

Aus der Medizinischen Klinik II (Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin)
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Ingo Eitel

**Auswirkung der Druckerholung auf die Beurteilung der Funktion
des pulmonalen Homotransplantats nach Ross-OP mittels
Doppler-Ultraschall**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

– Aus der Sektion Medizin –



Vorgelegt von Jule Rohde
aus Rotenburg (Wümme)

Lübeck 2025

1. Berichterstatter:

PD Dr. med. Jan-Christian Reil

Ko-Betreuer:

Prof. Dr. med. Stephan Ensminger

2. Berichterstatter/Berichterstatterin:

Prof. Dr. med. Doreen Richardt

Tag der mündlichen Prüfung: 14.02.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 24.02.2025

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Druckerholung	1
1.1.1 Theoretischer Hintergrund für Druckerholung und Energy Loss	3
1.1.2 Druckerholung im linken Herzen	4
1.1.3 Druckerholung im rechten Herzen	8
1.2 Ross-Operation	10
1.2.1 Stenose eines pulmonalen Homotransplantats	13
1.3 Aortenklappenstenose	14
1.4 Fragestellung der Arbeit	18
2. Methodik	19
2.1 Definition der Parameter	19
2.2 Patientenkollektiv	23
2.3 Echokardiografische Messungen	24
2.4 CT-angiografische Untersuchung	27
3. Statistik	28
4. Ergebnisse	29
5. Diskussion	46
5.1 Nicht-invasive Evidenz für das EL-Konzept in der Pulmonalarterie	46
- Messung des RVSP	46
5.2 Auftreten und Ausmaß der Druckerholung in der poststenotischen Pulmonalarterie	47
5.3 Druckerholung und die Entlastung des rechten Ventrikels	51
5.4 Klinische Auswirkungen des DVI	53
5.5 Limitationen	54
5.6 Schlussfolgerung	56
6. Zusammenfassung	57

7. Literaturverzeichnis	59
8. Abbildungsverzeichnis	63
9. Tabellenverzeichnis	64
10. Danksagung	65

Abkürzungsverzeichnis

AS	Aortenklappenstenose
CT	Computertomografie
CW-Doppler	Continuous-Wave-Doppler
DE	Druckerholung
DEI	Relative Druckerholung = Druckerholungsindex = C
DVI	Dimensionsloser Geschwindigkeitsindex
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EL	Energy Loss
ELCO	Energy-Loss-Koeffizient
ELCOI	Energy-Loss-Koeffizient-Index
EOA	Effektive Klappenöffnungsfläche
EOAI	Effektiver-Klappenöffnungsflächen-Index
ESV	Endsystolisches Volumen
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
P _A	Pulmonalarterienquerschnittsfläche
P _{max}	Maximaler Druckgradient
P _{mean}	Mittlerer Druckgradient
P _{net}	Nettodruckgradient
PS	Pulmonalklappenstenose
PW-Doppler	Pulse-Wave-Doppler
RVEDD	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
RVSP	Rechtsventrikulärer Systolischer Spitzendruck
SW	Transvalvuläre Schlagarbeit
SV	Schlagvolumen
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
VC	Vena Contracta
V _r	Klappenwiderstand
VTI	Velocity Time Integral
VTR	Geschwindigkeit des Trikuspidalregurgitationssignals

1. Einleitung

1.1 Druckerholung

Über jeder verengten Klappe, wie beispielsweise einer Aortenklappenstenose (AS), kommt es zu einem Druckabfall, wenn Blut dieses Hindernis durchströmt. Distal einer AS ist die Druckerholung (DE) ein etabliertes physiologisches Prinzip, das den Druckanstieg definiert, der durch die Rückverwandlung von kinetischer Energie in potenzielle Energie distal der Aortenwurzel verursacht wird.[3] Anhand invasiver Druckmessungen im Herzkatheter lässt sich diese Druckerholung aufzeichnen. Es zeigte sich, dass eine relevante Druckerholung die funktionelle Öffnungsfläche einer stenotischen Aortenklappe vergrößert und die Belastung des linken Ventrikels dadurch verringert.[9]

Im Vergleich zur DE im linken Herzen ist die DE im rechten Herzen bislang kaum erforscht. Lediglich eine Studie von Singh et al. konnte an pädiatrischen Patientinnen und Patienten¹ eine DE bei angeborener Pulmonalklappenstenose (PS) nachweisen.[38] Die Bedeutung einer DE in der Pulmonalarterie bei Erwachsenen ist bis dato unerforscht.

Eine PS ist in der Regel kongenitalen Ursprunges und ein beim Erwachsenen sehr seltenes Klappenvitium, welches kaum Beachtung findet. Es bedarf nur selten einer Intervention, da die erwachsenen Patienten meist lange Zeit beschwerde- und progressionsfrei mit der PS leben können.[13]

Von Bedeutung und in dieser Studie erstmalig untersucht wurden jedoch das Auftreten und die Auswirkungen der DE mit Hilfe des Dopplergradienten der 2D-Echokardiografie in der Pulmonalarterie distal des degenerierten Homotransplantats bei Patienten nach einer Ross-Operation. Dieses Operationsverfahren wird vor allem bei jungen Patienten durchgeführt und bietet die Möglichkeit der Aortenklappenrekonstruktion durch die patienteneigene Pulmonalklappe. In vakanter Pulmonalklappenposition wird anschließend ein Homotransplantat eingesetzt.[37]

¹ Im Folgenden dient die Verwendung des generischen Maskulinums der Abbildung aller Geschlechteridentitäten.

Insgesamt sind die Raten einer Re-Intervention nach einer Ross-Operation sehr niedrig. Die größte Gefahr für eine Komplikation in der langfristigen Nachsorge besteht jedoch in einer Stenose des pulmonalen Homotransplantats aufgrund von Verkalkungen oder einer Schrumpfung durch Degeneration. Eine engmaschige klinische und echokardiografische Überwachung der Patienten ist daher von großer Bedeutung, da die Zeitspanne sehr variabel ist, in der es durch Defekte des Homotransplantats zu einer bedeutsamen und interventionspflichtigen Funktionsstörung des Herzens kommen kann.[1]

Bei der Bewertung der Funktion des pulmonalen Homotransplantats liefert die Berücksichtigung einer potenziellen Druckerholung möglicherweise eine genauere Einschätzung der Stenose mit ihren Auswirkungen auf die ventrikuläre Funktion. Die echokardiografischen Untersuchungen an 92 Patienten nach Ross-Operation wurden in dieser Studie dahingehend analysiert.[35]

1.1.1 Theoretischer Hintergrund für Druckerholung und Energy Loss

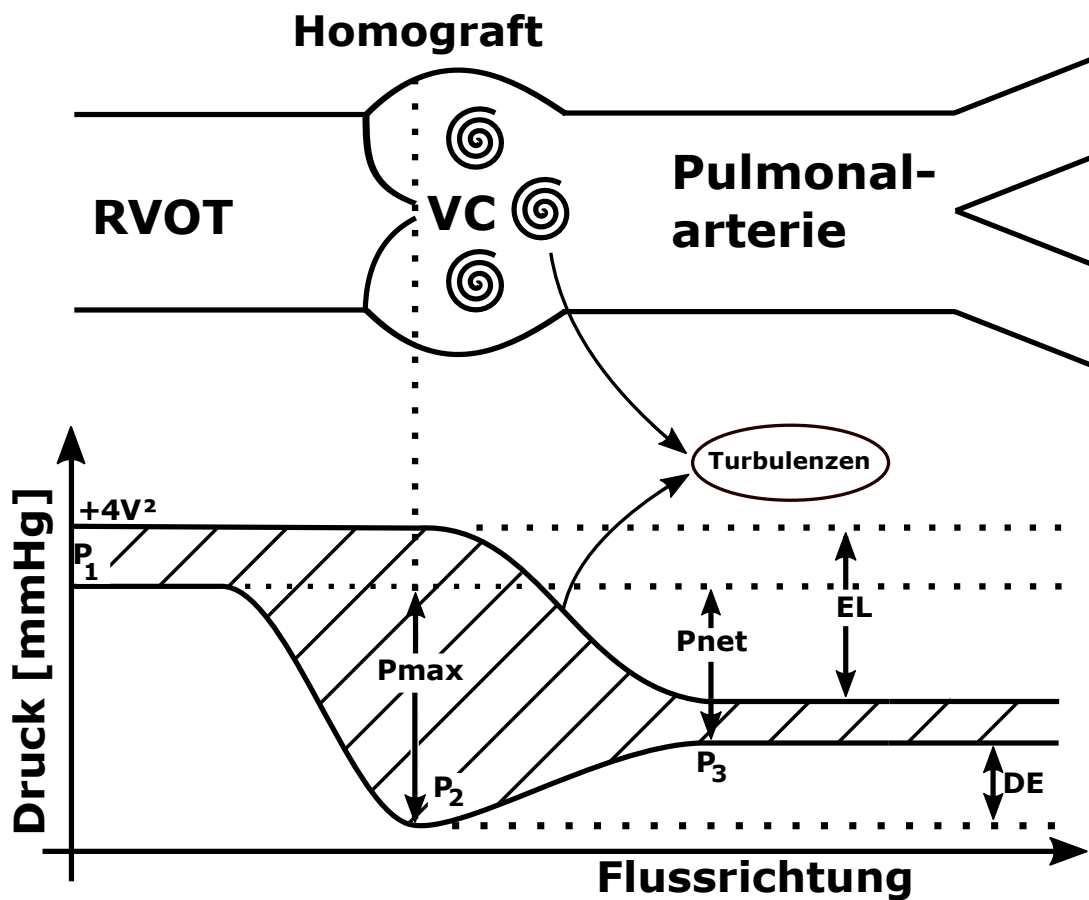


Abbildung 1: Druck- und Energieveränderungen aufgrund des stenotierten Homotransplantates [35]

Dieses Schema zeigt die Druck- und Energieveränderungen des Blutflusses vom RVOT durch den stenotierten Homograft in die Lungenarterie.

RVOT: Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, VC: Vena Contracta, P_1 : Prästenotische potenzielle Energie, P_2 : Potenzielle Energie über der Herzklappe, P_3 : Potenzielle Energie im poststenotischen Ausdehnungsbereich, $4V^2$: Kinetische Energie, P_{max} : maximaler Druckabfall, P_{net} : Nettodruckgradient, EL: Energy Loss, DE: Druckerholung.

Abbildung 1 fasst die Druck- und Energieveränderungen zusammen, wenn das Blut vom rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) durch das stenotierte Homotransplantat in die Lungenarterie fließt.[3, 19]

Beruhend auf den Grundlagen der Hydraulik führt grundsätzlich jede Gefäßverengung zu einer erhöhten Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in diesem Bereich, da trotz einer kleineren Gefäßquerschnittsfläche der Blutfluss konstant ist.[3]

Die erhöhte Flussgeschwindigkeit im Bereich der Vena Contracta (VC) impliziert eine Zunahme der kinetischen Energie ($4V^2$) auf Kosten der potenziellen Energie ($P_{\max} = P_1 - P_2$). Als P_1 wird die potenzielle Energie vor der Stenose und als P_2 die potenzielle Energie über der Herzklappe bezeichnet.

Im poststenotischen Ausdehnungsbereich verlangsamt sich der Blutfluss, und dabei auftretende Turbulenzen führen zu Energieverlusten durch die Umwandlung von kinetischer Energie in Wärme. Darüber hinaus wird weiter distal der VC ein kleinerer Teil der kinetischen Energie in potenzielle Energie (P_3) rückverwandelt, was der Druckerholung in der Pulmonalarterienwurzel entspricht.

Daher ist die Summe aus kinetischer und potenzieller Energie in der Pulmonalarterie im Vergleich zum RVOT deutlich geringer. Dieser Unterschied wird durch den Energy Loss (EL) verursacht. Betrachtet man nur die potenzielle Energie (P_1), so wird der Druckgradient zwischen RVOT und Pulmonalarterie als Nettodruckgradient bezeichnet: $P_{\text{net}} = P_1 - P_3$. [3]

1.1.2 Druckerholung im linken Herzen

Im linken Herzen ist das Prinzip der DE bereits anhand pulsatilem Strömungsexperimente mit verschiedenen AS-Modellen, aber auch invasiv und dopplerechokardiografisch nachgewiesen worden. Dabei wurde deutlich, dass nicht der alleinige Druckabfall unmittelbar über der Vena contracta, sondern vielmehr der aufgrund der DE wiedergewonnene Druckanstieg weiter distal der Klappe relevant ist. Der Energy Loss beschreibt im linken Herzen den durch die AS verursachten Nettodruckgradienten zwischen dem linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) und der Aortenwurzel unter Berücksichtigung der Druckerholung. Er ist entscheidend dafür, wie viel zusätzliche Energie in Form von Schlagarbeit das Herz aufbringen muss, um den Blutkreislauf aufrechtzuerhalten. Anhand des EL lässt sich die

linksventrikuläre Belastung durch die AS ableiten und er kann daher als Maß zur hämodynamischen Beurteilung der Klappenstenose verwendet werden.[23]

Klinisch liefert die Studie von Laskey und Kussmaul [26] den direkten Beweis für das Vorhandensein einer DE bei Patienten mit AS durch invasive Druckmessungen. In den diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen wurden Drucksensoren systematisch aus dem linken Ventrikel bis distal der Aortenklappe in die aufsteigende Aorta zurückgezogen und dabei hochauflösende Druck- und Geschwindigkeitsmessungen vorgenommen. Diese Aufzeichnungen zeigten im Bereich der VC eine Zone des minimalen Aortendruckes und der gleichzeitig maximalen Geschwindigkeit. Distal der VC wurde die Zone der Druckerholung durch einen Anstieg des Aortendruckes und eine gleichzeitige Abnahme des Geschwindigkeitsimpulses nachgewiesen.[26]

Zudem konnte in vivo festgestellt werden, dass die DE signifikante Unterschiede zwischen den per Doppler und per Katheter gemessenen Druckgradienten über der Aortenklappe verursachen kann. Sofern eine signifikante Druckerholung auftritt, übersteigen die Dopplergradienten die Kathetergradienten oftmals. Zurückführen lässt sich dies auf den unterschiedlichen Ort der Messungen: Während Dopplermessungen lediglich den maximalen Druckabfall direkt über einer Klappe erfassen (in der Vena contracta des Aortenklappenjets), wird bei Kathetermessungen die Druckerholung weiter distal der Klappe mitberücksichtigt. Da das Phänomen der DE weiter distal der Aortenklappe hinter der Aortenwurzel stattfindet, wird die DE also nur bei katheterbasierten Messungen erfasst. Die Differenz der jeweils gemessenen Gradienten beider Messverfahren entspricht daher der DE.[19, 30]

Der Energy-Loss-Koeffizient (ELCO) ist ein Beispiel dafür, dass man Gleichungen durch Doppler-Echokardiografie ermitteln kann, die die Druckerholung berücksichtigen. Anhand des Energy Loss und anhand der Querschnittsfläche der aufsteigenden Aorta sowie der effektiven Klappenöffnungsfläche (EOA) kann der ELCO als funktionelle Öffnungsfläche der Aortenklappe berechnet werden. Er ist vergleichsweise größer als die effektive Öffnungsfläche, die durch Dopplerechokardiografie unter Verwendung der Kontinuitätsgleichung berechnet wird. Durch den ELCO werden die Ungenauigkeiten zwischen echokardiografisch

und invasiv ermittelten Messungen bei der Bewertung des Schweregrades einer AS überwunden, die sonst aufgrund einer Vernachlässigung der DE bei Dopplermessungen bestünden.[3, 18]

Die prognostische Bedeutung der um die DE korrigierten Parameter wurde bereits bei Patienten mit AS nachgewiesen: So wurde im Rahmen der SEAS-Studie (Simvastatin- und Ezetimib-Studie zur AS) von Dr. Bahlmann et al. [6] der prognostische Wert des um die DE bereinigten Energy-Loss-Koeffizient-Index (ELCOI) untersucht. Ergänzend zu der funktionellen Aortenklappenöffnungsfläche ELCO ist der ELCOI indexiert auf die Körperoberfläche (KOF). Bemerkenswert ist, dass ein niedrigerer ELCOI ein höheres Risiko für Aortenklappenereignisse vorhersagt. Diese Berechnungen waren unabhängig von der Spitzengeschwindigkeit des Aortenjets oder des mittleren Aortengradienten, die beide übliche Messgrößen für den Schweregrad einer Aortenklappenstenose darstellen. Dadurch konnte bewiesen werden, dass – verglichen mit den konventionellen Variablen, die zur Beurteilung einer AS verwendet werden – der ELCOI zusätzliche prognostische Informationen liefern und auf diese Weise in einer Reklassifizierungsanalyse die Vorhersage von Aortenklappenereignissen um 13% verbessern konnte.[6]

Neben der SEAS-Studie hat auch die Forschungsgruppe um Altes et al. [4] bei Patienten mit paradoxer schwerer AS (Low-Flow-Low-Gradient-AS mit reduziertem Schlagvolumen trotz erhaltener Ejektionsfraktion) durch die Berechnung des ELCOI eine verbesserte Vorhersage in Bezug auf das Risiko kardialer Ereignisse feststellen können: Anhand des ELCOI haben sich aus dieser heterogenen Patientengruppe diejenigen Patienten herausfiltern lassen, die klinisch und hämodynamisch Merkmale einer weniger fortgeschrittenen Erkrankung und damit lediglich einen moderaten Schweregrad aufwiesen. Die Ermittlung des ELCOI hat so eine Neueinstufung um in diesem Falle fast 40% der Patienten von einer schweren in eine moderate AS bewirkt. Als Folge dieser Reklassifikation in eine moderate AS wurde anstelle eines operativen beziehungsweise interventionellen Eingriffes bei diesen Patienten ein konservatives Behandlungskonzept angewendet.[4]

Die wichtigste Determinante für das Ausmaß der DE im linken Herzen stellt die Größe der Aorta dar: Klinisch relevante Diskrepanzen sind insbesondere dann zu erwarten, wenn die Aorta einen Durchmesser <3 cm aufweist (Abbildung 2). Dies lässt sich erklären nach den Gesetzen der Strömungsmechanik. Demnach ist die relative Druckerholung (DEI) vom Verhältnis zwischen der Aortenquerschnittsfläche zu der Öffnungsfläche der Aorta abhängig, da dieses Verhältnis das Ausmaß der Umwandlung kinetischer Energie durch Wirbelbildung bestimmt. Als geometrisch ungünstig erweist sich eine kleine Öffnungsfläche der Klappe, die abrupt in ein großes Kompartiment mündet. In diesem Falle geht der größte Teil der kinetischen Energie als Wärme verloren und wird daher nicht in potenzielle Energie rückverwandelt.[9, 30]

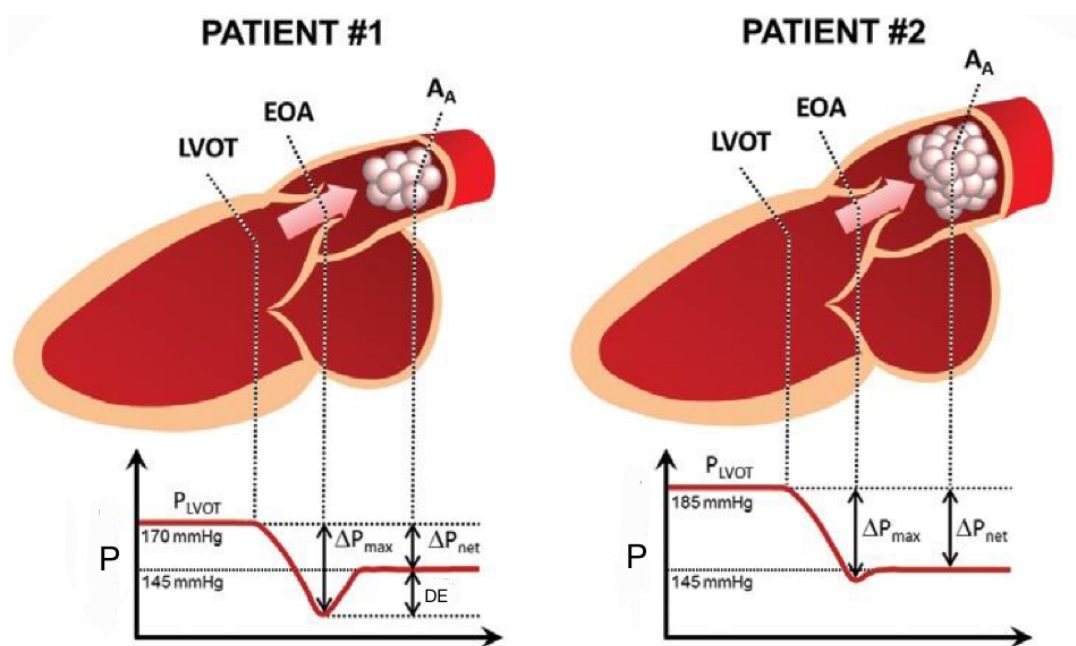


Abbildung 2: Druckerholung in Abhängigkeit vom Aortendurchmesser [34]

Gezeigt ist das Phänomen der Druckerholung bei Aortenklappenstenose in Abhängigkeit vom Aortendurchmesser: Patient 1 hat einen Durchmesser der aufsteigenden Aorta (Aa) von 2 cm, Patient 2 von 4 cm. Die Druckerholung von Patient 1 fällt dabei deutlich größer aus. Der Nettodruckgradient ist bei Patient 1 daher gleichzeitig geringer.

