

Aus der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Stephan Ensminger

Hämodynamische Untersuchung einer neuartigen
dreiflügeligen mechanischen Herzklappe im Vergleich
zu einer mechanischen Standard-Herzklappe

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Sektion Medizin-



vorgelegt von

Elisabeth Stojenthin
aus Berlin

Lübeck
2020

1. Berichterstatter/-in: Prof. Dr. med. Hans-Hinrich Sievers

2. Berichterstatter/-in: Priv.-Doz. Dr. med. Kyong-Ryul Chun

Tag der mündlichen Prüfung: 20.04.2021

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 20.04.2021

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Anatomische Grundlagen	1
1.2.1 Aufbau des Herzens.....	1
1.2.2 Herzmechanik	2
1.3 Aortenklappe.....	4
1.4 Chirurgische Behandlungsmethoden.....	5
1.4.1 Rekonstruktion	5
1.4.2 Biologische Prothesen.....	7
1.4.3 Mechanische Prothesen.....	8
1.5 Zielsetzung.....	10
2. Material und Methoden.....	11
2.1 Aortenklappenprothesen.....	11
2.1.1 St. Jude Medical Regent	11
2.1.2 Tri-Leaflet	11
2.2 Versuchsaufbau	11
2.3 Datenerfassung und -auswertung.....	13
2.4 Versuchsdurchführung.....	14
2.5 Statistische Auswertung.....	15
3. Ergebnisse.....	16
3.1 Druckgradienten.....	16
3.2 Flussvolumen.....	17
3.3 Effektive Klappenöffnungsfläche.....	18
4. Diskussion	20
4.1 Druckgradienten.....	21
4.2 Flussvolumen.....	22
4.3 Effektive Klappenöffnungsfläche.....	23
4.4 Limitation.....	24
4.5 Ausblick.....	26
5. Zusammenfassung	27
6. Literaturverzeichnis	28

7. Anhang	37
7.1 Abkürzungsverzeichnis	37
7.2 Abbildungsverzeichnis	39
7.3 Tabellenverzeichnis	40
7.4 Messwert-Tabellen.....	41
8. Danksagungen	45
9. Lebenslauf	46

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Innerhalb einer Lebensspanne eines Menschen kontrahiert der Herzmuskel für insgesamt ca. 3 Mrd. Schläge. Über die durchschnittliche Lebenserwartung in Deutschland von 80,8 Jahren in 2016 [79] kommt es zur natürlichen Degeneration und Veränderung der ursprünglichen physiologischen Eigenschaften der Herzklappen. 2018 wurden laut der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie 98.707 herzchirurgische Eingriffe in Deutschland durchgeführt. Von den 14.929 durchgeführten offenen Operationen an den Herzklappen, waren 11.647 ausschließlich an der Aortenklappe lokalisiert. Dabei wurden bei 1,9% entsprechende Defekte der Klappen chirurgisch behoben (Rekonstruktion), 9,9% durch eine mechanische Prothese und 88,2% durch eine biologische Prothese ersetzt. Die 88,2% der Bioprothesen lassen sich noch einmal in Xenografts (Bioprothese von einer anderen Spezies, hauptsächlich Rinder- oder Schweinegewebe) mit 99,6% und Homografts (Bioprothese derselben Spezies, Mensch) mit 0,4% unterteilen. Betrachtet man die relative Mortalität, liegen die mechanischen Prothesen bei lediglich 2,1% und die biologischen Klappenersätze bei 3,5%. 13.279 Aortenklappen wurden mithilfe der Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) ersetzt. Die Mortalität lag hier bei 2,7% [8].

