology, and significance of pulmonary homograft stenosis after the Ross operation. *Circulation* 2001; 104(12 Suppl 1):I16-I20.
- (12) Chambers JC, Somerville J, Stone S, Ross DN. Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease: long-term results of the pioneer series. *Circulation* 1997; 96(7):2206-2214.
- (13) Concha M, Pradas G, Juffe A, Caffarena JM, Montero A, Aranda PJ. Comprehensive experience with the Ross operation in Spain. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24(4):521-526.
- (14) Criteria Committee NYHA I. Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis. 114. Little Brosn & Co Inc., Boston, Mass., 1964.
- (15) da Costa F, Haggi H, Pinton R, Lenke W, Adam E, Costa IS. Rest and exercise hemodynamics after the Ross procedure: an echocardiographic study. *J Card Surg* 1998; 13(3):177-185.

- (16) Daenen W, Gewillig M. Factors influencing medium-term performance of right-sided cryopreserved homografts. *J Heart Valve Dis* 1997; 6(4):347-353.
- (17) David TE, Omran A, Ivanov J, Armstrong S, de Sa MP, Sonnenberg B, Webb G. Dilation of the pulmonary autograft after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119(2):210-220.
- (18) David TE, Omran A, Webb G, Rakowski H, Armstrong S, Sun Z. Geometric mismatch of the aortic and pulmonary roots causes aortic insufficiency after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(5):1231-1237.
- (19) Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57(6):450-458.
- (20) Dossche KM, de la Riviere AB, Morshuis WJ, Schepens MA, Ernst SM, van den Brand JJ. Aortic root replacement with the pulmonary autograft: an invariably competent aortic valve? *Ann Thorac Surg* 1999; 68(4):1302-1307.
- (21) DuBois D, DuBois E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med* 1916; 17:863-871.
- (22) Edmunds LHJr, Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for Reporting Morbidity and Mortality After Cardiac Valvular Operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(3):932-935.
- (23) Elkins RC. The Ross operation: a 12-year experience. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(3 Suppl):S14-S18.

- (24) Elkins RC, Knott-Craig CJ, Ward KE, McCue C, Lane MM. Pulmonary autograft in children: realized growth potential. *Ann Thorac Surg* 1994; 57(6):1387-1393.
- (25) Elkins RC, Lane MM, McCue C. Pulmonary autograft reoperation: incidence and management. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(2):450-455.
- (26) Erbel R, Kneissl GD, Schweizer P, Lambertz HJ, Engberding R. Qualitätsleitlinien in der Echokardiographie. *Z Kardiol* 2003; 86:387-403.
- (27) Fullerton DA, Fredericksen JW, Sundaresan RS, Horvath KA. The ross procedure in adults: intermediate-term results. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(2):471-477.
- (28) Garrow J.S., Webster J. Quetelet's index (W/H^2) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985; 9(2):147-153.
- (29) Gerestein CG, Takkenberg JJM, Oei FBS, Cromme-Dijkhuis AH, Spitaels SEC, van Herwerden LA, Steyerberg EW, Bogers AJJC. Right ventricular outflow tract reconstruction with an allograft conduit. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(3):911-917.
- (30) Gorczynski A, Trenkner M, Anisimowicz L, Gutkowski R, Drapella A, Kwiatkowska E, Dobke M. Biomechanics of the pulmonary autograft valve in the aortic position. *Thorax* 1982; 37(7):535-539.
- (31) Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(4):1152-1158.

- (32) Hokken RB, Cromme-Dijkhuis AH, Bogers AJ, Spitaels SE, Witsenburg M, Hess J, Bos E. Clinical outcome and left ventricular function after pulmonary autograft implantation in children. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(6):1713-1717.
- (33) Kadner A, Chen RH, Mitchell RN, Adams DH. Lack of ABH-antigen expression on human cardiac valves. *J Heart Valve Dis* 2000; 9(4):512-516.
- (34) Kadner A, Chen RH, Mitchell RN, Adams DH. Hemograft crossmatching is unnecessary due to the absence of blood group antigens. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(5 Suppl):S349-S352.
- (35) Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-481.
- (36) Knott-Craig CJ, Elkins RC, Santangelo KL, McCue C, Lane MM. Aortic valve replacement: comparison of late survival between autografts and homografts. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(5):1327-1332.
- (37) Kouchoukos NT, Davila-Roman VG, Spray TL, Murphy SF, Perrillo JB. Replacement of the Aortic Root with a Pulmonary Autograft in Children and Young Adults with Aortic-Valve Disease. *N Engl J Med* 1994; 330(1):1-6.
- (38) Kvidal P, Bergstrom R, Malm T, Stahle E. Long-term follow-up of morbidity and mortality after aortic valve replacement with a mechanical valve prosthesis. *Eur Heart J* 2000; 21(13):1099-1111.
- (39) Laforest I, Dumesnil JG, Briand M, Cartier PC, Pibarot P. Hemodynamic performance at rest and during exercise after aortic valve replacement: comparison of pulmonary autografts versus aortic homografts. *Circulation* 2002; 106(12 Suppl 1):I57-I62.