LVOT: Linksventrikulärer Ausflusstrakt, EOA: Effektive Klappenöffnungsfläche, Aa: Aufsteigende Aorta, P: Druck, Pmax: maximaler Druckabfall, Pnet: Nettodruckabfall, DE: Druckerholung.

Nach der Studie von Voelker et al. [41] konnte gezeigt werden, dass die DEI ausschließlich vom Verhältnis der Aortenklappenöffnungsfläche zu der distal der Klappe gelegenen Gefäßquerschnittsfläche der Aorta abhängig ist. Eine in diesem Zusammenhang entwickelte Formel der DEI beschreibt genauer, dass diese am größten ist, wenn die Aortenklappenöffnungsfläche die Hälfte der Gefäßquerschnittsfläche beträgt. Interessanterweise haben andere Faktoren wie Strömung und Turbulenz keinen Einfluss auf diese Funktion. Die absolute Druckerholung wird zusätzlich durch den maximalen Druckgradienten (P_{max}) beeinflusst.[41]

1.1.3 Druckerholung im rechten Herzen

Über die DE in der Pulmonalarterie distal der Pulmonalklappe gibt bislang nur die Studie von Singh et al. [38] Aufschluss. Darin wird über eine relevante Druckerholung bei 24 von 82 untersuchten pädiatrischen Patienten mit kongenitaler PS berichtet, die zu einer Überschätzung und möglichen Fehlklassifizierung des Schweregrades der stenotischen Klappenläsion führte, wenn der gemessene Dopplergradient in der Vena contracta nicht durch die DE korrigiert wurde.[38]

Der kathetergemessene Druckgradient ist bei pädiatrischen Patienten mit PS der Schlüsselparameter zur Entscheidung über die Notwendigkeit und den Zeitpunkt von Interventionen. Der routinemäßige Screeningtest erfolgt jedoch echokardiografisch durch den gemessenen Spitzen-Doppler-Gradienten, um Nebenwirkungen aufgrund von Invasivität und Strahlenbelastung zu vermeiden. Trotz des weit verbreiteten Einsatzes dieses Doppler-Gradienten besteht klinisch jedoch eine relevante suboptimale Übereinstimmung im Vergleich zu den Messungen des katheterbasierten Verfahrens. Auch hier hat sich gezeigt, dass die DE eine wesentliche Ursache für die Diskrepanz zwischen den Doppler- und den Kathetergradienten darstellt. Die Kathetergradienten wurden dabei konstant durch die DE-unkorrigierten Dopplergradienten überschätzt. Wurde die DE bei der Berechnung der Dopplergradienten jedoch mit einbezogen, so verringerte sich die

Diskrepanz zwischen den Doppler- und Kathetergradienten und es verbesserte sich insgesamt die Präzision der Messungen.[38]

Außerdem konnte auch diese Studie belegen, dass das Ausmaß der Druckerholung durch das Größenverhältnis der Klappe mit dem distal gelegenen Gefäß beeinflusst wird: Insbesondere bei einer Klappenöffnungsfläche $>0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und einem Gefäßquerschnitt des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) $<2,75 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ konnte eine klinisch relevante DE dokumentiert werden. Innerhalb dieser Grenzen nahm das Ausmaß der DE mit zunehmender Klappenöffnungsfläche und abnehmender Größe des distalen Gefäßes zu. Das Maximum der DE wird auch laut dieser Studie erreicht, wenn sich die stenotische Öffnungsfläche der Hälfte der Größe der stromabwärts gelegenen Gefäßquerschnittsfläche nähert.[38]

1.2 Ross-Operation

Die Ross-Operation ist ein im Jahre 1967 durch Sir Donald Ross erstmalig durchgeführtes herzchirurgisches Verfahren, bei dem die erkrankte Aortenklappe durch die patienteneigene Pulmonalklappe ersetzt wird. Der RVOT wird anschließend durch die Verwendung eines pulmonalen Homotransplantats rekonstruiert. Damit stellt das Ross-Verfahren eine Alternative zu den Standardverfahren der Aortenklappenrekonstruktion dar.[11]

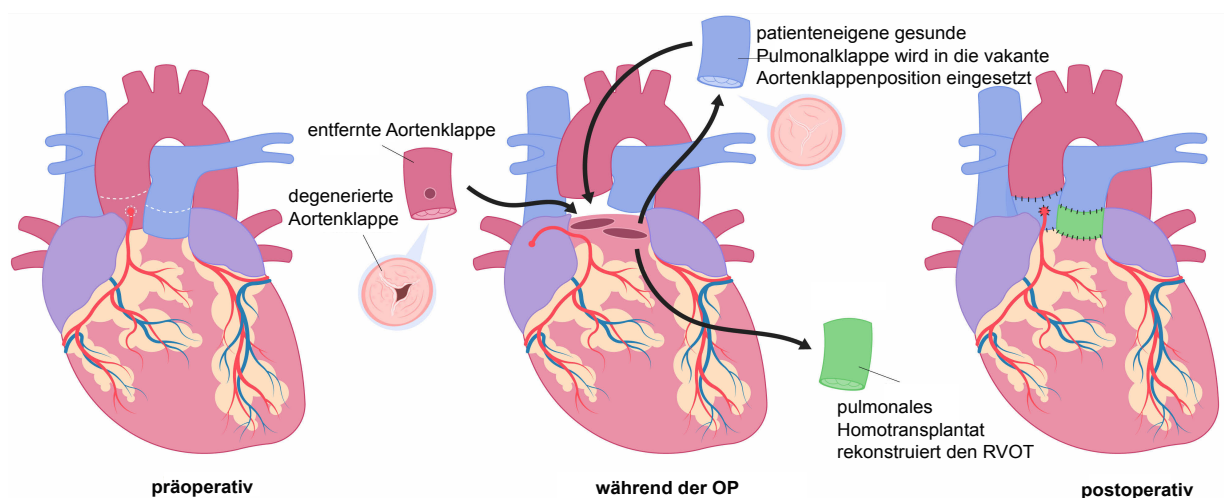


Abbildung 3: Ross-Operation [2]
Schematische Darstellung der Ross-Operation.

Insbesondere die Behandlung junger Patienten mit AS stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar, denn die gängigen Therapiemethoden des Aortenklappenersatzes bei sportlich aktiven Patienten, Patienten mit einem erhöhten Verletzungs- oder Blutungsrisiko oder Frauen mit Kinderwunsch sind mit erheblichen Nachteilen verbunden: So weist eine biologische Herzklappenprothese aufgrund natürlicher Degenerationen nur eine begrenzte Haltbarkeit auf. Eine mechanische Prothese erfordert hingegen die lebenslange Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten.[1, 11]

Die Vorteile der Ross-Operation bestehen in der physiologischen Klappendynamik und der damit einhergehenden niedrigeren Inzidenz von Thrombembolien. Die autologe Pulmonalklappe ist morphologisch und hämodynamisch der Aortenklappe

so ähnlich, dass auch ohne Antikoagulation eine lebenslang physiologische Funktionalität gewährleistet ist. Nach der Operation ist somit die Einnahme von Antikoagulanzen nicht notwendig und eine direkte Belastung in vollem Umfang möglich. Die als Ersatz der Aortenklappe neu implantierte Pulmonalklappe bietet zudem vor allem für pädiatrische Patienten den Vorteil mitzuwachsen.[11, 37]

Die Ross-Operation wird in moderater Perfusionshypothermie von 28°C bis 30°C und in Kardioplegie unter der Verwendung einer Herz-Lungenmaschine durchgeführt. Zeigt sich die Pulmonalklappe nach Inspektion als makellos, so erfolgt unter Berücksichtigung des Koronararterienhauptstammes und des ersten Septumastes des Ramus interventricularis die Exzision der Klappe. Die Implantation der Pulmonalklappe als Autograft in der Aortenklappenposition kann auf drei verschiedene Techniken erfolgen: Als Wurzelinklusion, als freistehender Aortenwurzelersatz mit anschließender Reimplantation der Koronararterien oder mittels subkoronarer Implantation in den nativen Aortenklappenannulus. Zuvor sollten Größenunterschiede des Pulmonal- und Aortenklappenringes durch entsprechende Aortenklappenringverweigerungs- oder -verkleinerungsplastiken angepasst werden. Zur Rekonstruktion des RVOT erfolgt die Anastomose des pulmonalen Homotransplantats mit der nativen Pulmonalarterie.

Der Homograft wurde zuvor meist kryokonserviert und sollte ebenfalls in etwa der Größe des Pulmonalklappenringdurchmessers entsprechen.[27, 37]

Das Verfahren ist technisch komplex, da ein Eingriff an zwei Herzklappen erfolgt, obwohl nur eine Klappe erkrankt ist und setzt erfahrene Operateure voraus, um gute Ergebnisse zu erzielen. Daher erhält das Ross-Verfahren in den aktuellen US-Leitlinien lediglich eine Klasse IIB-Empfehlung. In den europäischen, beziehungsweise deutschen Leitlinien findet die Ross-Operation als mögliche Klappenrekonstruktion – abgesehen von der Indikationsstellung bei kongenitaler Aortenklappenstenose im Kindes- und Jugendalter – bislang keine Beachtung.[1, 27, 40]

Dies liegt vermutlich an der geringen Zahl an Patienten, bei denen jedoch bereits in verschiedenen Studien hervorragende Langzeitergebnisse festgestellt werden konnten. Zuletzt haben Aboud et al. [1] in einer größer angelegten Studie anhand

von 2.444 Patienten des deutschen Ross-Registers über die Langzeitergebnisse nach Ross-Operation ein ausgezeichnetes Überleben über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 25 Jahren nachweisen können. Anhand klinischer und echokardiografischer Nachuntersuchungen ließ sich kein statistischer Unterschied des im Ross-Register hinterlegten Patientenkollektivs im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zu den Schätzungen des erwarteten Überlebens feststellen. Dies ist besonders bemerkenswert vor dem Hintergrund, dass die operativ behandelten Patienten bereits mehrere Jahre eine signifikante Herzerkrankung erlitten hatten.[11] Deswegen wird dieses Verfahren als sehr geeignete Behandlungsoption für vor allem junge Erwachsene mit Aortenklappenerkrankung angesehen und verdeutlicht eine aktuell noch bestehende Diskrepanz zwischen Evidenz und Praxis in Bezug auf das Ross-Verfahren.[1]

Risikofaktoren, die mit einer Re-Intervention des Autotransplantats in Aortenklappenposition in Zusammenhang stehen, sind eine Aortenklappeninsuffizienz sowie ein großer Aortenklappenannulus. Ein junges Patientenalter und die Verwendung einer biologischen Klappenprothese sind vermehrt mit Re-Interventionen des RVOT verbunden, sodass bevorzugt Homotransplantate verwendet werden sollten. [1,12]

Zudem sind bei der Langzeitnachsorge eine gewissenhaft durchgeführte Endokarditisprophylaxe sowie adäquate Therapie bei postoperativer Hypertonie essenziell. In Zukunft können eine Weiterentwicklung des Ross-Verfahrens durch Verbesserungen der Operationstechnik wie beispielsweise in der Reduktion und Stabilisierung des Aortenklappenannulus und die richtige Patientenauswahl eine höhere Relevanz dieses Operationsverfahrens begünstigen.[11]

1.2.1 Stenose eines pulmonalen Homotransplantats

Es sind bereits umfangreiche Untersuchungen veröffentlicht worden, welche ein ausgezeichnetes Langzeitüberleben, geringe Raten der Re-Intervention und eine hohe Lebensqualität der Patienten nach Ross-Operation belegen.[1, 15] Während die morphologischen Merkmale des Autotransplantats gut erforscht sind, gibt es hingegen bislang nur wenige Studien, die sich näher mit dem Auftreten und den Risikofaktoren einer pulmonalen Homograft-Dysfunktion beschäftigen. Es hat sich gezeigt, dass eine Stenose des pulmonalen Homotransplantates das größte Komplikationsrisiko für eine Reintervention birgt.[17]

Bislang fehlt es in der Fachliteratur an einer einheitlichen Einstufung der Homograftstenose nach Schweregraden. In der vorliegenden Studie erfolgte die Klassifizierung der Homograftstenose in Analogie an die Kriterien für die Aortenklappenstenose, da die Einteilung der Schweregrade bei einer Pulmonalklappenstenose ausschließlich auf dem transpulmonalen Druckgradienten und der Flussgeschwindigkeit basiert.[8] Demnach definiert eine Klappenöffnungsfläche von 1,5-2 cm² eine leichtgradige, eine Klappenöffnungsfläche von 1,0 – 1,5 cm² eine mittelgradige und eine Klappenöffnungsfläche von < 1 cm² eine hochgradige Homograftstenose. In Relation zur Körperoberfläche entspricht daher ein EOAI ≤0,6 cm²/m² einer schweren Homograftstenose.[32, 40]

Die Forschungsgruppe um Fernández-Carbonell et al.[17] hat in einem Nachbeobachtungszeitraum von 20 Jahren bei 31% einer kleinen Gruppe von 142 echokardiografisch untersuchten Patienten nach Ross-Operation eine mittelschwere bis schwere Homograft-Stenose festgestellt. Daraus ergab sich ein chirurgischer oder perkutaner Re-Interventionsbedarf bei 13 Patienten (9,1%) des gesamten Patientenkollektivs.[17] Die Notwendigkeit einer Intervention des pulmonalen Homotransplantats konnte zum einen anhand einer symptomatischen Verschlechterung der Patienten durch das Auftreten von Dyspnoe, Leistungsminderung, Angina Pectoris oder Präsynkopen gestellt werden. Zum anderen dienten objektiv evaluierbare Parameter der Indikationsstellung einer Re-Intervention nach Ross-OP bedingt durch eine Dysfunktion des Homotransplantats: Dabei seien vor allem eine fortschreitende Dilatation des rechten Ventrikels

beziehungsweise eine Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion zu nennen. [17]

Auffällig war, dass die beobachteten Funktionsstörungen des Homotransplantats vorwiegend in den ersten Jahren der Nachbeobachtungszeit aufgetreten sind.[10, 17] Erklären lässt sich dies womöglich durch den Pathomechanismus, der der Stenosierung des Homotransplantats zu Grunde liegt. Während die genauen Prozesse bislang ungeklärt sind, lässt sich jedoch festhalten, dass eine immunologisch vermittelte Entzündungsreaktion signifikant an der Verengung des Homotransplantats beteiligt ist.[10, 17] Muskelzellen unmittelbar proximal der Pulmonalklappe unterliegen einem stärkeren immunologischen Stimulus, wodurch das Maximum der Homograftstenose regelhaft im Bereich der proximalen Nahtlinie zu finden ist.[10]

Als Risikofaktor für eine Funktionsstörung des Homotransplantats und für die Notwendigkeit erneuter Interventionen gilt vor allem ein junges Alter des Empfängers und Spenders. Dies könnte daran liegen, dass die Immunreaktion in besonders vitalem, jüngeren Gewebe stärker ausfällt. Variablen wie das Geschlecht des Spenders oder Empfängers, die Zeit der Kryokonservierung oder das Verwenden von Blutkonserven haben nachweislich keinen Einfluss auf das Risiko der Entwicklung einer Homograft-Stenose.[17]

1.3 Aortenklappenstenose

Eine häufige Indikation für die Anwendung der Ross-Operation ist die isolierte Aortenklappenstenose bei jungen Patienten. Grundsätzlich stellt die AS heutzutage die häufigste behandlungsbedürftige Herzklappenerkrankung in Europa und Nordamerika dar, wobei die Inzidenz mit zunehmendem Alter steigt. Bei der degenerativ-kalzifizierten AS handelt es sich in den industrialisierten Ländern um die mit Abstand häufigste Geneseform.[40] Deutlich seltener – bei jungen Patienten jedoch häufiger auftretend – ist das Auftreten kongenitaler Aortenklappenstenosen sowie erworbener rheumatischer Aortenklappenstenosen. Das Krankheitsbild ist

gekennzeichnet durch eine Verengung der Aortenklappe, die zu einem systolischen Druckgefälle zwischen dem linken Ventrikel und der aufsteigenden Aorta führt. [13, 28]

Die Folge aller Formen der AS ist eine chronische Druckbelastung des linken Ventrikels, da für ein ausreichendes Herzzeitvolumen der durch die Stenose entstandene Druckgradient zusätzlich zum Widerstand des Systemkreislaufes überwunden werden muss. Als Kompensationsmechanismus entwickelt der linke Ventrikel eine konzentrische Hypertrophie, sodass die Wandspannung reduziert wird. Langfristig verschlechtert sich bei unbehandelter AS die myokardiale Kontraktion und als Folge entsteht eine Herzinsuffizienz.[13]