1.2 Anatomische Grundlagen

1.2.1 Aufbau des Herzens

Das menschliche Herz ist ein muskuläres Hohlorgan, welches sowohl eine mechanische Pumpfunktion als auch endokrine Aufgaben erfüllt. Es verbindet mithilfe von zwei Vorhöfen (Atrien) und zwei Kammern (Ventrikel) den Lungen- mit dem Körperkreislauf. Durch die Trennung dieser vier Bereiche mithilfe von Herzklappen ergibt sich eine unidirektionale Strömung des Blutes. Zwischen den Vorhöfen und den Kammern liegen die Segelklappen (rechts Trikuspidalklappe, links Mitralklappe). Die Ventrikel sind von den abführenden Gefäßen (rechts Truncus pulmonalis, links Aorta ascendens) durch die Taschenklappen getrennt (rechts Pulmonalklappe, links Aortenklappe) (Abb.1). Zu den Binnenstrukturen des

Herzens gehören neben dem bindegewebigen Herzskelett, indem die Herzklappen eingebettet sind, das Vorhofseptum, welches die Vorhöfe voneinander trennt, und das Ventrikelseptum, das die Ventrikel unterteilt und in der Spitze des Herzens (Apex) in die freie Muskelwand übergeht [65].

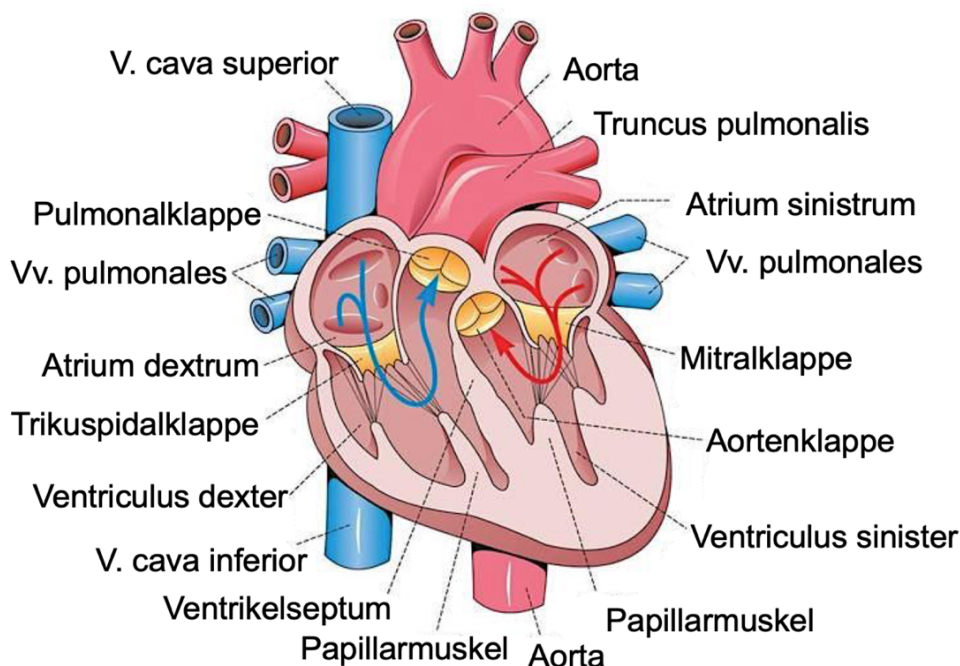


Abb. 1: Frontalschnitt des menschlichen Herzens [76]. V. = Vena / Vene, Vv. = Venae/ Venen

1.2.2 Herzmechanik

Der Pumpvorgang des Herzens wird unterteilt in Diastole (Füllungsphase) und Systole (Auswurfphase). Diese Herzmechanik ist in Abb.2 dargestellt.