- (40) Lower RR, Stofer CR, Shumway NE. A study of pulmonary valve autotransplantation. *Surgery* 1960; 48:1090-1100.
- (41) Luciani GB, Casali G, Favaro A, Prioli MA, Barozzi L, Santini F, Mazzucco A. Fate of the aortic root late after Ross operation. *Circulation* 2003; 108 Suppl 1:II61-II67.
- (42) Marino BS, Wernovsky G, Rychik J, Bockoven JR, Godinez RI, Spray TL. Early results of the Ross procedure in simple and complex left heart disease. *Circulation* 1999; 100(19 Suppl):II162-II166.
- (43) Matsuki O, Okita Y, Almeida RS, McGoldrick JP, Hooper TL, Robles A, Ross DN. Two decades' experience with aortic valve replacement with pulmonary autograft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95(4):705-711.
- (44) Neves JP, Gulbenkian S, Ramos T, Martins AP, Caldas MC, Mascarenhas R, Guerreiro M, Matoso-Ferreira A, Santos R, Monteiro C, Melo JQ. Mechanisms underlying degeneration of cryopreserved vascular homografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113(6):1014-1021.
- (45) Oswald JD, Dewan SJ, Mueller MC, Nelson S. Highlights of a ten-year experience with the Ross procedure. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(5 Suppl):S332-S335.
- (46) Oury JH. www.rossregistry.com.
- (47) Oury JH, Angell WW, Eddy AC, Cleveland JC. Pulmonary autograft – past, present, and future. *J Heart Valve Dis* 1993; 2(4):365-375.
- (48) Oury JH, Doty DB, Oswald JD, Knapp JF, Mackey SK, Duran CM. Cardiopulmonary response to maximal exercise in young athletes following the Ross procedure. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(6 Suppl):S153-S154.

- (49) Oury JH, Hiro SP, Maxwell JM, Lamberti JJ, Duran CM. The Ross Procedure: current registry results. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(6 Suppl):S162-S165.
- (50) Pessotto R, Wells WJ, Baker CJ, Luna C, Starnes VA. Midterm results of the Ross procedure. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(5 Suppl):S336-S339.
- (51) Phillips JR, Daniels CJ, Orsinelli DA, Orsinelli MH, Cohen DM, Brown DA, Allen HD. Valvular hemodynamics and arrhythmias with exercise following the Ross procedure. *Am J Cardiol* 2001; 87(5):577-583.
- (52) Pibarot P, Dumesnil JG, Briand M, Laforest I, Cartier P. Hemodynamic performance during maximum exercise in adult patients with the ross operation and comparison with normal controls and patients with aortic bioprostheses. *Am J Cardiol* 2000; 86(9):982-988.
- (53) Pillsbury RC, Shumway NE. Replacement of the aortic valve with the autologous pulmonic valve. *Surg Forum* 1966; 17:176-177.
- (54) Porter GF, Skillington PD, Bjorksten AR, Morgan JG, Yapanis AG, Grigg LE. Exercise hemodynamic performance of the pulmonary autograft following the Ross procedure. *J Heart Valve Dis* 1999; 8(5):516-521.
- (55) Prat A, Grandmougin D, Decoene C, Godart FR, Saez d, I, Savoye C, Goffin Y, Stankowiak C. Aortic root replacement with a pulmonary autograft in young adults: medium-term results in 70 patients. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(6 Suppl):S148-S152.
- (56) Raanani E, Yau TM, David TE, Dellgren G, Sonnenberg BD, Omran A. Risk factors for late pulmonary homograft stenosis after the Ross procedure. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(6):1953-1957.