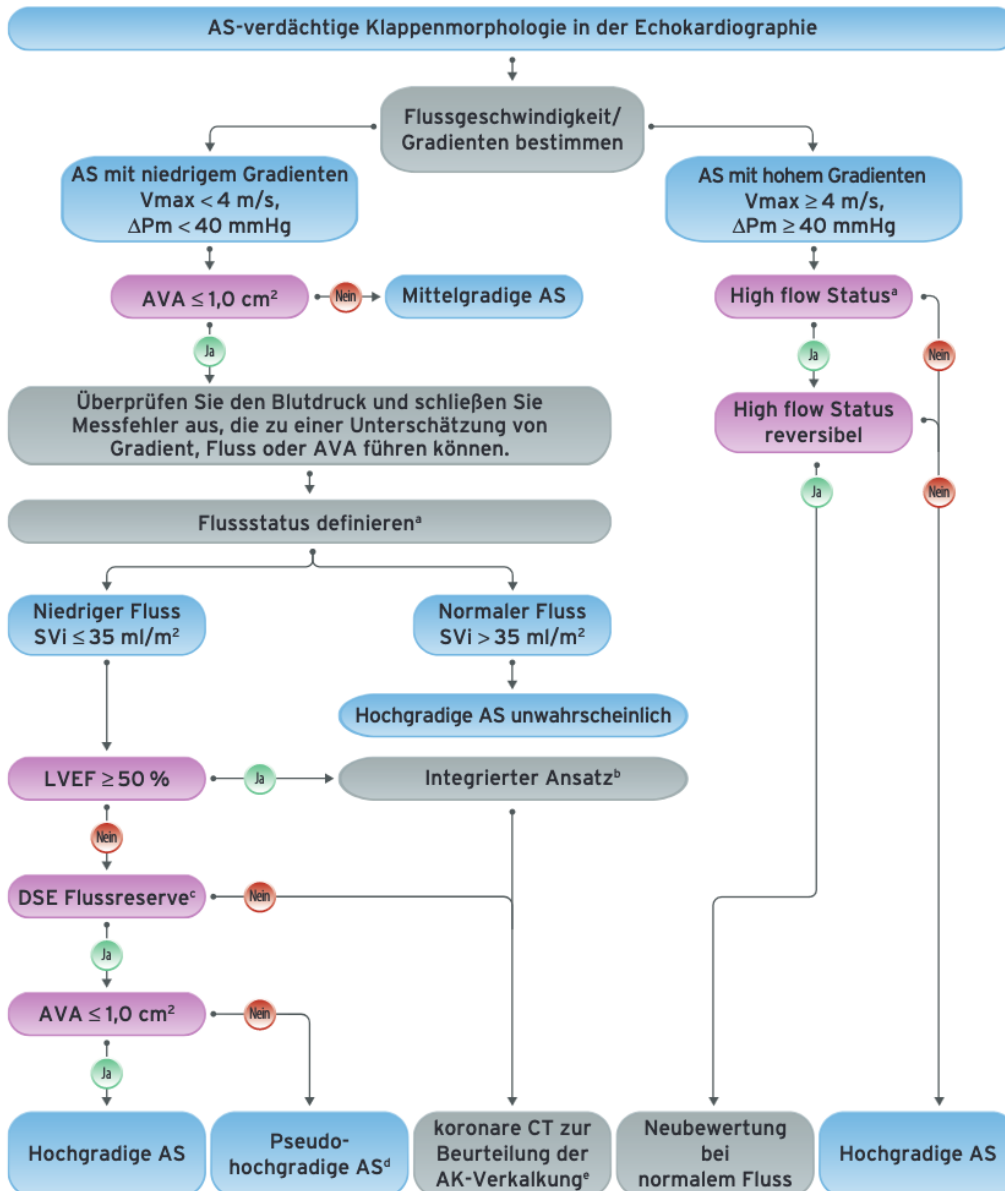
Insbesondere Patienten mit einer leicht- und mittelgradigen AS (teilweise sogar Patienten mit hochgradiger AS) bleiben typischerweise lange symptomfrei und haben zunächst eine gute Prognose. Die Erkrankung ist jedoch progredient und wenn die charakteristische Symptomatik erst einmal auftritt, ist die Sterblichkeit stark erhöht. Bei den Kardinalsymptomen der AS handelt es sich um Angina Pectoris, Dyspnoe und Synkopen.[13]

Die Diagnose wird durch Echokardiografie gesichert und anhand des mittleren Druckgradienten, der maximalen transvalvulären Flussgeschwindigkeit und der Klappenöffnungsfläche in Schweregrade eingeteilt. Es ist zwischen drei Kategorien der schweren Aortenklappenstenose zu unterscheiden:[40]

1. Eine AS mit hohem mittleren Druckgradienten ≥ 40 mmHg, einer maximalen Aortenklappengeschwindigkeit > 4 m/s und einer Klappenöffnungsfläche < 1 cm².
2. Eine sogenannte „Low-Flow-Low-Gradient-AS“ mit verminderter EF $< 50\%$ ist gekennzeichnet durch einen niedrigen Fluss („Low Flow“) < 35 ml/m² und niedrigen transvalvulären Gradienten („Low Gradient“) < 40 mmHg.
3. Eine sogenannte paradoxe „Low-Flow-Low-Gradient-AS“, die charakterisiert ist durch einen niedrigen Fluss (< 35 ml/m²), einen niedrigen transvalvulären Gradienten (< 40 mmHg) und eine hochgradig reduzierte Klappenöffnungsfläche (< 1 cm²) trotz normaler EF aufgrund einer diastolischen Dysfunktion.[40, 41]

Besonders die genaue Einschätzung des Schweregrades und die damit einhergehende klinische Entscheidungsfindung von „Low-Flow-Low-Gradient-AS“ stellt eine besondere Herausforderung dar, bei der es die Möglichkeit einer Klappenintervention zu evaluieren gilt. Weitere echokardiografische Parameter, koronare CT-Untersuchungen oder Stress-Bildgebungen können ergänzend zu einer genauen Schweregradeinteilung beitragen.[20]

Allgemein können leichtgradige asymptotische Aortenklappenstenosen zunächst konservativ behandelt werden. Beim Auftreten klinischer Symptome und einem höheren Schweregrad ist unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Alters und Gebrechlichkeit eines Patienten ein interventionelles bzw. operatives Verfahren angezeigt. Eine alleinige medikamentöse Therapie hilft bei diesem Krankheitsbild nicht. [40]



AK = Aortenklappe; AS = Aortenklappenstenose; AVA = Aortenklappenfläche; ΔP_m = mittlerer Druckgradient; DSE = Dobutamin-Stress-Echokardiographie; LV = linksventrikulär; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SVi = Schlagvolumenindex; Vmax = maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit.

^aEin High-flow-Status kann bei Patienten mit Anämie, Hyperthyreose oder arterio-venösen Fisteln reversibel sein und kann auch bei Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie auftreten. Obere Grenze des normalen Flusses mittels gepulster Doppler-Echokardiographie: Herzindex 4,1 l/min/m² bei Männern und Frauen, SVi 54 ml/m² bei Männern, 51 ml/m² bei Frauen). ^bBerücksichtigen Sie auch: typische Symptome (ohne andere Erklärung), LV-Hypertrophie (in Abwesenheit von koexistierendem Bluthochdruck) oder reduzierte LV-Längsfunktion (ohne andere Ursache). ^cDSE-Flussreserve $\geq 20\%$ Anstieg des Schlagvolumens als Reaktion auf niedrig dosiertes Dobutamin. ^dPseudo-hochgradige AS = AVA $> 1,0$ cm² mit erhöhtem Fluss. ^eSchwellenwerte für hochgradige AS, bewertet anhand der CT-Messung der Aortenklappenverkalkung (Agatston-Einheiten): Männer > 3000 , Frauen > 1600 = sehr wahrscheinlich; Männer > 2000 , Frauen > 1200 = wahrscheinlich; Männer < 1600 , Frauen < 800 = unwahrscheinlich.

Abbildung 4: Schema zur Quantifizierung einer Aortenklappenstenose [7]
Schema zur integrierten bildgebenden Beurteilung einer Aortenklappenstenose.

1.4 Fragestellung der Arbeit

Verschiedene Studien konnten – wie zuvor aufgezeigt – bereits belegen, dass eine relevante Druckerholung im linken sowie auch im rechten Herzen bei relevanten Stenosen besteht. Bei näherer Betrachtung wurde deutlich, dass die DE berücksichtigt werden muss, um den tatsächlichen Druckverlust über einer Herzklappe zu messen. Durch die Anwendung von Messparametern, welche die DE berücksichtigen, ließen sich daher genauere Vorhersagen über die tatsächliche Belastung des linken Ventrikels machen, die prognostisch relevant sind. Diese Verfahren können zu der Reklassifizierung einer Stenose führen und würden so die Therapie nach Leitlinien beeinflussen.[6, 38]

Die Bedeutung und das Auftreten einer solchen DE in der Lungenarterie bei Patienten nach Ross-Operation ist bislang unbekannt. Das Risiko einer Degeneration des Homotransplantats mit relevanter Stenose oder Regurgitation im postoperativen Verlauf liegt bei 0,62 % pro Jahr.[1]

Ziel unserer Studie war es daher, das Auftreten und das Ausmaß der Druckerholung im pulmonalen System bei 92 Patienten des Europäischen Ross-Registers mit Homograftstenose nach Ross-Operation zu bewerten.

Für unsere Studie haben sich dabei folgende Fragestellungen ergeben:

1. Lässt sich das Prinzip der DE anhand des EL-Konzeptes auf das Homotransplantat nach Ross-Operation anwenden?
2. Wodurch wird das Ausmaß der DE in der poststenotischen Pulmonalarterie beeinflusst?
3. Hat die Berücksichtigung der DE einen Einfluss auf die Graduierung des Schweregrades der Homograftstenose?
4. Wie spiegelt sich die DE in der tatsächlichen rechtsventrikulären Belastung wider?
5. Stehen echokardiografisch weitere Parameter zur Verfügung, um eine Stenose des Homotransplantats zu quantifizieren?

2. Methodik

2.1 Definition der Parameter

Im Folgenden erfolgt die Auflistung, Herleitung und genauere Erläuterung echokardiografisch erhobener Parameter, welche in dieser Arbeit herangezogen wurden, um die Auswirkungen der Druckerholung bei Berechnungen der Homograft-Funktion zu erfassen.

Maximaler Druckgradient:

$$P_{\max} = P_1 - P_2 = 4 V_{\max}^2$$

Der maximale Druckgradient beschreibt den maximalen Druckabfall über einer Herzklappe, in diesem Falle über der VC des Homotransplantats (Abbildung 1). Er kann anhand der hier dargestellten Berechnung aus Dopplermessungen abgeleitet werden, wobei V_{\max} die mittels Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler) abgeleitete Höchstgeschwindigkeit über der VC ist.

Energy Loss:

Der Energy Loss entspricht dem poststenotischen Verlust an kinetischer Energie aufgrund von Wärme (Abbildung 1) und errechnet sich durch folgende Gleichung:

$$EL = 4 V_{\max}^2 \times (1 - EOA/P_A)^2 \quad [19]$$

Dabei spiegelt EOA die effektive Öffnungsfläche des Homotransplantats bei Verwendung der Kontinuitätsgleichung [20] und P_A die Querschnittsfläche der Pulmonalarterie wider.

Letztere wird wie folgt berechnet:

$$P_A = (D/2)^2 \times \pi \quad (D = \text{Durchmesser der proximalen Pulmonalarterie})$$

Druckerholung:

Zentraler Gegenstand dieser Arbeit ist das Phänomen der Druckerholung, das poststenotisch auftritt und definiert ist durch die Rückverwandlung kinetischer in potenzielle Energie. Sie berechnet sich anhand der nicht-invasiv mittels Doppler ermittelten maximalen Flussgeschwindigkeit über der VC und des Quotienten aus effektiver Öffnungsfläche des Homotransplantats und Pulmonalarterienquerschnittsfläche:

$$DE = P_3 - P_2 = 4 V_{\max}^2 \times 2 (EOA/P_A) \times (1 - EOA/P_A) \quad [9]$$

Druckerholungsindex oder Relative Druckerholung:

Betrachtet man die Druckerholung in Relation zum ermittelten maximalen Druckgradienten, spricht man von dem Druckerholungsindex (DEI)

$$\begin{aligned} \text{DEI} &= \text{DE}/\text{Pmax} = \text{Pmax} \times 2 (\text{EOA}/\text{P}_A - (\text{EOA}/\text{P}_A)^2) / \text{Pmax} \\ &= \text{DE}/\text{Pmax} = 2 (\text{EOA}/\text{P}_A - (\text{EOA}/\text{P}_A)^2) \\ &= \text{DE}/\text{Pmax} = \text{C} \end{aligned}$$

Nach der Studie von Voelker et al. kann C durch das Verhältnis von EOA und P_A berechnet werden:

$$\text{C} = 2 (\text{EOA}/\text{P}_A - (\text{EOA}/\text{P}_A)^2) \quad [41]$$

Diese von Voelker et al. entwickelte Formel zeigt also deutlich, dass ausschließlich das Verhältnis der effektiven Klappenöffnungsfläche (EOA) mit der Gefäßquerschnittsfläche – in diesem Fall der Lungenarterienquerschnittsfläche (EOA/P_A) – die relative Druckrückgewinnung ($\text{DEI}=\text{C}$) bestimmt. Die Gleichung beschreibt das Verhältnis beider Variablen mathematisch als umgekehrte Parabel (Abbildung 5). Dabei wird der Scheitelpunkt der DEI von 50% durch die Beziehung EOA/P_A gleich 0,5 erreicht. Kleinere und größere Verhältnisse von EOA/P_A führen zu niedrigeren Werten der DEI, und sind auf der Parabelfunktion wiederzufinden. Das EOA/P_A -Verhältnis deckt den gesamten Bereich aller möglichen Grade von Klappenstenosen und Gefäßquerschnittsflächen ab.[41]

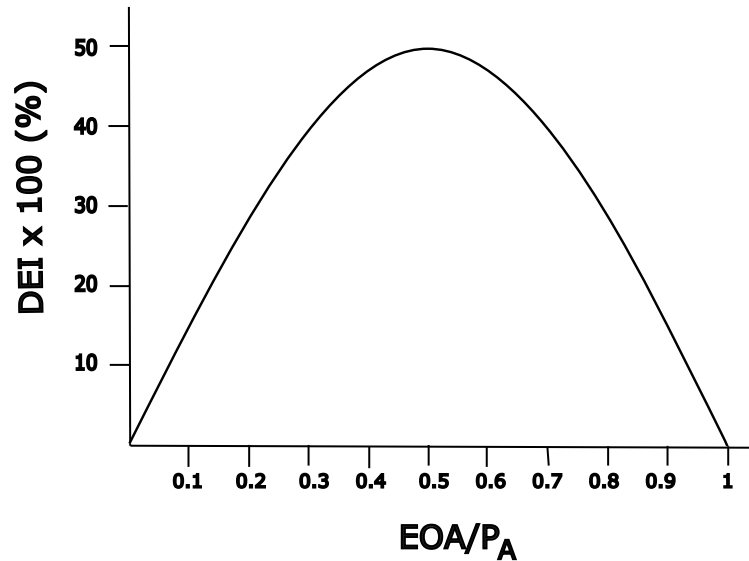


Abbildung 5: Relative Druckerholung in Abhängigkeit von EOA/P_A

Gezeigt ist das Ausmaß der relativen Druckerholung (DEI) in Abhängigkeit vom Verhältnis EOA/P_A.

DEI: Relative Druckerholung, EOA: Effektive Klappenöffnungsfläche, P_A: Pulmonalarterienquerschnittsfläche.

Nettodruck:

Als Nettodruck bezeichnet man den Druckabfall über einer Herzklappe unter Berücksichtigung der Druckerholung (Abbildung 1).

$$P_{net} = P_1 - P_3 = P_{max} - DE \quad [9]$$

EOAI:

Anhand der Öffnungsfläche des RVOT (RVOT_A) und Velocity time integral des Homotransplantats (VTI_{HT}) lässt sich unter Anwendung der Kontinuitätsgleichung die effektive Öffnungsfläche des Homotransplantats (EOAI), indexiert auf die Körperoberfläche, berechnen:

$$EOAI = (RVOT_A \times VTI_{RVOT} / VTI_{HT}) / KOF \quad [19]$$

ELCOI:

Der Index des Energy-Loss-Koeffizienten (ELCOI) entspricht der funktionellen Öffnungsfläche des Homotransplantats unter Berücksichtigung der DE:

$$ELCOI = EOA \times P_A / (P_A - EOA) / KOF \quad [19]$$

DVI:

Der dimensionslose Geschwindigkeitsindex (DVI) errechnet sich aus dem Verhältnis zwischen dem Velocity time Integrals des RVOT (VTI_{RVOT}) und VTI_{HT} . Letzteres wird mittels CW-Doppler erfasst.

$$DVI = VTI_{RVOT} / VTI_{HT} [22]$$

Der DVI gilt bei AS bereits als zuverlässiger Parameter zur Quantifizierung einer Aortenklappenstenose, da er im Vergleich zu den Druckgradienten keinen Winkelfehler aufweist. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass mithilfe des DVI eine Bestimmung des Schweregrades einer Stenose möglich ist, auch wenn der Durchmesser des ventrikulären Ausflusstraktes nicht valide beurteilt werden kann. Bei AS gilt ein DVI von $<0,25$ als Indikator für eine schwere Aortenklappenstenose und ist damit auch Prädiktor für eine erhöhte Mortalität.[29]

Die Berechnung der linearen Regression für den DVI und den ELCOI ergab sich durch die Gleichung:

$$DVI = 0,12 + (0,18 \times ELCOI)$$

(Achsenabschnitt 0,12 (95% KI: 0,08-0,16, $p < 0,0001$; Steigung 0,18 (95% KI: 0,16-0,20, $p < 0,001$, $r^2 = 0,83$). Setzt man den Cut-off-Wert für hochgradige Stenosen des ELCOI von $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ in diese Gleichung ein, ergibt sich ein DVI-Wert von 0,23 (95% KI: 0,20-0,26).[29]

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit untersucht, inwiefern der Klappenwiderstand und die rechtsventrikuläre Schlagarbeit von der Druckerholung beeinflusst werden. Hierzu wurden folgende Formeln zur genaueren Betrachtung herangezogen:

Klappenwiderstand (V_r):

$$V_r = P_{\text{mean}}/Q$$

(Q = Durchfluss (ml/s))

Klappenwiderstand unter Berücksichtigung der DE:

$$V_{rDE} = \text{mean EL}/Q$$

$$\text{mean EL} = 4 V_{\text{mean}}^2 \times (1 - \text{EOA}/P_A)^2 [29]$$

Transvalvuläre Schlagarbeit (SW):

$$SW = P_{\text{mean}} \times SV \text{ (SV = Schlagvolumen)}$$

Transvalvuläre Schlagarbeit unter Berücksichtigung der DE:

$$SW_{\text{DE}} = \text{mean EL} \times SV$$

2.2 Patientenkollektiv

92 Patienten mit Ross-Operation wurden zwischen den Jahren 2012 und 2018 im Rahmen des Ross-Registers routinemäßig ca. ein halbes Jahr nach der Operation körperlich und echokardiografisch untersucht. Dabei handelte es sich um 14 Frauen und 78 Männer mit einem Durchschnittsalter von $42 \pm 12,7$ Jahren.[1] Die Teilnahme erfolgte auf freiwilliger Basis. Alle Patienten wiesen einen Sinusrhythmus und normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF: 60 ± 10 %) auf. Schwere Herzklappenerkrankungen waren in diesem Patientenkollektiv nicht zu vermerken.

Bei denjenigen Patienten, bei denen in der Echokardiografie ein neuer Druckgradient über dem Homograft auffiel, Fieber unbekannter Ursache auftrat oder der Verdacht auf eine Kalzifikation des Homografts bestand, wurde als ergänzende Diagnostik eine Computertomographie (CT)-Angiographie durchgeführt. Das mittlere Zeitintervall zwischen der ersten Operation und der CT-Angiographie betrug 29 ± 35 Monate (Gesamtzeitintervall: 5 bis 156 Monate). Zu diesem Zeitpunkt konnten ein maximaler Homograft-Gradient von 19.7 ± 9.6 mmHg und ein Durchschnittsgradient von 9.8 ± 6.5 mmHg gemessen werden (Tabelle 2). Bei fünf Patienten fiel eine Regurgitation des Homograftes Grad I auf, zwei Patienten hatten eine Regurgitation Grad II. Da eine Regurgitation die Berechnung der Klappenöffnungsfläche nicht weiter beeinflusst, ließ sich bei diesen Patienten unabhängig von der Insuffizienz die Stenose des Homotransplantats berechnen.

Innerhalb des genannten Patientenkollektivs war es möglich bei denjenigen 33 Patienten, die eine Trikuspidalklappeninsuffizienz aufwiesen, zusätzlich den rechtsventrikuläre systolische Spitzendruck (RVSP) zu messen. Die Auswertung erfolgte in Referenz zu einer altersgematchten Kontrollgruppe von 26 Patienten mit

nativen Pulmonalklappen und ohne bestehende kardiale Erkrankungen oder Risikofaktoren. Die 4 Frauen und 22 Männer der Referenzgruppe, bei denen der RVSP und Pmax gemessen wurde, wiesen ein durchschnittliches Alter von $41,6 \pm 10,6$ Jahren auf.