- (57) Rajani B, Mee RB, Ratliff NB. Evidence for rejection of homograft cardiac valves in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115(1):111-117.
- (58) Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet* 1967; 2(7523):956-958.
- (59) Ross DN. The pulmonary autograft: history and basic techniques. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8(4):350-357.
- (60) Ross DN, Jackson M, Davies J. Pulmonary autograft aortic valve replacement: long-term results. *J Card Surg* 1991; 6(4 Suppl):529-533.
- (61) Salomon RN, Friedman GB, Callow AD, Payne DD, Libby P. Cryopreserved aortic homografts contain viable smooth muscle cells capable of expressing transplantation antigens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106(6):1173-1180.
- (62) Santini F, Luciani GB, Barozzi L, Lusini M, Trimboli S, Restivo S, Mazzucco A. The Ross procedure for replacement of the bicuspid aortic valve: mid-term results from 55 consecutive cases. *J Heart Valve Dis* 2002; 11(2):226-230.
- (63) Schmidtke C, Stierle U, Sievers HH. Die Ross-Operation (pulmonaler Autograft) in der Subkoronartechnik - Sind additive operative Prozeduren ohne erhöhtes Risiko möglich? *Z.Kardiol.* 92, Suppl 1, 391-392. 2003.
- (64) Schmidtke C, Bechtel JFM, Hueppe M, Noetzold A, Sievers HH. Size and distensibility of the aortic root and aortic valve function after different techniques of the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119(5):990-997.

- (65) Schmidtke C, Stierle U, Sievers HH, Graf B. Die Ross-Operation (pulmonaler Autograft) als alternativer Aortenklappenersatz. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128:1759-1764.
- (66) Shapira OM, Fonger JD, Reardon K, Shemin RJ. Unexplained fever after aortic valve replacement with cryopreserved allografts. Ann Thorac Surg 1995; 60(2 Suppl):S151-S155.
- (67) Sievers HH, Dahmen G, Graf B, Stierle U, Ziegler A, Schmidtke C. Midterm results of the Ross procedure preserving the patient's aortic root. Circulation 2003; 108 Suppl 1:II55-II60.
- (68) Sievers HH. Stellenwert von Aortenklappenrekonstruktion und Ross-Operation bei Aortenvitien. Herz 2002; 27(5):435-444.
- (69) Sievers HH, Leyh R, Loose R, Guha M, Petry A, Bernhard A. Time course of dimension and function of the autologous pulmonary root in the aortic position. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105(5):775-780.
- (70) Sievers HH, Schmidtke C, Graf B. Hemodynamics of semilunar valves at rest and exercise at an average of more than two years after the Ross procedure. J Heart Valve Dis 2001; 10(2):166-169.
- (71) Sievers HH, Schmidtke C, Kaps M, Graf B. Aortenklappenersatz mit pulmonalem Autograft - Ross-Operation. Dt Ärztebl 1998 1998; 46:2922-2930.
- (72) Sievers HH, Stierle U, Schmidtke C, Bechtel JFM. Decellularized pulmonary homograft (SynerGraft) for reconstruction of the right ventricular outflow tract: first clinical experience. Z Kardiol 2003; 92(1):53-59.

- (73) Simon P, Aschauer C, Moidl R, Marx M, Keznickl FP, Eigenbauer E, Wolner E, Wollenek G. Growth of the pulmonary autograft after the Ross operation in childhood. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19(2):118-121.
- (74) Simon P, Kasimir MT, Seebacher G, Weigel G, Ullrich R, Salzer-Muhar U, Rieder E, Wolner E. Early failure of the tissue engineered porcine heart valve SYNERGRAFT in pediatric patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23(6):1002-1006.
- (75) Sirvydis V, Sudikiene R, Lebetkevicius V. Ross operation - immediate and mid-term results. *Cardiovasc Surg* 2000; 8(7):555-560.
- (76) Solymar L, Sudow G, Holmgren D. Increase in size of the pulmonary autograft after the Ross operation in children: growth or dilation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119(1):4-9.
- (77) Starnes VA, Luciani GB, Wells WJ, Allen RB, Lewis AB. Aortic root replacement with the pulmonary autograft in children with complex left heart obstruction. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(2):442-448.
- (78) Stelzer P, Jones DJ, Elkins RC. Aortic root replacement with pulmonary autograft. *Circulation* 1989; 80(5 Pt 2):III209-III213.
- (79) Stelzer P, Weinrauch S, Tranbaugh RF. Ten years of experience with the modified Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115(5):1091-1100.
- (80) Svensson G, Aljassim O, Svensson SE, Bech-Hanssen O, Kjellman U. Anatomical mismatch of the pulmonary autograft in the aortic root may be the cause of early aortic insufficiency after the Ross procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(6):1049-1054.

- (81) Takkenberg JJM, Dossche KME, Hazekamp MG, Nijveld A, Jansen EWL, Waterbolk TW, Bogers AJJC. Report of the Dutch experience with the Ross procedure in 343 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22(1):70-77.
- (82) Tweddell JS, Pelech AN, Frommelt PC, Mussatto KA, Wyman JD, Fedderly RT, Berger S, Frommelt MA, Lewis DA, Friedberg DZ, Thomas JP, Jr., Sachdeva R, Litwin SB. Factors affecting longevity of homograft valves used in right ventricular outflow tract reconstruction for congenital heart disease. *Circulation* 2000; 102(19 Suppl 3):III130-III135.
- (83) Vogt PR, Stallmach T, Niederhauser U, Schneider J, Zund G, Lachat M, Kunzli A, Turina MI. Explanted cryopreserved allografts: a morphological and immunohistochemical comparison between arterial allografts and allograft heart valves from infants and adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15(5):639-644.
- (84) Yankah AC, Weng Y, Hofmeister J, Alexi-Meskishvili V, Siniawski H, Lange PE, Hetzer R. Freehand subcoronary aortic valve and aortic root replacement with cryopreserved homografts: intermediate term results. *J Heart Valve Dis* 1996; 5(5):498-504.
- (85) Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16(7):777-802.

7. Danksagung

Das Material der vorliegenden Arbeit wurde von Anfang Juni 2001 bis Ende Juli 2003 gesammelt.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Hans-Hinrich Sievers bedanke ich mich für die Überlassung des Promotionsthemas, für die gute Betreuung und dafür, dass er mir die von ihm gezeichneten Abbildungen zur Operationstechnik zur Verfügung stellte.

Ich bedanke mich bei Frau Dr. med. Claudia Schmidtke für ihre anregende Kritik und zahlreiche Diskussionen, die zugleich Lehre und Ansporn waren. Ihre umfangreichen wissenschaftlichen Erfahrungen hatten großen Einfluss auf diese Arbeit. Sie stellte mir zudem umfangreiche Materialien zur Verfügung.

Den Kollegen auf Assistenz- und Oberarztenebene möchte ich für viele wichtige Anregungen und Hinweise danken.

Frau Dipl.-Dok. Ute Schubert bin ich sehr dankbar für die Bereitstellung eines hervorragend ausgestatteten Arbeitsplatzes sowie ihre umfangreiche und stets motivierende Unterstützung – insbesondere beim Aufbau der und Fragen zur Datenbank sowie zum Referenzmanager.

Meinem Chef Herrn Michael Hartlage bin ich sehr dankbar für seine nicht zu unterschätzende Unterstützung dadurch, dass ich meine Urlaubstage höchst flexibel einsetzen konnte.

Ganz besonders dankbar bin ich vielen Kollegen, meinen Freunden und meiner Familie – insbesondere meinen Eltern Dieter und Ute Jungjohann und meiner Schwester Imme Jungjohann sowie meiner Freundin Antje Konrad – für die mentale, moralische und tatkräftige Unterstützung, geduldige Rücksicht- und Anteilnahme während der langen Zeit der Bearbeitung dieses Themas. Meinen beiden Paten Ute Warnke-Berg und Claus Ruser danke ich sehr für die Begleitung auf ihre persönliche Art.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

| | |
|---------------|---|
| Name | Gyde Jungjohann |
| Geburtsort | Flensburg |
| und -datum | 04. 03.1964 |
| Eltern | Dieter und Ute Jungjohann, geb. Ruser |
| Geschwister | Imme (1965) und Hauke (1967) Jungjohann |
| Familienstand | ledig |

Schulbildung

| | |
|-------------|--|
| 1970 - 1974 | Grundschule in Westerland/Sylt und in Boostedt, Kreis Segeberg |
| 1974 - 1983 | Gymnasium Holstenschule, Neumünster Abschluss: Abitur, Mai 1983 |