Alle Patienten gaben ihre informierte Einwilligung zur Erhebung und Verwendung ihrer entsprechenden Daten. Die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt (Nr. 20-399) und ist eine Subanalyse des europäischen Ross-Registers (Clinical Trials ID: NCT 00708409).

2.3 Echokardiografische Messungen

Die transthorakale Doppler-Echokardiografie aller Patienten wurde mit einem Vivid 9 System (GE Healthcare, Oslo, Norwegen) durchgeführt und die Untersuchungen und Analysen der gewonnenen echokardiografischen Daten von zwei erfahrenen Untersuchern verrichtet. Es wurde eine Standarduntersuchung mit M-Mode, zweidimensionaler Echokardiografie sowie konventionellem Doppler und Farbdoppler durchgeführt.

Als allgemeine Parameter zur Bewertung der rechtsventrikulären Funktion und Morphologie wurden die „Tricuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE) sowie der rechtsventrikuläre enddiastolische Durchmesser (RVEDD) gemessen. Die TAPSE misst im apikalen Vierkammerblick mittels M-Mode die systolische Bewegung des Trikuspidalklappenannulus in Richtung Apex. Dazu wird die Achse des M-Mode zunächst an den lateralen Rand des Trikuspidalanulus gelegt und anschließend die längste zurückgelegte Strecke während der Systole bestimmt. Der Parameter der TAPSE gilt dabei als Mittel zur näheren Einschätzung der globalen systolischen rechtsventrikulären Funktion und sollte physiologisch >17 mm entsprechen. Der RVEDD wird enddiastolisch – also unmittelbar nach Schluss der Mitralklappe, beziehungsweise mit Beginn des QRS-Komplexes im EKG – im rechtsventrikulär fokussierten Vierkammerblick gemessen und beträgt physiologisch <42 mm.[24]

Zur echokardiografischen Quantifizierung der linksventrikulären Funktion wurden der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) sowie die Ejektionsfraktion des linken Herzens als Parameter hinzugezogen. Der LVEDD ist im parasternalen Längs- oder Querschnitt im M-Mode unmittelbar unterhalb der Spitzen der Mitralklappensegel zu ermitteln. Als normal gelten für Frauen Werte <52,2 mm und für Männer <58,4 mm. Als linksventrikuläre Ejektionsfraktion wird der Prozentsatz des Blutvolumens in Bezug auf das Gesamtvolumen des Ventrikels bezeichnet, der vom linken Ventrikel während der Systole ausgeworfen wird. Sie leitet sich anhand folgender Formel ab:

$$EF (\%) = (EDV - ESV) / EDV \times 100$$

(EDV: Enddiastolisches Volumen, ESV: Endsystolisches Volumen)

Die volumetrischen Messungen beruhen auf linearen Messungen, bei denen das Endokard im Vier- und im Zweikammerblick jeweils enddiastolisch und endsystolisch umfahren und nach der biplanen Simpson-Methode berechnet wird. Als physiologisch gilt eine EF >53%. [42]

Zur quantitativen Beurteilung des pulmonalen Homograft wurden anhand des CW-Doppler-Signals der mittlere und der maximale transvalvuläre Druckgradient (Pmean und Pmax) ermittelt. Die Bestimmung der Druckgradienten ist über das Anwenden der vereinfachten Bernoulli-Gleichung $\Delta P = 4v^2$ erfolgt. Dafür wurde die Geschwindigkeits-Flusskurve mittels CW-Doppler parallel zum Strömungsprofil über dem Homograft in einem parasternalen Kurzachsenschnitt oder einem subkostalen Schnitt erfasst und von Hand nachgezeichnet. [20] Dabei wurde besonders darauf geachtet, den Doppler optimal zu platzieren, um so die jeweiligen maximalen Geschwindigkeiten zu erhalten. Für die Datenanalyse wurde ein Mittelwert aus drei Herzzyklen ermittelt.

Bei allen Patienten wurde außerdem das Schlagvolumen anhand des Durchmessers des RVOT sowie des Velocity time integrals (VTI) des RVOT berechnet:

$$SV = (D^2/4) \times \pi \times VTI_{RVOT},$$

wobei D dem Durchmesser des RVOT entspricht und echokardiografisch in parasternal kurzer Achse ermittelt wurde. Das VTI des RVOT entspricht dem

Blutfluss über dem Homograft während der Systole und lässt sich mittels Pulse-Wave-Doppler (PW-Doppler) aufzeichnen.

In parasternal kurzer Achse konnte 2 cm jenseits der beweglichen Anteile des Homografts der Durchmesser der Pulmonalarterie gemessen werden. Dabei wurde eine Kreisform angenommen.

Die ventrikuläre Auswurfzeit (t) wurde durch Bewertung der Zeit zwischen der R-Welle des EKG und dem Ende des gepulsten Doppler RVOT-VTI-Signals gemessen.[43] Anhand der Gleichung $Q = SV/t$ konnte anschließend der Blutfluss durch den RVOT während der Auswurfphase ermittelt werden.

Der RVSP gilt als zuverlässiger Näherungswert für die rechtsventrikuläre Nachlast. Die Messung erfolgte anhand des Dopplersignals der Trikuspidalregurgitation. Dabei gibt die Geschwindigkeit des Trikuspidalregurgitationssignals (VTR) die Druckdifferenz zwischen dem rechten Ventrikel und rechtem Atrium während der Systole wieder. Der RVSP errechnet sich aus der Anwendung der vereinfachten Bernoulli-Gleichung:

$$RVSP = 4(VTR)^2 + RAP.$$

VTR betitelt dabei die Spitzengeschwindigkeit der Trikuspidalregurgitation (m/s) und RAP den mittleren Druck im rechten Vorhof (mmHg).[36]

2.4 CT-angiografische Untersuchung

Alle CT-Angiografien wurden unter Apnoe der Patienten durchgeführt. Verwendet wurde ein Computertomograf Aquilion Multi von Toshiba Medical Systems mit jeweils identischen Einstellungen (Scanlänge 12 cm, 2 mm-Schichten, 0,5 s Rotationszeit, 120 kV, 150 mA).[10] Bei allen Patienten wurde je nach Fragestellung ein CT-Scan entweder ohne Kontrastmittel – zur Lokalisierung und Quantifizierung etwaiger verkalkter Läsionen – oder mit Kontrastmittel – zur Beurteilung der Morphologie des RVOT und des Lungenarterienlumens – durchgeführt. Bei letzterer Patientengruppe wurden jeweils 120 ml Kontrastmittel (Ultravist 370®; Bayer HealthCare Pharmaceuticals) über einen peripheren Venenzugang mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 3,5 ml/s injiziert. Die Untersuchungen wurden anhand elektrokardiografisch gesteuerter CT-Rekonstruktionen ausgewertet: Es wurden Multiplane-Rekonstruktionen in der paraaxialen, parasagittalen und parakoronaren Ebene durchgeführt, um den RVOT und den Truncus pulmonalis bis auf Höhe der Bifurkation zu beurteilen. Der Durchmesser des Pulmonalarterienhauptstammes ließ sich etwa 2 cm über dem beweglichen Teil und der distalen Naht des Homograft in der parakoronaren Projektion bemessen. Auf diese Weise wurde versucht, die identische Schnitt- und Messebene wie in der echokardiografischen Untersuchung zu erfassen. Zur Berechnung der Gefäßfläche wurde eine Kreisform angenommen.

3. Statistik

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Vor Beginn der statistischen Analyse wurde ein Kolmogorov-Smirnov-Test zur Überprüfung der Normalverteilung der ermittelten Daten durchgeführt. Sofern die Daten normal verteilt waren, wurden die Veränderungen der hämodynamischen Parameter mit einem zweiseitigen Student's T-Test hinsichtlich der statistischen Signifikanz analysiert und verglichen. Andernfalls wurde für die nichtparametrische Statistik ein Mann-Whitney-U-Test verwendet. Für Variablen mit einer linearen Beziehung wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet, während der Spearman-Korrelationskoeffizient (ρ ; siehe Abbildung 19 und 20) für Variablen mit einer monotonen Beziehung berechnet wurde. Der anschließende Vergleich der Korrelationskoeffizienten wurde mit dem sogenannten Cocor-Softwarepaket für die Programmiersprache R statistischer Berechnungen durchgeführt.[14] Um die Korrelationskoeffizienten zwischen zwei Variablenpaaren unter Verwendung des Cocor-Softwarepaketes zu vergleichen, wurde die Linearität aller Variablen zunächst durch die Durchführung einer inversen Transformation hergestellt. Anschließend wurden die Pearson-Korrelationskoeffizienten jeweils berechnet und miteinander verglichen. Dabei wurden P-Werte $<0,05$ als Ausdruck statistisch signifikanter Unterschiede betrachtet. Die statistischen Analysen der Cocor-Software wurden mit Sigmaplot 14.5, Düsseldorf, Deutschland, und R Version 4.1.1 durchgeführt (R Core Team (2021)).[14]

4. Ergebnisse

Tabelle 1 fasst die grundlegenden klinischen, echokardiografischen und technischen Homograft-Daten der 92 untersuchten Patienten zusammen. Die meisten dieser Patienten waren männlich und hatten eine normale links- und rechtsventrikuläre Herzfunktion. Nur eine Minderheit der Patienten wies die typischen kardiovaskulären Risikofaktoren auf.

Alter (in Jahren)	42,3 ± 12,7
Geschlecht	F 14, M 78
KOF (m ²)	1,99 ± 0,21
BMI (kg/m ²)	24,5 ± 2,3
Durchmesser des Homograft (Spender, mm)	
	22-24mm n = 11
	25-27mm n = 76
	28-30mm n = 5
Echokardiografische Parameter	
TAPSE (mm)	19 ± 3
RVEDD (mm)	38 ± 6
Pulmonale Regurgitation I°	n = 5
Pulmonale Regurgitation II°	n = 1
LV-Ejektionsfraktion (%)	60 ± 10
LVEDD (mm)	56 ± 4
Komorbiditäten	
Diabetes mellitus	n = 2
Arterielle Hypertension	n = 26
Nierenversagen	n = 9
Koronare Herzkrankheit	n = 4
Nikotinabusus	n = 26
COPD	n = 0
Hyperlipidämie	n = 16

Tabelle 1: Grundlegende klinische Daten der untersuchten Patienten [35]

Die wichtigsten doppler-hämodynamischen Parameter der Kohorte mit und ohne Korrektur durch die Druckerholung sind in Tabelle 2 gegenübergestellt: Wie zu erwarten fiel der Druckabfall über der VC des Homotransplantats unter Berücksichtigung der Druckerholung signifikant geringer aus. Es wird ersichtlich, dass die Messungen inklusive der DE einen deutlich geringeren EL aufwiesen, der um fast 50% reduzierten war.

Außerdem konnte im Mittel eine absolute Druckerholung von >8 mmHg und damit eine relative Druckerholung von >40% festgestellt werden.

	Doppler	Doppler mit PR	
Pmax // ELmax (mmHg)	19,7 ± 9,6	9,8 ± 6,2	p <0,001
Pmean // ELmean (mmHg)	9,2 ± 6,5	4,7 ± 3,6	p <0,001
Pnet (mmHg)		11,8 ± 6,2	
DE (mmHg)		8,1 ± 4,0	
DEI x 100 (%)		41,5 ± 7,1	
EOA/ P _A	0,37 ± 0,16		
Transvalvuläre Schlagarbeit (mmHg x ml)	822 ± 433	349 ± 220	p <0,0001
Widerstand (dyne x s x cm ⁻⁵)	66 ± 36	30 ± 23	p <0,001
Öffnungsfläche der Pulmonalklappe (cm ² /m ²)	EOAI 0,9 ± 0,4	ELCOI 1,3 ± 0,4	p <0,001
	CT	Echo	
Pulmonalarteriendurchmesser (mm)	20,8 ± 4,2	19,0 ± 3,7	p <0,007

Tabelle 2: Hämodynamische Parameter der Homograft-Patienten mit und ohne Berücksichtigung der DE [35]

In einer Untergruppe von 33 Homograft-Patienten und 26 Kontroll-Patienten mit normalen Lungenwiderständen konnte der Doppler-RVSP gemessen werden. Der RVSP spiegelt den gesamten pulmonalvaskulären und Klappenwiderstand wider, sodass er repräsentativ als Parameter der rechtsventrikulären Nachlast herangezogen werden kann. Anhand der Differenz zwischen RVSP und Pmax ließ sich der reine pulmonalvaskuläre Widerstand in mmHg ableiten. Dieser zeigte sich in der Homograft-Untergruppe mit <5 mmHg sehr gering im Vergleich zu >17 mmHg bei der gesunden Kontrollgruppe. Dieser Unterschied ließ sich durch den Gebrauch des Energy Loss beseitigen: Subtrahierte man den EL vom RVSP, so berechnete sich in der Homograft-Untergruppe ein signifikant höherer pulmonalvaskulärer Widerstand, welcher genau der Differenz zwischen RVSP und Pmax der Kontrollgruppe entsprach. (18,4 ± 7,8 vs. 17,6 ± 6,2 mmHg, p=0,67) (Abbildung 6, Tabelle 3).

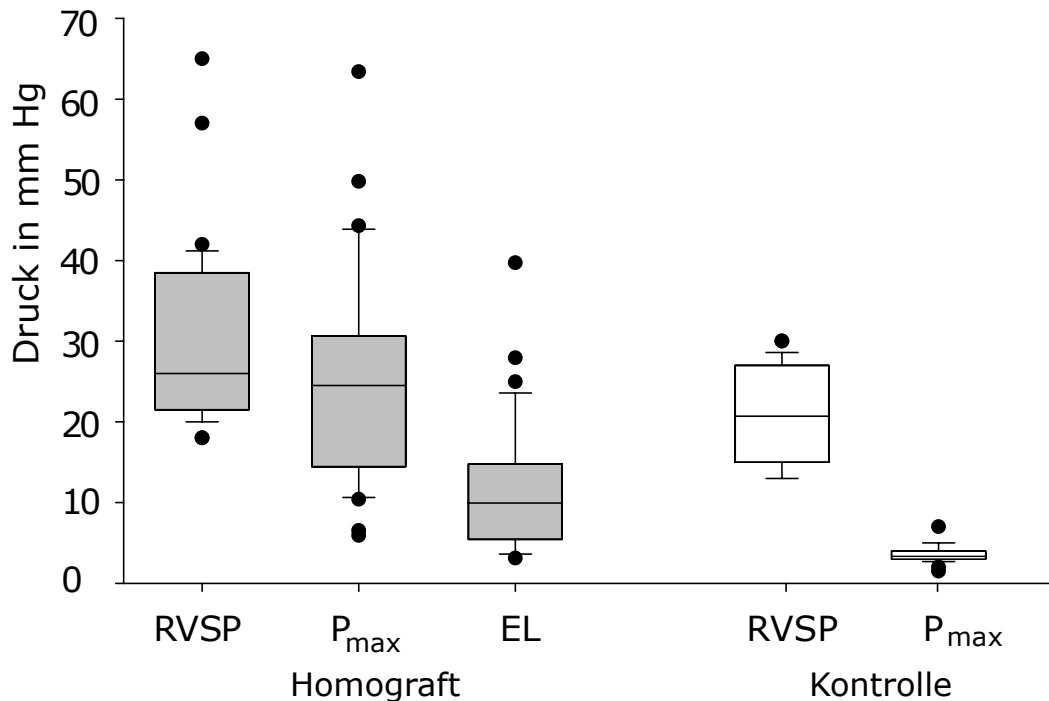


Abbildung 6: Gegenüberstellung von Parametern zur Bestimmung des pulmonalvaskulären Widerstandes [35]

Vergleich von RVSP, Pmax und EL bei Homograft-Patienten mit RVSP und Pmax der gesunden Kontrollgruppe.

RVSP: Rechtsventrikulärer Spitzendruck, Pmax: Maximaler Druckgradient, EL: Energy Loss.

Untergruppe	Homograft (n=33)	Kontrolle (n=26)	
RVSP (mmHg)	29.9 ± 10.9	21.2 ± 6.0	p < 0.05
Pmax (mmHg)	25.0 ± 12.8	3.6 ± 1.0	p < 0.0001
RVSP-Pmax (mmHg)	4.7 ± 4.7	17.6 ± 6.2	p < 0.0001
RVSP-EL (mmHg)	18.4 ± 7.8		p = 0.67*

Tabelle 3: Vergleich des RVSP und Pmax der Homograft-Untergruppe mit der gesunden Kontrollgruppe [35]

(* p = 0,67 zeigt den Vergleich von RVSP-EL (Homotransplantat) mit RVSP-Pmax (Kontrolle) an).

RVSP: Rechtsventrikulärer Spitzendruck, Pmax: Maximaler Druckgradient, EL: Energy Loss.

Eine signifikant umgekehrte Korrelation zwischen der Druckerholung und dem im CT-Scan ermittelten Durchmesser der Lungenarterie ist in Abbildung 7 dargestellt. Mit zunehmendem Pulmonalarteriendurchmesser nahm die Druckerholung ab ($r = 0,89$, $p < 0,001$).

Echo- und CT-abgeleitete Messungen des Pulmonalarteriendurchmessers wiesen insgesamt eine gute Übereinstimmung auf ($r = 0,84$; 95% KI = 0,75 bis 0,90; $p < 0,001$, Tabelle 2).

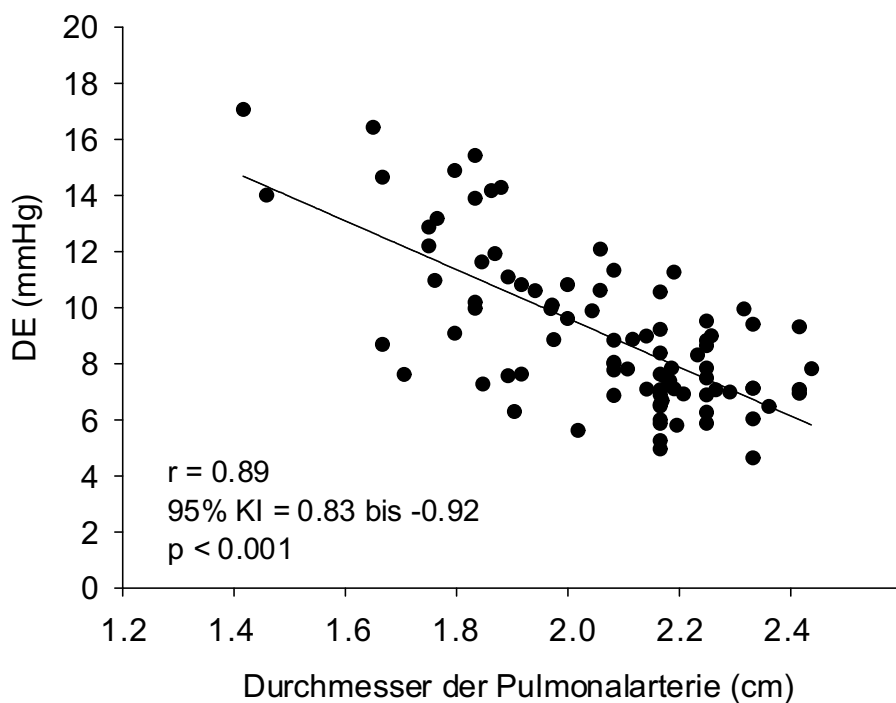


Abbildung 7: DE in Abhängigkeit des Pulmonalarteriendurchmessers [35]

Korrelation zwischen der Druckerholung und dem mittels CT-gemessenen Durchmesser der Pulmonalarterie.

DE: Druckerholung, r: Korrelationskoeffizient, KI: Konfidenzintervall, p: P-Wert.

Der Pnet und EL zeigten einen geringen, aber durchaus signifikanten Unterschied ($11,8 \pm 6,2$ vs. $9,8 \pm 6,2$ mmHg, $p < 0,001$) (Abbildung 8, Tabelle 2) und wiesen eine gute Korrelation auf ($r = 0,97$; $r^2 = 0,95$; $p < 0,0001$, nicht gezeigt). Beide Parameter waren im Vergleich zum Pmax signifikant reduziert ($p < 0,001$).

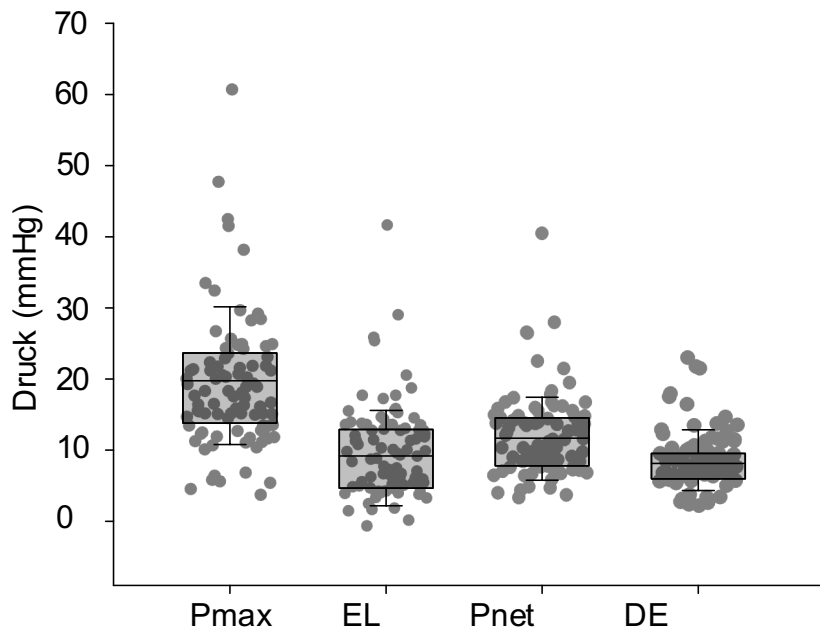


Abbildung 8: Gegenüberstellung von Pmax, EL, Pnet und DE [35]
Pmax: Maximaler Druckabfall, EL: Energy Loss, Pnet: Nettodruckabfall, DE: Druckerholung.

Der ELCOI und der EOAI zeigten eine signifikante Korrelation, wobei die Korrelationslinie gegenüber der Identitätslinie zu Gunsten des ELCOI verschoben war (Abbildung 9). Der anhand des ELCOI berechnete Wert der funktionellen Homograff-Öffnungsfläche überstieg den durch den EOAI dargestellten DEI-unabhängigen Wert der effektiven Öffnungsfläche stets.

Die Mittelwerte von ELCOI und EOAI betragen $1,3 \pm 0,4$ und $0,9 \pm 0,4$ cm^2/m^2 (Abbildung 10).

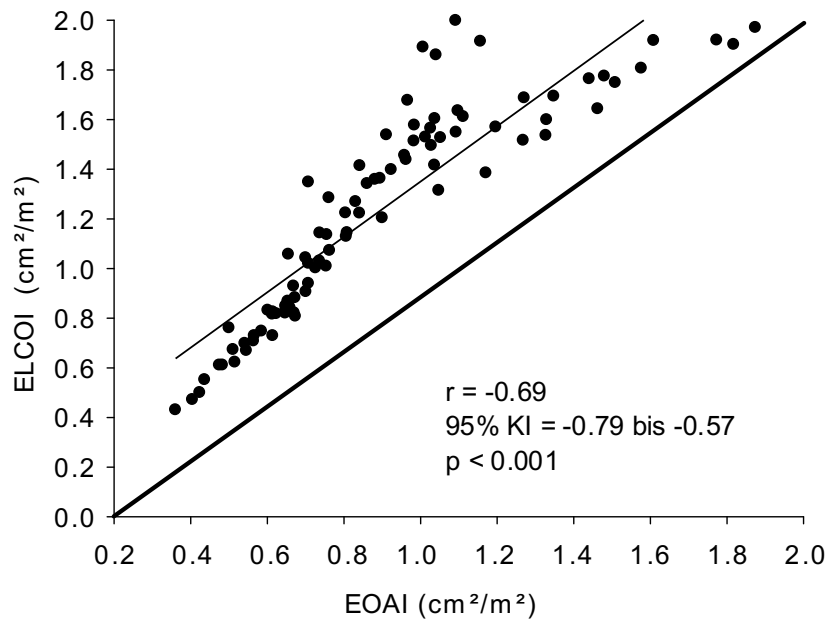


Abbildung 9: Korrelation zwischen dem ELCOI und dem EOAI [35]

ELCOI: Energy-Loss-Koeffizient-Index, EOAI: Effektiver-Klappenöffnungsflächen-Index, r: Korrelationskoeffizient, KI: Konfidenzintervall, p: P-Wert.

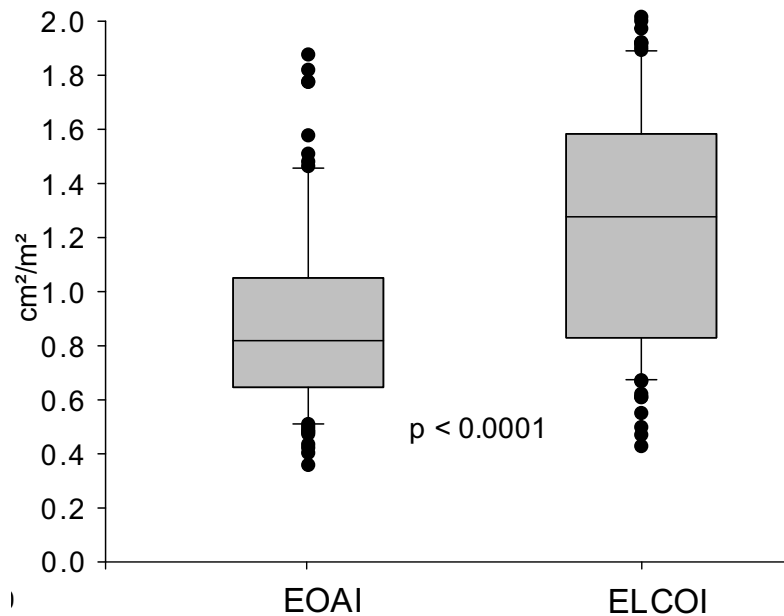


Abbildung 10: Vergleich vom EOAI mit dem ELCOI [35]

EOAI: Effektiver-Klappenöffnungsflächen-Index, ELCOI: Energy-Loss-Koeffizient-Index, p: P-Wert.

Darüber hinaus wies die Korrelation zwischen dem ELCOI und dem EOAI eine ungleiche Verteilung auf – eine sogenannte Heteroskedastizität. Diese wurde besonders deutlich, wenn die Differenz zwischen dem EOAI und dem ELCOI gegen den EOAI aufgetragen wurde (Abbildung 11): Die größte Differenz zwischen dem ELCOI und EOAI wurde im EOAI-Bereich von 1,0 festgestellt. Dieser Bereich war verbunden mit einem erhöhten Auftreten von EOA/P_A -Werten zwischen 0,3 und 0,6 (schwarz gefärbte Punkte) und zeigte die höchsten Werte der DEI der untersuchten Kohorte an. Höhergradige ($<0,3$, rot gefärbte Punkte) und niedriggradige Stenosen ($>0,6$, grün gefärbte Punkte) waren mit geringeren Differenzen zwischen ELCOI und EOAI verbunden (Abbildung 11).

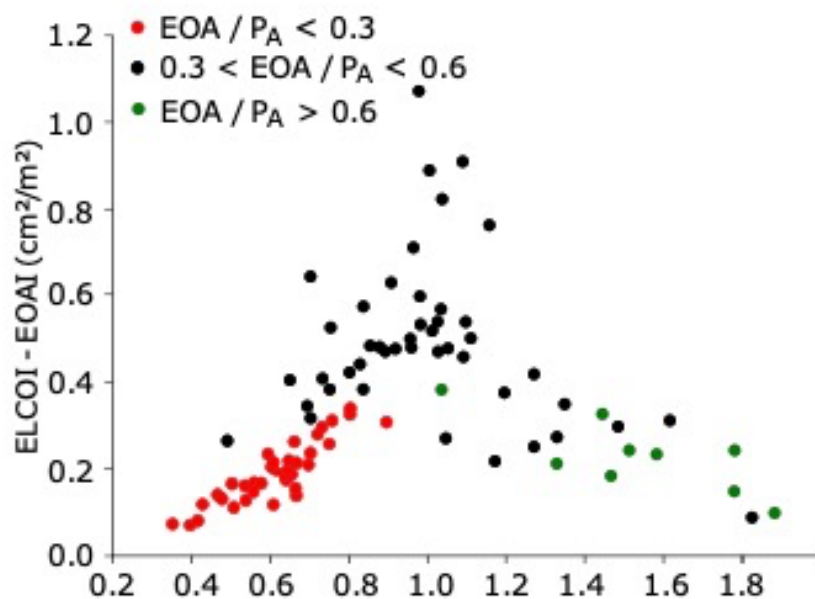


Abbildung 11: Vergleich zwischen der Differenz des ELCOI-EOAI mit dem EOAI [35]

EOAI: Effektiver-Klappenöffnungsflächen-Index, ELCOI: Energy-Loss-Koeffizient-Index.

Vom EOAI-Wert um 1,0 nahm die Diskrepanz zwischen dem ELCOI und EOAI nahezu symmetrisch zu beiden Seiten ab. Die Differenz der beiden Parameter war statistisch signifikant (mittlere gepaarte Differenz: $0,34 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, 95 % KI: $0,30\text{-}0,38 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $p < 0,001$) und ließ eine parabolische Funktion vermuten.

Die Parabelkurve der berechneten DEI-Werte (C, siehe 2.1, Seite 20) in Abhängigkeit vom Verhältnis der Homograft-Öffnungsfläche zur Pulmonalarterien-Querschnittsfläche zeigte einen optimalen Effekt für die DEI von 50 % bei einem Verhältnis von EOA/P_A von 0,5 (Abbildung 12).[41] Die Werte der DEI und EOA/P_A waren ideal über den gesamten Kurvenverlauf verteilt und hatten ein mittleres Verhältnis von EOA/P_A von $0,37 \pm 0,16$. Die absolute DE hing vom P_{max} und der DEI ab. Dies wiederum bestätigt die gute Korrelation zwischen dem P_{max} und der DE ($r = 0,93$, $p < 0,001$).

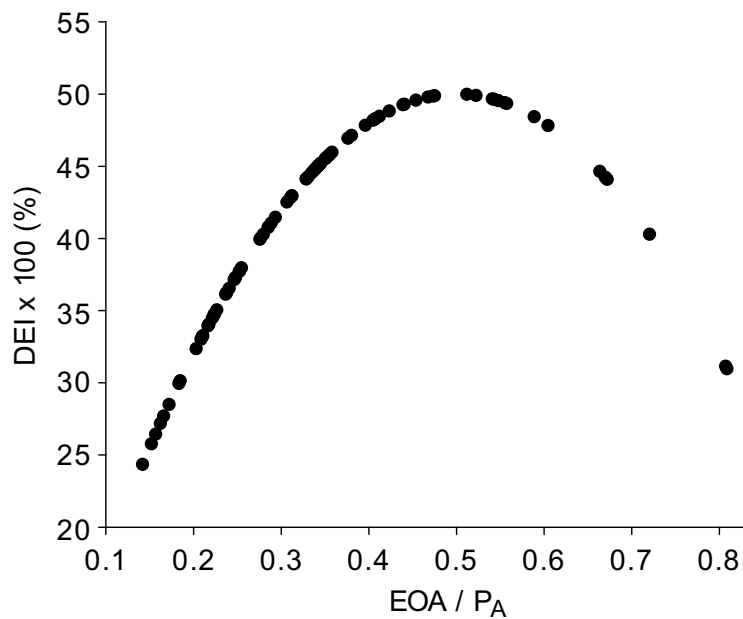


Abbildung 12: Auswertung unserer Daten hinsichtlich der Formel von Voelker et al. [35]

Verhältnis zwischen der $\text{DEI} \times 100$ und dem Verhältnis von EOA/P_A für $\text{DEI} = 2 \times (\text{EOA}/P_A - (\text{EOA}/P_A)^2)$.

DEI: Relative Druckerholung, EOA: Effektive Klappenöffnungsfläche, P_A : Pulmonalarterienquerschnittsfläche.

Eine signifikant kleinere DEI (Mittelwert $33 \pm 0,5$ vs. $43 \pm 0,6$ %, $p < 0,0001$) wurde bei einer standardisierten Homograft-Öffnungsfläche $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (entsprechend dem Kriterium einer schweren Stenose) im Vergleich zu einer Öffnungsfläche $>0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ festgestellt, obwohl zwischen beiden Gruppen eine Überlappung bestand (Abbildung 13).

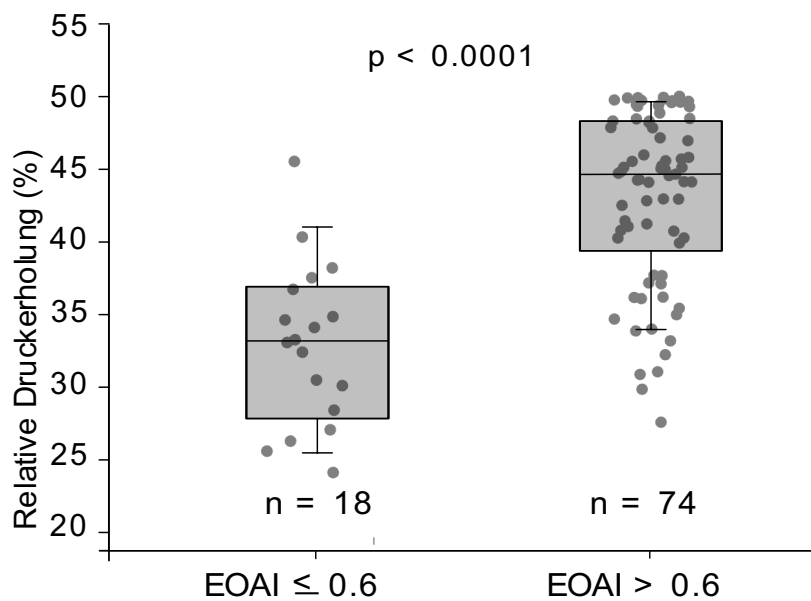


Abbildung 13: DEI bei schwerer vs. niedriggradiger Homograftstenose [35]
Vergleich der relativen Druckerholung bei Patienten mit einer EOAI $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und $>0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.
EOAI: Effektiver-Klappenöffnungsflächen-Index, n: Anzahl, p: P-Wert.

Ebenso wurde eine deutlich geringere DEI (Mittelwert $32 \pm 0,5$ vs. $42 \pm 0,7$ %) festgestellt, wenn die $P_A > 7\text{cm}^2$ ($\hat{=}$ Pulmonalarteriendurchmesser >3 cm) betrug, wohingegen bei einer $P_A < 7\text{cm}^2$ die DEI deutlich größer war (Abbildung 14).

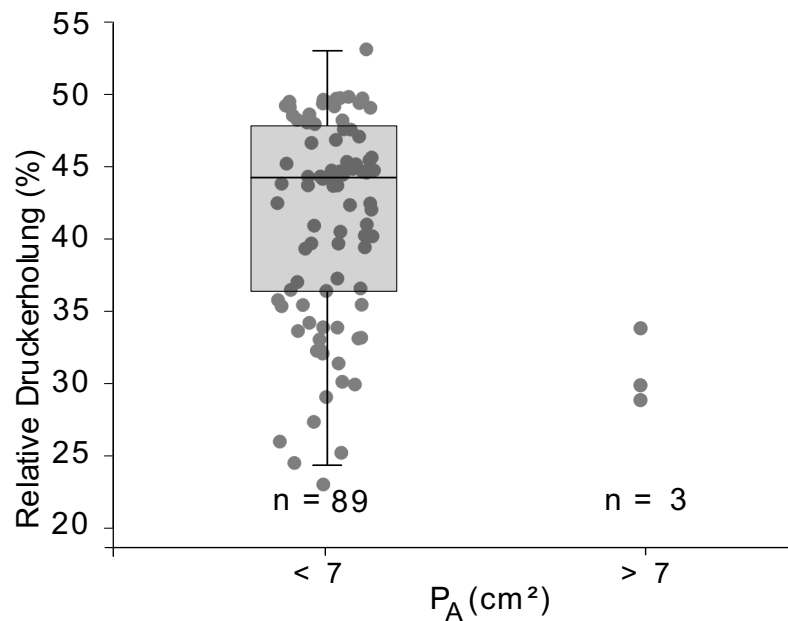


Abbildung 14: Vergleich der relativen Druckerholung bei Patienten mit einem Pulmonalarterienquerschnitt $< 7\text{cm}^2$ und $> 7\text{cm}^2$ [35]

P_A : Pulmonalarterienquerschnittsfläche, n: Anzahl.

Ein direkter Vergleich zwischen den EOAI-Werten mit den entsprechenden ELCOI-Werten bei schwerer Homograftstenose zeigte einen signifikanten Unterschied (Mittelwert $0,53 \pm 0,08$ vs. $0,68 \pm 0,13\text{ cm}^2/\text{m}^2$, $p < 0,002$). Dies deutete auf systematisch höhere ELCOI-Werte hin (Abbildung 15).

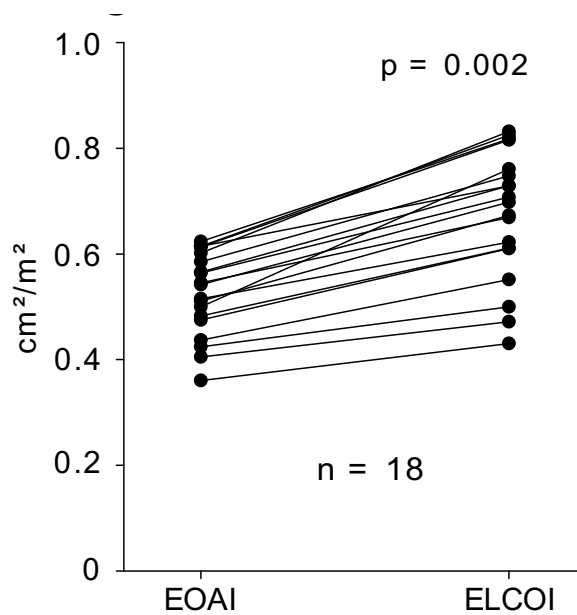


Abbildung 15: Vergleich von EOAI und ELCOI bei Patienten mit schwerer Homograftstenose (EOAI $\leq 0,6$ cm²/m²)[35]

EOAI: Effektiver-Klappenöffnungsflächen-Index, ELCOI: Energy-Loss-Koeffizient-Index, n: Anzahl, p: P-Wert.

Nachdem die Klappenöffnungsfläche in dieser Gruppe von 18 Patienten mit schwerer Stenose des Homotransplantats durch die Einberechnung der Druckerholung korrigiert wurde, ließ sich bei 11 ($\cong 61\%$) dieser Patienten eine Reklassifikation in eine moderate Stenose feststellen (Mittelwert EOAI $0,56 \pm 0,04$ vs. ELCOI $0,74 \pm 0,06$ cm²/m², $p < 0,0001$). Die 7 Patienten mit einem EOAI-Wert $< 0,5$ cm²/m² blieben auch nach Korrektur um die DE in der Gruppe der schweren Homograftstenosen (mittlere EOAI $0,44 \pm 0,05$ vs. ELCOI $0,54 \pm 0,08$ cm²/m², $p < 0,04$) (Abbildung 16).