Studium

| | |
|-----------------|--|
| 04. 84 - 05. 92 | Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg |
| 08. 87 | Physikum |
| 03. 89 | 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 03. 91 | 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 05. 92 | 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |

Famulaturen

| | |
|-----------------|--|
| 02. 88 - 03. 88 | Gastroenterologie, Prof. Dr. Henning, Klinik Föhrenkamp, Mölln |
| 10. 88 | Gynäkologie, Dr. Schneider-Affeld Friedrich-Ebert-Krankenhaus, Neumünster |

08. 89 - 09. 89 Endoskopische Chirurgie, Prof. Dr. Soehendra,
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg

10. 89 Ambulanz und Poliklinik, Dr. Krämer,
Friedrich-Ebert-Krankenhaus, Neumünster

Praktisches Jahr

04. 91 - 08. 91 Innere Medizin, Prof. Dr. Begemann,
Allg. Krankenhaus St. Georg, Hamburg

08. 91 - 12. 91 Gynäkologie und Geburtshilfe, Prof. Dr.
Carstensen, Albertinen-Krankenhaus, Hamburg

12. 91 - 01. 92 Chirurgie, Prof. Dr. Robbs,
King Edward VIII Hospital, Durban, Südafrika

02. 92 - 03. 92 Chirurgie, Dr. Liebenberg und
Chirurgische Notaufnahme, Dr. Scheinfeld,
Victoria Hospital, Wynberg (Kapstadt), Südafrika

Studienbezogene Erfahrungen

10. 83 - 12. 83 Krankenpflegepraktikum,
Friedrich-Ebert-Krankenhaus, Neumünster

11. 85 - 06. 90 Nachtwache im Angestelltenverhältnis,
Blindenaltenheim Falkenried, Hamburg

08. 89 - 09. 89 Studentische Hilfskraft in der Endoskopischen
Chirurgie, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf,
Hamburg

07. 90 - 11. 91 Studentische Hilfskraft in der Chirurgie,
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg

08. 90 - 11. 91 Studentische Hilfskraft in der Anästhesie,
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg

05. 91 - 12. 94 Nachtwache auf den Diabetes-Stationen,
Krankenhaus Bethanien, Hamburg

Weiterbildung/Berufserfahrung

| | |
|-----------------|--|
| 07. 92 - 12. 93 | Ärztin im Praktikum, Klinik für Allgemeine und Thoraxchirurgie, der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel; Direktor: Prof. Dr. Bernd Kremer |
| 01. 95 - 12. 95 | Weiterbildungsassistentin für Allgemeinmedizin, Praxis Gunter Bernau, Hambergen |
| 01. 96 - 07. 96 | Weiterbildung Naturheilverfahren |
| 08. 96 - 09. 96 | Assistenzärztin, Strandklinik Boltenhagen; Leitender Chefarzt: PD Dr. Hans-Andreas v. Kurnatowski |
| 10. 96 - 08. 00 | Assistenzärztin, Medizinisch-Psychosomatische Klinik Bad Bramstedt; Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Detlev O. Nutzinger |
| 11. 98 - 08. 00 | Bereitschaftsärztin, Fachklinik Freudenholm-Ruhleben; Chefarzt: Heiner Schmidt |
| 10. 00 - 02. 01 | Assistenzärztin, Fachklinik Freudenholm-Ruhleben; Chefarzt: Heiner Schmidt |
| 02. 01 - 04. 01 | Trainee beim Institut für Ausbildung, Beratung und Unternehmensentwicklung in der Gesundheitsversorgung, Hamburg |
| Seit 08. 01 | Qualitätsmanagerin und Medizincontrollerin im Krankenhaus Mariahilf, Hamburg |

Qualifikationen

| | |
|--------|--|
| 08. 94 | Fachkunde Rettungsdienst |
| 07. 95 | Praktische Ärztin |
| 08. 96 | Zusatzbezeichnung Naturheilverfahren |
| 02. 97 | Zertifikat Ernährungsbeauftragte Ärztin |
| 12. 97 | Fachärztin für Allgemeinmedizin |
| 02. 01 | Zusatzbezeichnung Psychotherapie beantragt |

07. 01

Zertifikat Qualitätsmanagement BÄK