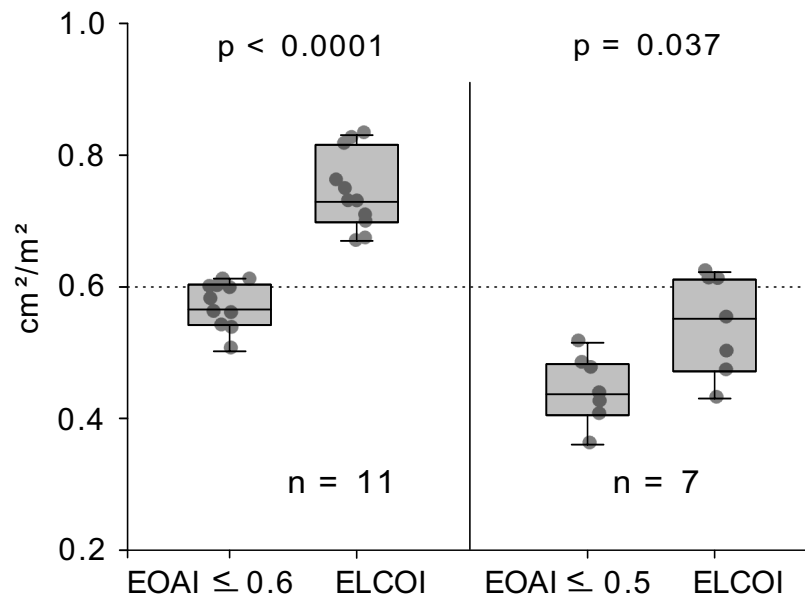


Abbildung 16: Reklassifizierung der Homograftstenose bei EOAI ≤0,6 cm²/m² vs. EOAI ≤0,5 cm²/m² [35]

Vergleich von EOAI und ELCOI bei Patienten mit schwerer Homograftstenose bei einem EOAI ≤0,6 cm²/m² und einem EOAI ≤0,5 cm²/m².

EOAI: Effektiver-Klappenöffnungsflächen-Index, ELCOI: Energy-Loss-Koeffizient-Index, n: Anzahl, p: P-Wert.

Die transvalvuläre Schlagarbeit und der Klappenwiderstand waren jeweils um mehr als 50% signifikant reduziert, wenn die durch die DE korrigierten Dopplermessungen berücksichtigt wurden und dadurch die tatsächliche Belastung des rechten Ventrikels durch die Homograftstenose aufgezeigt werden konnte (Tabelle 2, Abbildung 17 und 18).

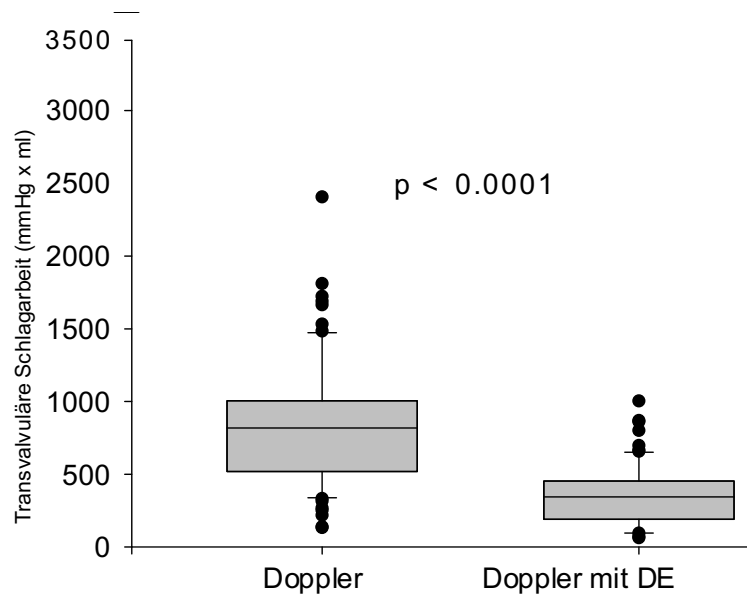


Abbildung 17: Vergleich der berechneten transvalvulären Schlagarbeit mit und ohne Berücksichtigung der DE [35]

DE: Druckerholung, p: P-Wert.

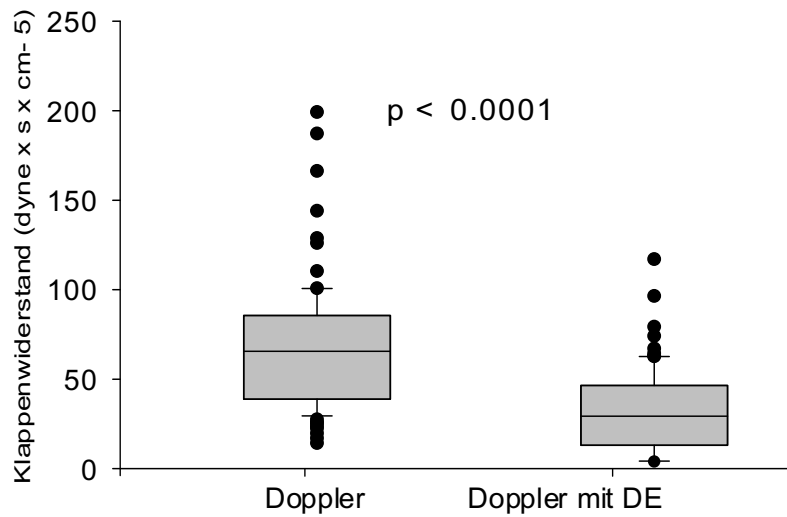


Abbildung 18: Vergleich des berechneten Klappenwiderstandes mit und ohne Berücksichtigung der DE [35]

DE: Druckerholung, p: P-Wert.

Die Korrelation von dem durch die DE bereinigten Klappenwiderstand gegenüber $1/\text{ELCOI}$ ($\rho = -0,85$) war signifikant genauer als die Korrelation dieses Widerstandes gegenüber $1/\text{EOAI}$ ($\rho = -0,76$) (Abbildung 19).

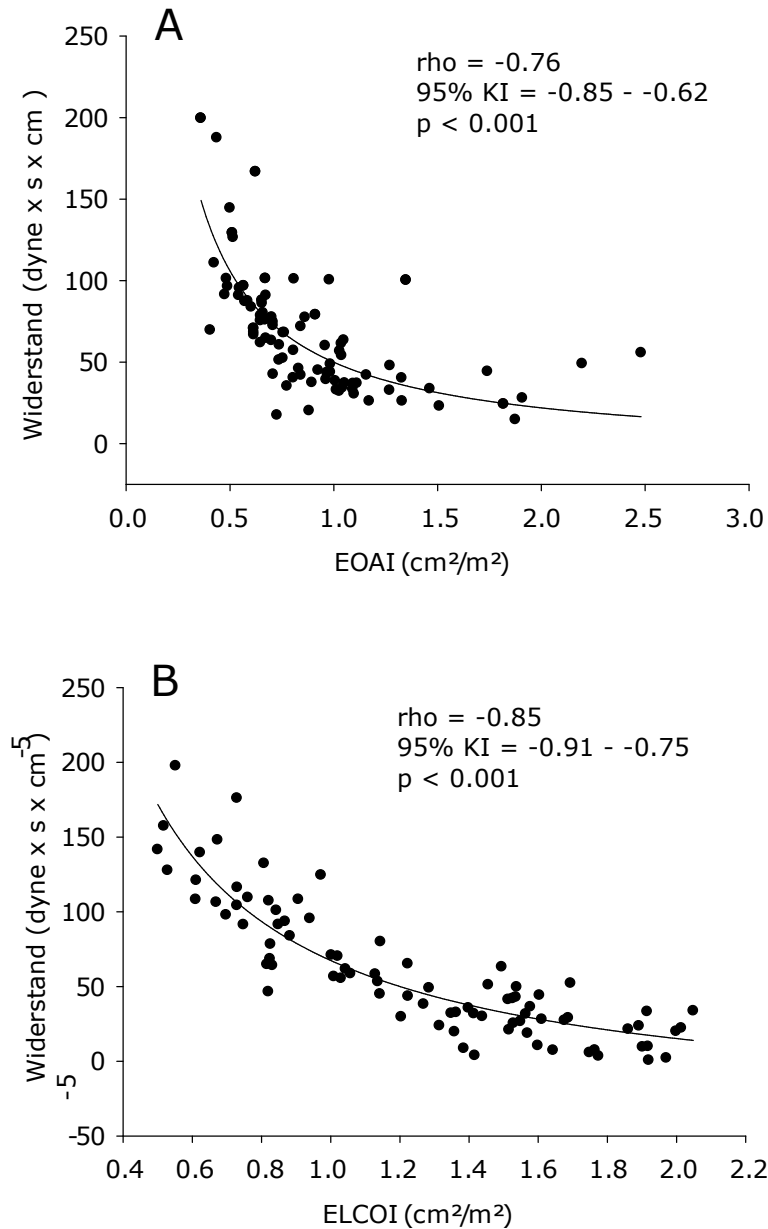


Abbildung 19: Korrelation des Klappenwiderstandes mit EOAI und ELCOI

[35]

A) Korrelation zwischen dem Klappenwiderstand und EOAI; B) Korrelation zwischen dem Klappenwiderstand und ELCOI.

EOAI: Effektiver-Klappenöffnungsflächen-Index, ELCOI: Energy-Loss-Koeffizient-Index, p: P-Wert, KI: Konfidenzintervall, rho: Spearman Korrelation.

Ähnliche Ergebnisse wurden erzielt, wenn der EL gegen $1/\text{ELCOI}$ ($\rho = -0,83$) aufgetragen wurde. Dabei wurde eine signifikant bessere Korrelation erzielt als die Korrelation zwischen P_{\max} und $1/\text{EOAI}$ ($r = -0,35$) (Abbildung 20).

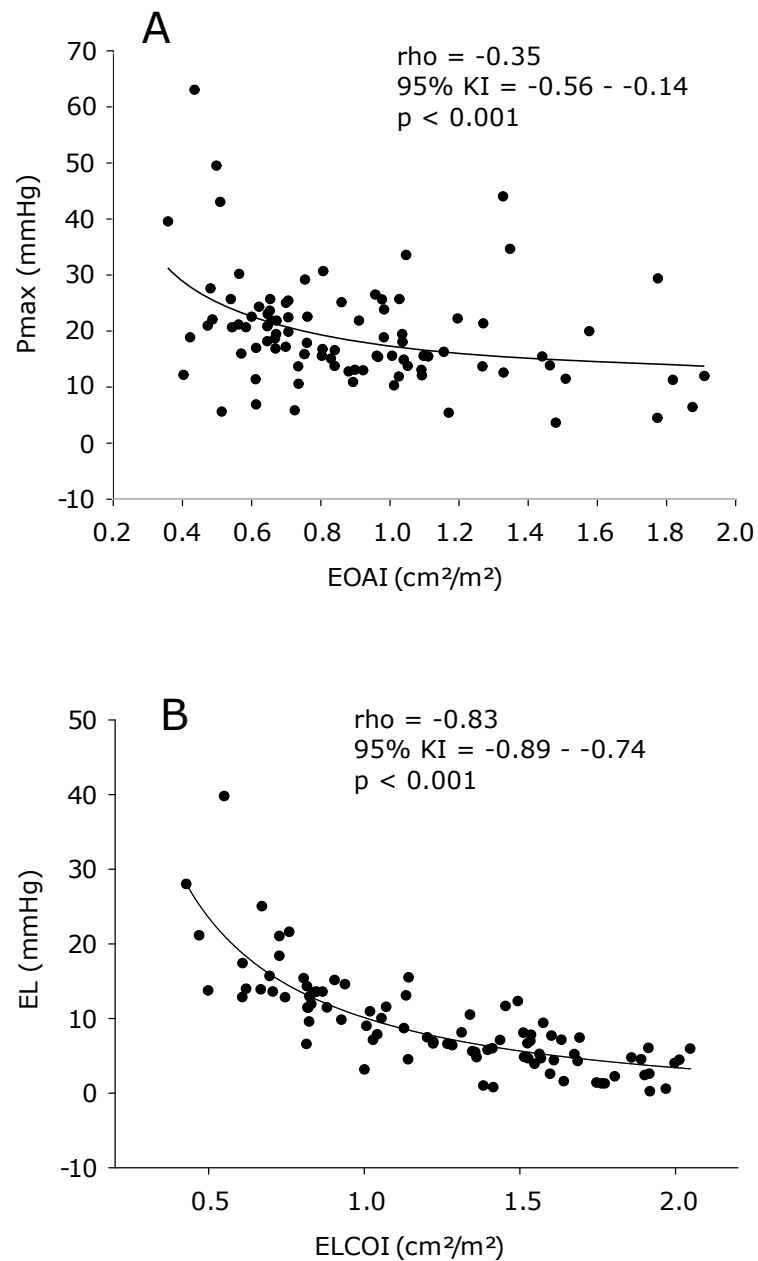


Abbildung 20: Korrelation zwischen P_{\max} und EOAI sowie EL und ELCOI [35]

A) Korrelation zwischen P_{\max} und EOAI; B) Korrelation zwischen EL und ELCOI.

EOAI: Effektiver-Klappenöffnungsflächen-Index, ELCOI: Energy-Loss-Koeffizient-Index, P_{\max} : maximaler Druckgradient, EL: Energy Loss, p: P-Wert, KI: Konfidenzintervall, ρ : Spearman Korrelation.

Da der DVI für die Einstufung des Schweregrads einer Klappenstenose herangezogen werden kann (2.1, S. 22), wurde auch die Korrelation zwischen dem DVI und dem EOAI ($r=0,84$) sowie zwischen dem DVI und dem ELCOI getestet: Es zeigte sich im Vergleich eine signifikant bessere Übereinstimmung der Korrelation zwischen dem DVI und dem ELCOI (Abbildung 21).

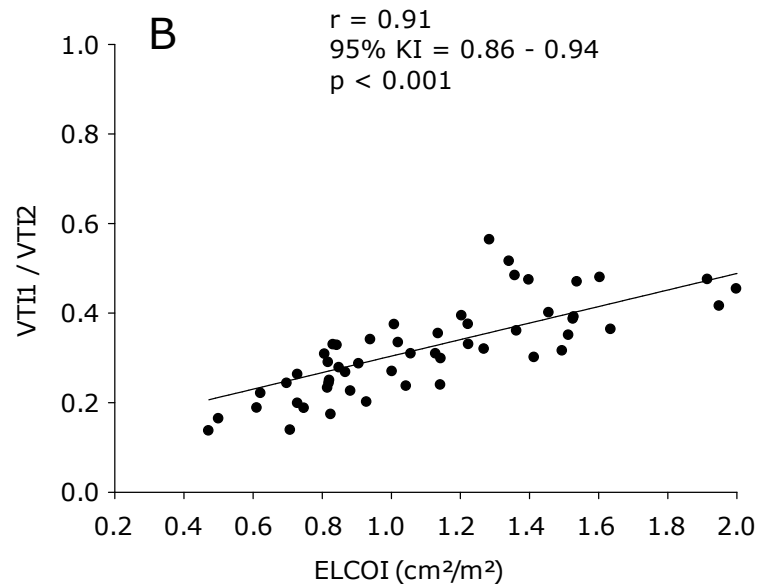
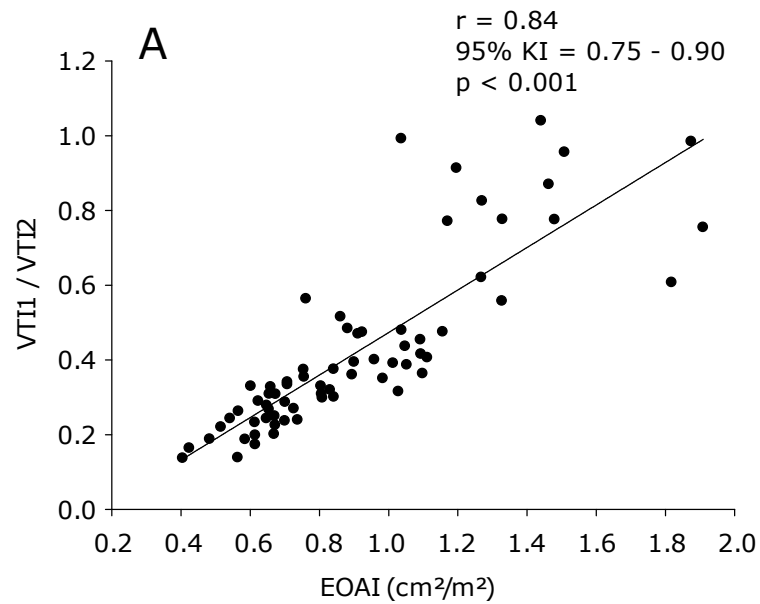


Abbildung 21: Korrelation des DVI mit EOAI und ELCOI [35]

Korrelation des DVI ($\text{VTI1}/\text{VTI2}$) mit EOAI (A) und ELCOI (B).

EOAI: Effektiver-Klappenöffnungsflächen-Index, ELCOI: Energy-Loss-Koeffizient-Index, VTI1: Velocity time integral des RVOT, VTI2: Velocity time integral des Homotransplantats, p: P-Wert, KI: Konfidenzintervall, r: Korrelationskoeffizient.

5. Diskussion

5.1 Nicht-invasive Evidenz für das EL-Konzept in der Pulmonalarterie

- Messung des RVSP

Wie im Methodikteil beschrieben ist der RVSP näherungsweise repräsentativ für die Gesamtnachlast des rechten Ventrikels (vgl. 2.3, S. 26). Aus der Differenz zwischen dem Doppler-RVSP und dem Pmax gesunder Kontrollen und der Differenz zwischen dem RVSP und dem EL von Homograft-Patienten, lässt sich jeweils der reine pulmonale Gefäßwiderstand berechnen, der bei gesunden Lungen in beiden Kollektiven nahezu identisch sein muss. Ohne Berücksichtigung des EL-Konzeptes war der Unterschied zwischen dem RVSP und dem Pmax bei der Gruppe der Homograft-Patienten dagegen zu gering. In dem Fall lag der Pmax in der gleichen Größenordnung wie der RVSP, sodass bei dieser Berechnung ohne Einbeziehen des EL der tatsächliche pulmonale Gefäßwiderstand deutlich unterschätzt wurde. Als Referenz diente die gesunde Kontrollgruppe, in welcher sich eine deutliche Differenz des RVSP zum Pmax zeigte, und damit einen errechneten Lungenwiderstand von 17,6 mmHg ergab, der auch im Homograft-Kollektiv erreicht wurde, wenn EL statt Pmax in die Berechnung einbezogen wurde. (Abbildung 6, Tabelle 3)

Die Anwendung des EL-Konzeptes bereinigt diese Diskrepanz und beweist deshalb die Beteiligung und Bedeutung der DE bei Patienten mit stenosierte Homotransplantat im Lungengefäßsystem. In der Kontrollgruppe mit gesunder Pulmonalklappe ist die DE vernachlässigbar klein, sodass eine Berücksichtigung der DE nicht erforderlich ist, um den Gefäßwiderstand in der Pulmonalarterie zu bestimmen. Bei stenosierte Homotransplantat führt die Vernachlässigung der DE jedoch zu fehlerhaften Berechnungen und möglichen Fehleinschätzungen.

Der RVSP ist daher ein äußerst nützlicher Parameter in der täglichen klinischen Praxis, da er die DE distal der VC einschließt und daher auch bei Vorliegen einer stenosierte Pulmonalklappe die tatsächliche rechtsventrikuläre Nachlast repräsentiert. Folglich lässt sich die Anwendbarkeit und klinische Relevanz des EL-Konzeptes in der Lungenarterie anhand der nicht-invasiven RVSP-Messungen bei Homograft-Patienten nach Ross-Operation bestätigen.

5.2 Auftreten und Ausmaß der Druckerholung in der poststenotischen Pulmonalarterie

Abbildung 22 fasst die wesentlichen – auch hier in der Arbeit erwähnten – unterschiedlichen Klappenöffnungsflächen zusammen: Die anatomische Öffnungsfläche bezeichnet die morphologisch sichtbare Klappenöffnungsfläche. Die effektive Öffnungsfläche ist kleiner als die anatomische Öffnungsfläche, da diese auch vom Einströmwinkel des Blutes abhängt: Je flacher der Einströmwinkel, desto größer die EOA. Die funktionelle Klappenöffnungsfläche beschreibt virtuell die eigentliche, relevante Klappenöffnungsfläche unter Berücksichtigung der Druckerholung und ist immer etwas größer als die EOA.

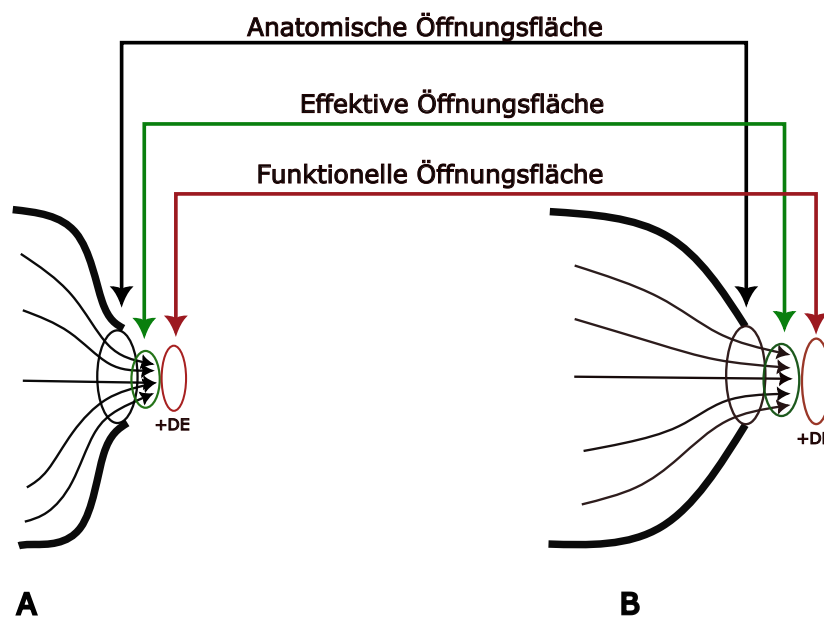


Abbildung 22: Abhängigkeit von Klappenöffnungsflächen zur Stenosegeometrie, Modifiziert gemäß [3]

Vergleich der anatomischen, effektiven und funktionellen Öffnungsfläche in Abhängigkeit der Stenosegeometrie: A) Steiler Winkelzufluss der Stenose; B) Weniger steil zulaufender Winkel der Stenose. DE: Druckerholung.

In dieser Studie wurde die effektive Öffnungsfläche (EOAI) der funktionellen Öffnungsfläche des Homotransplantats (ELCOI) – jeweils indexiert auf die Körperoberfläche – gegenübergestellt. Beide Parameter zeigten eine signifikante Korrelation mit einer generellen Überschätzung der Stenose durch den EOAI (Abbildung 9 und 10). Ursache dafür ist das Phänomen der DE. Dieses Phänomen wird bei der Berechnung des EOAI unter Verwendung der Kontinuitätsgleichung nicht berücksichtigt. Der ELCOI ist ein echokardiografisch abgeleiteter Parameter, der die DE integriert. Die anhand des ELCOI abgeleitete funktionelle Klappenöffnungsfläche ist daher vergleichbar mit invasiven Messungen durch den Herzkatheter. Durch den ELCOI lassen sich folglich die Differenzen zwischen echokardiografisch und katheterbasierten Messungen beseitigen, die sonst aufgrund einer signifikanten DE bestehen.[18]

Basierend auf dem EL-Konzept wird der Größenumfang der DE jedoch von verschiedenen Variablen beeinflusst: Die DE ist umso größer, je kleiner der Gefäßdurchmesser stromabwärts einer stenotischen Klappenläsion ist.[34] Dies gilt insbesondere für die Pulmonalarterie, die einen durchschnittlichen Durchmesser von weniger als 2,5 cm aufweist.[39] Die vorgestellten Ergebnisse bestätigen diese eindeutige inverse Korrelation zwischen dem Pulmonalarteriendurchmesser mit der DE (Abbildung 7). Dadurch wird die Wirksamkeit des EL-Prinzipes am rechten Herzen bekräftigt.

Damit stimmen unsere Beobachtungen auch mit der kürzlich durchgeführten Studie über gleichzeitige invasive Katheter- und nicht-invasive Doppler-Messungen bei pädiatrischen Patienten mit kongenitaler Pulmonalklappenstenose überein: Die Studie von Singh et al. konnte belegen, dass eine klinisch relevante Druckerholung vor allem bei einem Gefäßquerschnitt der Pulmonalarterie von $<2,75 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ zu erwarten ist.[38]

Im Vergleich zum Normwert des Pulmonalarteriendurchmessers beträgt der Durchmesser der Aorta durchschnittlich $<3,5 \text{ cm}$.[25] Eine Unterrepräsentation kleiner Aorten ist eine mögliche Ursache dafür, dass in der Vergangenheit Studien die DE bei AS für vernachlässigbar gehalten haben. Eine relevante DE im linken Herzen setzt schließlich eine Größe der Aorta im unteren Normbereich voraus ($<3 \text{ cm}$).[30]

Die Überschätzung der Homograftstenose anhand des mittels Doppler gemessenen EOAI galt insbesondere für leicht- und mittelgradige Stenosen, die in den Bereich der Hyperskedastizität um einen EOAI-Wert von $1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ fielen (Abbildung 11). In diesem Bereich war die Differenz zwischen den gemessenen EOAI- und den ELCOI-Werten am größten. Jedoch ist die um die DE korrigierte Berechnung des ELCOI auch bei schweren Homograftstenosen ($\text{EOAI} \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) von Relevanz und hat zu einer Neueinstufung des Schweregrades von schwerer zu mittelschwerer Homograftstenose bei 61% dieser Patienten geführt (Abbildung 16). Dieses deutliche Ergebnis auch bei der Patientenuntergruppe mit schwerer Homograftstenose beruht auf einem hohen mittleren DEI-Wert von $33 \pm 5\%$. Die DEI dieser Untergruppe liegt zwar unter der DEI von $41,5 \pm 7,1\%$ bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv (Abbildung 13, Tabelle 2), jedoch immer noch deutlich über dem klinisch relevanten DEI-Wert von $>20\%$. [5] Daher scheint die relative Druckerholung eine wichtige Rolle bei der Schweregrad-Einteilung und damit auch bei der Behandlung von Homograft-Patienten im Übergangsbereich von schwerer zu mäßiger Homograftstenose ($\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) zu spielen.

Die DEI hängt vom Verhältnis zwischen Klappenöffnungsfläche und Gefäßquerschnitt des stromabwärts gelegenen Gefäßes ab. Diese Beziehung beschreibt mathematisch die Interaktion („Crosstalk“) zwischen dem Ventrikel, der stenosierten Klappe und der angrenzenden Arterie nach den Gesetzen der Hydraulik. Der sogenannte „Crosstalk“ der Klappe mit den angrenzenden Strukturen erzeugt eine virtuelle Öffnungsfläche, die rein optisch nicht erkennbar ist.

Voelker et al. entwickelten eine Gleichung für $C=DEI$, durch die sich eine DEI für jedes Gefäßsystem definieren lässt (vgl. 2.1, S. 20). [3, 41] Je kleiner die Querschnittsfläche der Pulmonalarterie und je größer die Öffnungsfläche des Homotransplantats, desto größer ist die DEI. Die in dieser Studie erhobenen Daten der DEI wurden gemäß der Ableitung von Voelker et al. [41] analysiert, indem die DEI gegen das Verhältnis von EOA/P_A aufgetragen wurde. Die daraus entstandene Parabelkurve (Abbildung 12) entspricht den Berechnungen von Voelker et al. und erreicht ihren größten Wert für die DEI (50%), wenn das Verhältnis von EOA/P_A 0,5 beträgt. Nach oben oder unten abweichende Werte des Verhältnisses EOA/P_A erzielen niedrigere Werte für die DEI auf der Parabelkurve. [41]

Bemerkenswert ist, dass die mittlere DEI in der Homograft-Kohorte durchschnittlich ca. 40 % des pulmonalen P_{max} beträgt, während in der SEAS-Teilstudie bei 1563 Patienten mit AS eine deutlich niedrigere DEI mit einem Mittelwert von 16% ermittelt wurde.[5] Auch in diesem Fall liegt die Erklärung in dem durchschnittlich kleineren Durchmesser der Pulmonalarterie in Relation zur Aorta begründet.[25, 39] Das günstigere Verhältnis von EOA/P_A resultiert in einem höheren Ausmaß an Werten der DE in der Pulmonalarterie verglichen mit der Aorta. Demnach wiesen 89 der 92 Patienten der untersuchten Kohorte eine P_A von <7 cm² auf (Abbildung 14), was umgerechnet dem Cut-off-Wert des Gefäßdurchmessers von <3 cm entspricht, bei dem eine klinisch relevante DE zu erwarten ist.[9] Darüber hinaus besteht die untersuchte Homograft-Kohorte aus einem großen Anteil von Patienten mit moderaten Homograftstenosen, die ebenfalls ein günstigeres Verhältnis von EOA/P_A aufweisen.

Die relative Druckerholung könnte bei Ross-Patienten auch deshalb besonders ausgeprägt sein, weil die Implantation des pulmonalen Homograft-Transplantats mit einer postoperativen Schrumpfung des Gefäßes einhergeht. Eine Studie von Charitos et al. [10] stellte anhand computertomografischer Aufnahmen eine signifikante Schrumpfung des Homograft-Durchmessers im Vergleich zu den ursprünglichen Abmessungen des Transplantats und in Relation zur gesunden Kontrollgruppe fest. Daher erscheint es sinnvoll, den Prozess der Schrumpfung präoperativ bei der Auswahl der Homotransplantatgröße zu berücksichtigen:[10] „Put in the biggest one you can get“, was Sir Donald Ross bereits vor Jahren weitblickend feststellte.[Persönliche Kommunikation]

5.3 Druckerholung und die Entlastung des rechten Ventrikels

Während Blut durch die Gefäße fließt, wird dauernd mechanische Energie durch Reibung an der Gefäßwand in Wärme umgewandelt. Eine Klappenstenose bewirkt eine Zunahme der Schlagarbeit, da der Ventrikel mehr Energie aufbringen muss, um das Blut durch die verengte Klappe zu pumpen.

Abbildung 23 zeigt anhand der jeweiligen Druck-Volumen-Kurven, wie sich durch eine reduzierte Klappenöffnungsfläche bei einer Stenose des Homotransplantats der Auswurf Widerstand erhöht. Durch die Stenose muss der rechte Ventrikel mehr Druck aufbringen, um Blut in die Pulmonalarterie auszuwerfen (Erhöhung der roten Kurve im Vergleich zur physiologischen Kurve). Längerfristig führt dies zu einer rechtsventrikulären Hypertrophie mit daraus resultierend veränderter Ruhedehnungskurve. Als Folge davon kann weniger Volumen ausgeworfen werden, was zu einer Verschmälerung der Kurve führt. Gleichzeitig erhöht sich die Nachlast, sodass sich die Druck-Volumen-Kurve nach rechts verschiebt. Die jeweilige Schlagarbeit des Herzens lässt sich anhand der Fläche unter der Druck-Volumen-Kurve ablesen und ist im Falle einer Stenose erhöht.[33]

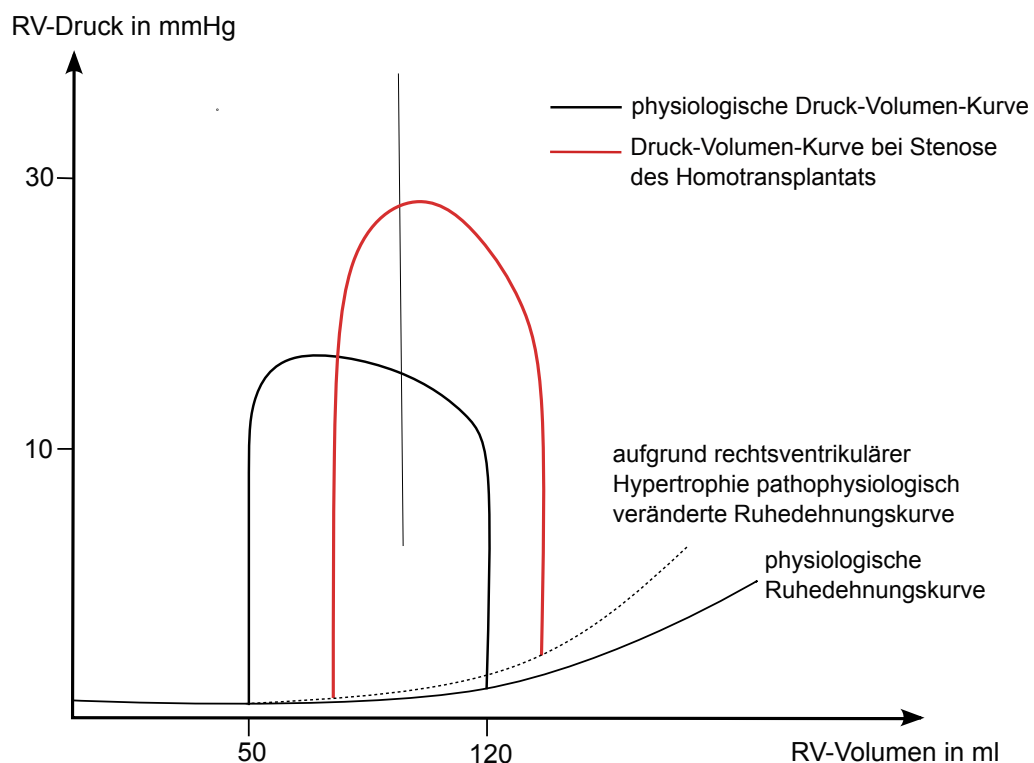


Abbildung 23: Druck-Volumen-Kurve bei Homotransplantatstenose.

Gezeigt ist die Druck-Volumen-Kurve bei Homotransplantatstenose (rot) im Vergleich zur physiologischen Druck-Volumen-Kurve (schwarz).

RV: Rechtsventrikulär.

Die Druckerholung ökonomisiert diese Herzarbeit und verringert den Drucksprung über der Klappe, sodass die transvalvuläre Schlagarbeit, der valvuläre Widerstand und die ventrikuläre Belastung geringer ausfallen. Daher sind zuverlässige Messungen der DE und des EL essentiell, um die funktionelle Öffnungsfläche einer Stenose zu bestimmen und im Hinblick auf die klinische Entscheidungsfindung nutzen zu können.[3]

Die in dieser Studie berechneten Mittelwerte der transvalvulären Schlagarbeit und des Klappenwiderstandes zeigten sich durch Korrektur der DE um über 50% deutlich reduziert (Abbildung 17 und 18). Demnach wird ohne Berücksichtigung der DE nicht nur die Klappenstenose, sondern auch die daraus resultierend vermehrte Herzarbeit überschätzt. Daher ist es nicht überraschend, dass die Korrelationen zwischen V_r und P_{mean} signifikant verbessert wurden, wenn die DE in die Berechnungen einbezogen wurde (Abbildung 19 und 20).

Aus diesen Ergebnissen lässt sich somit schlussfolgern, dass die DE bei der Entlastung des rechten Ventrikels eine sogar noch effektivere Rolle zu spielen scheint als im linken Ventrikel. Begünstigt wird dies neben dem geringeren Durchmesser der Pulmonalarterie ($<2,5$ cm) [39], durch den geringeren Gesamtwiderstand (ca. $180 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$) [31] und den geringeren Druck im pulmonalen System (<25 mmHg) [31]. Auf diese Weise erlangt bereits eine geringe Druckänderung aufgrund der DE in einem Niederdrucksystem eine höhere Relevanz.

5.4 Klinische Auswirkungen des DVI

Die echokardiografische Quantifizierung einer Klappenstenose kann eine Herausforderung sein: Zum einen ist der Diameter des RVOT häufig nicht genau darstellbar, sodass sich anhand der Kontinuitätsgleichung (vgl. 2.1, S. 21) eine fehlerhafte Klappenöffnungsfläche berechnet. Zum anderen ist die optimale Ausrichtung des Dopplerstrahls hinsichtlich der Klappenebenen oft ein Problem. Sofern der Dopplerstrahl des Schallkopfes schräg und nicht senkrecht zur stenosierten Klappenebene platziert ist, fällt die Geschwindigkeitsmessung des Blutflusses über der Klappe zu gering aus. Dieser Winkelfehler resultiert folglich in einer zu geringen Berechnung des maximalen Druckgradienten (P_{max}) (vgl. 2.1, S. 19) und kann ursächlich dafür sein, dass in einigen Studien die Dopplermessungen der Druckgradienten mit den Kathetermessungen der Druckgradienten nur vermeintlich gut übereingestimmt haben.[12] In einem solchen Fall glichen sich die fehlerhaften Bemessungen gegenseitig aus – Winkelfehler vs. mangelnde Berücksichtigung der DE.[3, 29]

Um jedoch frei von diesen potenziellen Fehlerquellen die genaue Schweregradeinteilung einer Klappenstenose zu ermöglichen, ist der DVI ein geeigneter Parameter. Ein Verhältnis von $<0,25$ weist etwa unabhängig der Dopplerrichtung oder des LVOT-Diameters auf eine hochgradige AS hin.[29] Bisher gibt es nur wenige Erkenntnisse zu diesem Thema in Bezug auf die Pulmonalklappe.[21] Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse zeigten eine signifikant bessere Korrelation zwischen dem ELCOI und dem DVI im Vergleich zum EOAI (Abbildung 21). Der DVI scheint demnach geeignet, ähnlich dem ELCOI die funktionelle Öffnungsfläche unter Berücksichtigung der DE zu erfassen. Verwendet man den Cut-off-Wert für eine schwere Homograftstenose vom $ELCOI \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für die Berechnung des DVI, so ergab die lineare Regressionsanalyse (vgl. 2.1, S.22) einen DVI von 0,23.[6] Dieser Wert entspricht damit in etwa einem VTI-Verhältnis von 1 bis 4 – ähnlich dem für schwere Aortenklappenstenosen.[29]

Zukünftig kann daher der DVI insbesondere bei eingeschränkten echokardiografischen Schall-Bedingungen genutzt werden, um den Schweregrad einer Pulmonalklappenstenose richtungsunabhängig näher zu quantifizieren.

5.5 Limitationen

Die vorgestellten Daten beruhen alle auf nicht-invasiven dopplerechokardiografischen Messungen. Invasiv erhobene Daten fehlen. Die verwendeten Gleichungen sind jedoch alle invasiv am linken Herzen [9, 18, 19, 30] und durch die Studie von Singh et al. am rechten Herzen bei pädiatrischen Patienten [38] validiert.

Bemerkenswerterweise konnte der klinische Nachweis für das EL-Konzept in der Pulmonalarterie nichtinvasiv mit der Dopplertechnik durch Messung des RVSP erbracht werden, da der berechnete pulmonale Gefäßwiderstand im Vergleich zu demjenigen einer normalen Kontrollgruppe nur unter Berücksichtigung des EL korrekt wiedergegeben wurde.

Es wurden lediglich Querschnittsdaten der Patienten ausgewertet. Langzeitdaten, anhand derer sich eine prognostische Bedeutung der vorgestellten Ergebnisse ableiten ließe, fehlen. Im linken Herzen sind jedoch Parameter wie der ELCOI von großer prognostischer Bedeutung.[6]

Auch die therapeutischen Konsequenzen einer Reklassifizierung des Schweregrades einer Homograftstenose sowie die einer vorzeitigen Therapie werden in dieser Studie nicht weiter erörtert. Dies sollte jedoch zukünftig näher untersucht werden.

Die retrospektive Herangehensweise dieser Studie impliziert mehrere Limitationen: Es bleibt im Detail unklar, wie genau die strukturierte Nachsorge dieser Patienten organisiert war. Zum anderen wurde ein Patientenkollektiv ausgewählt, bei dem zum Großteil keine weiteren kardialen Risikofaktoren und Komorbiditäten bestanden, sodass möglicherweise eine Stichprobenverzerrung darin besteht. Außerdem war die Auswertung der Echokardiografien und CT-Aufzeichnungen abhängig von der jeweilig vorliegenden Bildqualität, sodass bei artefaktenreichen Aufzeichnungen die Messungen von der subjektiven Interpretation des Untersuchers abhingen und die Genauigkeit der Messung dadurch beeinträchtigt war.

Insgesamt basiert die Studie auf einem relativ kleinen Patientenkollektiv, was bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden sollte.

5.6 Schlussfolgerung

Die vorgestellten Ergebnisse legen nahe, dass eine relevante Druckerholung in der Pulmonalarterie bei Patienten nach Ross-Operation besteht. Anhand nichtinvasiver, echokardiografischer Messungen des RVSP konnte das EL-Prinzip als Grundlage der DE in der Pulmonalarterie bestätigt werden. Dopplerechokardiografische Messungen, die die DE nicht miteinschließen, können eine Überschätzung des Ausmaßes der pulmonalen Homograftstenose bewirken.

Das Ausmaß der DE ist umso größer, je kleiner der Durchmesser der Pulmonalarterie ist. Die relative Druckerholung bei dem untersuchten Patientenkollektiv entspricht der Gleichung von Voelker et al. [41], ist also vom Verhältnis von der EOA zur P_A abhängig mit einem Maximum von 50% bei EOA/ P_A von 0,5.

Im Vergleich zu den reinen Dopplermessungen in der Echokardiografie wurde unter Berücksichtigung der DE eine signifikante Reduktion des transvalvulären Widerstandes und der rechtsventrikulären Schlagarbeit festgestellt.

Diese Berücksichtigung der Druckerholung hat zur Folge, dass 61% der Homograft-Patienten mit schwerer Stenose in unserem Kollektiv als mittelgradige Stenose reklassifiziert werden konnten.

Bei ungünstigen echokardiografischen Bedingungen kann der DVI als alternativer Parameter zur Klassifikation einer Homograftstenose benutzt werden, ein Cut-off-Wert von $<0,23$ ist ein Hinweis auf eine hochgradige Stenose.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Erkenntnisse über die Gültigkeit der Druckerholung in der Pulmonalarterie können dazu beitragen, die Genauigkeit und Zuverlässigkeit bei der Beurteilung der Homograftstenose mittels Doppler-Ultraschall weiter zu verbessern. Auf Grundlage dieser Daten, kann davon ausgegangen werden, dass der Grad der Homograftstenose und die Belastung des rechten Ventrikels in der Vergangenheit als zu hoch eingeschätzt wurden. Dies mag zu verfrühten Interventionen geführt haben.

6. Zusammenfassung

In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine relevante Druckerholung die funktionelle Öffnungsfläche der stenotischen Aortenklappe vergrößert und die Belastung des linken Ventrikels verringert. Die Bedeutung der Druckerholung in der Pulmonalarterie war jedoch bisher wenig erforscht. In der hier vorgelegten Studie wurde daher die Auswirkung der Druckerholung mittels 2D-Echokardiografie in der Lungenarterie distal des Homotransplantats bei Patienten nach Ross-Operation untersucht.

Die vorliegende Arbeit basiert auf der Untersuchung von 92 Patienten mit pulmonalem Homograft mittels Doppler-Echokardiografie. Die Druckerholung wurde dabei in Abhängigkeit vom Durchmesser der Lungenarterie gemessen, der mittels Computertomographie-Angiografie bestimmt wurde. Die Homograft-Öffnungsfläche, der Klappenwiderstand und die transvalvuläre Schlagarbeit wurden sowohl mit als auch ohne Berücksichtigung der Druckerholung berechnet.

Die Druckerholung nahm mit zunehmendem Pulmonalarteriendurchmesser ab. Im Durchschnitt betrug die Druckerholung $41,5 \pm 7,1\%$ des vom Doppler abgeleiteten Druckgradienten, was zu einer deutlich vergrößerten, funktionellen Homograft-Öffnungsfläche führte: Der ermittelte Energy-Loss-Index wies unter Berücksichtigung der Druckerholung eine funktionelle Öffnungsfläche des Homotransplantats von $1,3 \pm 0,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ auf, wohingegen der effektive Öffnungsflächenindex unter Vernachlässigung der Druckerholung deutlich geringer war und nur $0,9 \pm 0,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ betrug. Die Berücksichtigung der Druckerholung bewirkte eine signifikante Reduktion des Homograft-Widerstandes und der transvalvulären Schlagarbeit. Unter Einbeziehen dieser Druckerholung verbesserten sich die Korrelationen der verwendeten Parameter signifikant und 11 von 18 Patienten ($\cong 61\%$) in der Gruppe mit schwerer Homograftstenose (gemäß $\text{EOAI} < 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) konnten als moderate Stenose neu klassifiziert werden.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die Dopplermessungen den Schweregrad der Homograftstenose und damit die rechtsventrikuläre Belastung bislang überschätzt haben, wenn die Druckerholung in der Pulmonalarterie vernachlässigt wurde. Dopplermessungen, die die Druckerholung außer Acht lassen, führen demnach möglicherweise zu einer falschen Klassifizierung der Homograftstenose. Die Berücksichtigung der Druckerholung hingegen kann dazu beitragen, verfrühte Operationen zu vermeiden.[35]

Das Thema dieser Doktorarbeit wurde als wissenschaftliche Veröffentlichung in "Physiological Reports" im Dezember 2022 veröffentlicht:

Jan-Christian Reil, Christoph Marquetand, Claudia Busch-Tilge, Jule Rohde, Edda Bahlmann, Anas Aboud, Ingo Eitel, Stephan Ensminger, Efstratios I. Charitos, Gert-Hinrich Reil, Ulrich Stierle (2022) Impact of pressure recovery on the assessment of pulmonary homograft function using Doppler ultrasound. *Physiol Rep* 10:e15432, DOI: 10.14814/phy2.15432.[35]

7. Literaturverzeichnis

1. Aboud A, Charitos EI, Fujita B et al (2021) Long-Term Outcomes of Patients Undergoing the Ross Procedure. *J Am Coll Cardiol* 77:1412–1422.
2. Akey, Amanda A (2023) Infirmiry Health's Heart & Vascular Institute only community-based program in the Gulf Coast region to perform pulmonary autogra. <https://www.infirmiryhealth.org/news-education/2023/july/infirmiry-health-s-heart-vascular-institute-only/>. Zugegriffen: 02. Dezember 2023.
3. Akins CW, Travis B, Yoganathan AP (2008) Energy loss for evaluating heart valve performance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 136:820–833.
4. Altes A, Ringle A, Bohbot Y et al (2020) Clinical significance of energy loss index in patients with low-gradient severe aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 21:608–615.
5. Bahlmann E, Cramariuc D, Gerdts E et al (2010) Impact of Pressure Recovery on Echocardiographic Assessment of Asymptomatic Aortic Stenosis: A SEAS Substudy. *JACC Cardiovasc Imaging* 3:555–562.
6. Bahlmann E, Gerdts E, Cramariuc D et al (2013) Prognostic Value of Energy Loss Index in Asymptomatic Aortic Stenosis. *Circulation* 127:1149–1156.
7. Baldus, S, Bauersachs J, Frerker C (2021) ESC/EACTS Pocket Guidelines Version 2021, Herzklappenerkrankungen. https://leitlinien.dgk.org/files/27_2021_pocket_leitlinien_herzklappenerkrankungen_aktualisiert.pdf. Zugegriffen: 07. April 2024.
8. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J et al (2009) Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr* 22:1–23.
9. Baumgartner H, Stefenelli T, Niederberger J et al (1999) “overestimation” of catheter gradients by doppler ultrasound in patients with aortic stenosis: a predictable manifestation of pressure recovery. *J Am Coll Cardiol* 33:1655–1661.
10. Charitos EI, Stierle U, Hanke T et al (2011) Pulmonary homograft morphology after the Ross procedure: a computed tomography study. *J Heart Valve Dis* 20:688–694.
11. Charitos EI, Stierle U, Hanke T et al (2012) Long-Term Results of 203 Young and Middle-Aged Patients With More Than 10 Years of Follow-Up After the Original Subcoronary Ross Operation. *Ann Thorac Surg* 93:495–502.
12. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS et al (1985) Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation* 71:1162–1169.
13. Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C et al (2006) Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol* 95:620–641.

14. Diedenhofen B, Musch J (2015) cocor: A Comprehensive Solution for the Statistical Comparison of Correlations. PLOS ONE 10:e0121945.
15. El-Hamamsy I, Toyoda N, Itagaki S et al (2022) Propensity-Matched Comparison of the Ross Procedure and Prosthetic Aortic Valve Replacement in Adults. J Am Coll Cardiol 79:805–815.
16. El-Hamamsy I, Warnes CA, Nishimura RA (2021) The Ross Procedure in Adults: The Ideal Aortic Valve Substitute?*. J Am Coll Cardiol 77:1423–1425.
17. Fernández-Carbonell A, Rodríguez-Guerrero E, Merino-Cejas C et al (2021) Predictive Factors for Pulmonary Homograft Dysfunction After Ross Surgery: A 20-Year Follow-up. Ann Thorac Surg 111:1338–1344.
18. Garcia D, Dumesnil JG, Durand L-G et al (2003) Discrepancies between catheter and Doppler estimates of valve effective orifice area can be predicted from the pressure recovery phenomenon: practical implications with regard to quantification of aortic stenosis severity. J Am Coll Cardiol 41:435–442.
19. Garcia D, Pibarot P, Dumesnil JG et al (2000) Assessment of Aortic Valve Stenosis Severity. Circulation 101:765–771.
20. Geiger, H, Zechner, P (2018) Echo-Standards Klappenstenosen // Valve Stenosis. J. Für Kardiologie - Austrian J. Cardiol. 2018 25 11-12 322-331.
21. Haddy S (2021) Letter by Haddy Regarding Article, “Invasive and Echocardiographic Characteristics of a Patient With Severe Pulmonary Valve Regurgitation Pretending Severe Pulmonary Stenosis”. Circ Heart Fail 14:e008397.
22. Hahn RT, Douglas PS, Jaber WA et al (2021) Doppler Velocity Index Outcomes Following Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement in the PARTNER Trials. JACC Cardiovasc Interv 14:1594–1606.
23. Heinrich RS, Fontaine AA, Grimes RY et al (1996) Experimental analysis of fluid mechanical energy losses in aortic valve stenosis: importance of pressure recovery. Ann Biomed Eng 24:685–694.
24. Huber, G, Glaser, F (2018) Echokardiographie des rechten Herzens // Right heart Echo Essentials. J. Für Kardiologie - Austrian J. Cardiol. 2018 25 11-12 332-342.
25. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al (2015) Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J – Cardiovasc Imaging 16:233–271.
26. Laskey WK, Kussmaul WG (1994) Pressure recovery in aortic valve stenosis. Circulation 89:116–121.
27. Mazine A, Ghoneim A, El-Hamamsy I (2018) The Ross Procedure: How I Teach It. Ann Thorac Surg 105:1294–1298.

28. Michel-Behnke I, Murin P, Sarikouch S (2022) Kongenitale Aortenklappenstenose. https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-0471_S2k_Kongenitale-Aortenklappenstenose_2022-01.pdf. Zugegriffen: 07. April 2024.
29. Michelena HI, Margaryan E, Miller FA et al (2013) Inconsistent echocardiographic grading of aortic stenosis: is the left ventricular outflow tract important? *Heart Br Card Soc* 99:921–931.
30. Niederberger J, Schima H, Maurer G, Baumgartner H (1996) Importance of Pressure Recovery for the Assessment of Aortic Stenosis by Doppler Ultrasound. *Circulation* 94:1934–1940.
31. Oczenski W (2012) Atmen - Atemhilfen, Atemphysiologie und Beatmungstechnik, 9. Auflage, 93-94, Thieme, Stuttgart.
32. Oh JK, Ito S (2022) Severity of Aortic Stenosis: A Moving Target*. *J Am Coll Cardiol* 80:677–680.
33. Pape, H., Kurtz A., Silbernagl S. (2019) Physiologie, Druck-Volumen-Veränderungen während des Herzzyklus, 9. Auflage, 175-180, Thieme, Stuttgart.
34. Pibarot P, Garcia D, Dumesnil JG (2013) Energy Loss Index in Aortic Stenosis. *Circulation* 127:1101–1104.
35. Reil J-C, Marquetand C, Busch-Tilge C et al (2022) Impact of pressure recovery on the assessment of pulmonary homograft function using Doppler ultrasound. *Physiol Rep* 10:e15432.
36. Shaw JG, Dent AG, Passmore LH et al (2012) Genetic influences on right ventricular systolic pressure (RVSP) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *BMC Pulm Med* 12:25.
37. Sievers HH, Schmidke C, Kaps M, Graf B (1998) Aortenklappenersatz mit pulmonalem Autograft - Ross-Operation. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/14295/Aortenklappenersatz-mit-pulmonalem-Autograft-Ross-Operation>. Zugegriffen: 03. Februar 2023.
38. Singh GK, Mowers KL, Marino C et al (2020) Effect of Pressure Recovery on Pressure Gradients in Congenital Stenotic Outflow Lesions in Pediatric Patients—Clinical Implications of Lesion Severity and Geometry: A Simultaneous Doppler Echocardiography and Cardiac Catheter Correlative Study. *J Am Soc Echocardiogr* 33:207–217.
39. Truong QA, Massaro JM, Rogers IS et al (2012) Reference Values for Normal Pulmonary Artery Dimensions by Noncontrast Cardiac Computed Tomography. *Circ Cardiovasc Imaging* 5:147–154.

40. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F et al (2022) 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol Engl Ed* 75:524.
41. Voelker W, Reul H, Stelzer T et al (1992) Pressure recovery in aortic stenosis: an in vitro study in a pulsatile flow model. *J Am Coll Cardiol* 20:1585–1593.
42. Weihs, W (2018) Die standardisierte Echokardiographie: Durchführung, Archivierung und Befunderstellung inkl. Evaluierung der systolischen Linksventrikelfunktion // Standardised Echocardiography. *J Cardiol* 2018 25 (11–12):299–305.
43. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO et al (2017) Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 30:303–371.

8. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Druck- und Energieveränderungen aufgrund des stenosierten Homotransplantates (S. 3)
- Abbildung 2: Druckerholung in Abhängigkeit vom Aortendurchmesser (S. 7)
- Abbildung 3: Ross Operation (S. 10)
- Abbildung 4: Schema zur Quantifizierung einer Aortenklappenstenose (S. 17)
- Abbildung 5: Relative Druckerholung in Abhängigkeit von EOA/P_A (S. 21)
- Abbildung 6: Gegenüberstellung von Parametern zur Bestimmung des pulmonalvaskulären Widerstandes (S. 31)
- Abbildung 7: DE in Abhängigkeit des Pulmonalarteriendurchmessers (S. 32)
- Abbildung 8: Gegenüberstellung von P_{max} , EL, P_{net} und DE (S. 33)
- Abbildung 9: Korrelation zwischen dem ELCOI und dem EOAI (S. 34)
- Abbildung 10: Vergleich vom EOAI mit dem ELCOI (S. 34)
- Abbildung 11: Vergleich zwischen der Differenz des ELCOI-EOAI mit dem EOAI (S. 35)
- Abbildung 12: Auswertung unserer Daten hinsichtlich der Formel von Voelker et al. (S. 36)
- Abbildung 13: DEI bei schwerer vs. niedriggradiger Homograftstenose (S. 37)
- Abbildung 14: Vergleich der relativen Druckerholung bei Patienten mit einem Pulmonalarterienquerschnitt $< 7 \text{ cm}^2$ und $> 7 \text{ cm}^2$ (S. 38)
- Abbildung 15: Vergleich von EOAI und ELCOI bei Patienten mit schwerer Homograftstenose ($EOAI \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) (S. 39)
- Abbildung 16: Reklassifizierung der Homograftstenose bei $EOAI \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ vs. $EOAI \leq 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (S. 40)
- Abbildung 17: Vergleich der berechneten transvalvulären Schlagarbeit mit und ohne Berücksichtigung der DE (S.41)
- Abbildung 18: Vergleich des berechneten Klappenwiderstandes mit und ohne Berücksichtigung der DE (S. 41)
- Abbildung 19: Korrelation des Klappenwiderstandes mit EOAI und ELCOI (S. 42)
- Abbildung 20: Korrelation zwischen P_{max} und EOAI sowie EL und ELCOI (S. 43)
- Abbildung 21: Korrelation des DVI mit EOAI und ELCOI (S. 45)
- Abbildung 22: Abhängigkeit von Klappenöffnungsflächen zur Stenosegeometrie (S. 47)
- Abbildung 23: Druck-Volumen-Kurve bei Homograftstenose (S. 51)

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grundlegende klinische Daten der untersuchten Patienten (S. 29)

Tabelle 2: Hämodynamische Parameter der Homograft-Patienten mit und ohne Berücksichtigung der DE (S. 30)

Tabelle 3: Vergleich des RVSP und Pmax der Homograft-Untergruppe mit der gesunden Kontrollgruppe (S. 31)

10. Danksagung

Allen voran gilt mein Dank Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jan-Christian Reil, meinem Doktorvater, für das Überlassen dieses Disserationsthemas, seine einzigartig gute Betreuung und seine ständige Bereitschaft, bei Fragen und Problemen für mich immer erreichbar zu sein und wertvolle Tipps zu geben.

Ich danke dem Team der Echokardiografie des UKSH Lübeck für die großartige Einführung in die Echokardiografie. Auf diese Weise wurden mir eine Einführung in das Thema sowie das Verständnis für die Echokardiografie erleichtert. Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Dr. med. Christoph Marquetand, der mich in den vergangenen Jahren bei dieser Arbeit geduldig betreut hat.

Die Ko-Betreuung meiner Arbeit übernahm Herr Prof. Dr. Stephan Ensminger. Auch dafür ein aufrichtiger Dank.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Efstratios Charitos möchte ich für die Durchführung der komplexen statistischen Berechnungen mit der Statistiksoftware „R!“ danken.

Es ist mir ein großes Bedürfnis, Herrn Prof. Ulrich Stierle einen besonderen Dank für die Durchführung echokardiografischer Untersuchungen und die gemeinsame Auswertung auszusprechen. Leider erreichen ihn meine Worte nicht mehr, weil er kürzlich verstorben ist.

Bei meinen Freunden möchte ich mich dafür bedanken, dass ich mich jederzeit mit meinen Sorgen und Fragen an sie wenden konnte, obwohl ich damit unser vereinbartes „Redeverbot“ über unsere Doktorarbeiten unterließ.

Ein letztes aber besonderes Dankeschön geht an meine Familie. Sie hat mich während meines gesamten Studiums und dieser Dissertation in allen Lebensbereichen unterstützt. Es ist schön sie als Rückhalt immer an meiner Seite zu wissen.