Die Diastole beginnt mit einer isovolumetrischen Entspannung des Herzmuskels. Hierbei sinkt der Druck innerhalb der Kammern unter 120 mmHg, sodass sich aufgrund der Druckdifferenz zur Aorta die Segel der Aortenklappe passiv schließen. Ebenfalls bedingt durch die Drucksenkung in den Ventrikeln, sinkt die Klappenebene des Herzskeletts tiefer Richtung Apex. Dadurch fließt das Blut über die Vv. cavae superior und inferior in den rechten, bzw. über die Vv. pulmonales in den linken Vorhof [32]. Sobald der Druck im Vorhof größer ist als der Druck des Ventrikels, öffnen sich die Segelklappen und die Füllungsphase der Kammern beginnt. Anschließend folgt die aktive Anspannung der Ventrikel und die noch stehende Blutsäule wird unter Druck gesetzt (isovolumetrische Anspannungs-

phase), welches den Beginn der Systole definiert. Der erste Herzton fällt zusammen mit dem Schluss der Atrioventrikularklappen. Der dadurch entstehende Druckanstieg bewirkt die Öffnung der Taschenklappen, wenn der Ventrikeldruck den Druck in der Aorta erreicht bzw. überschreitet. Innerhalb der folgenden Austreibungsphase wird das Blut aus den Ventrikeln in den Truncus pulmonalis und die Aorta gepumpt. Nach dieser auxotonen Kontraktion sinkt der Druck in den Ventrikeln erneut und ein weiterer Herzzyklus beginnt mit dem Start der Diastole [75].

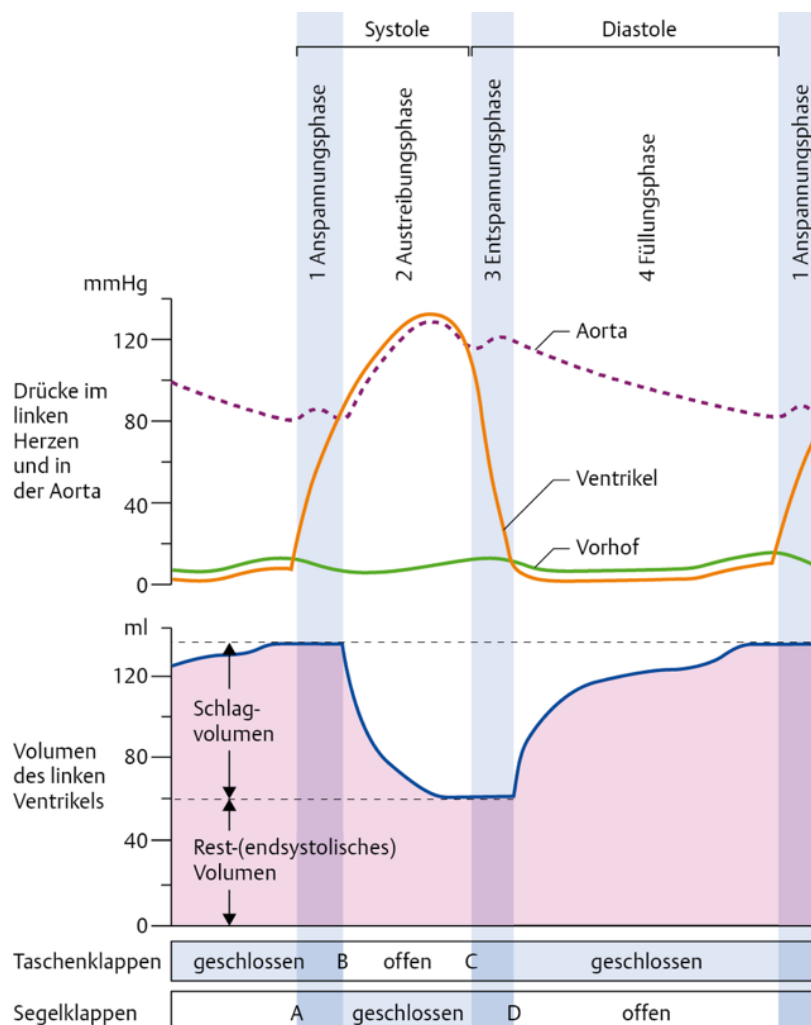


Abb. 2: Herzmechanik während eines Herzzyklus (Systole und Diastole). Dargestellt sind die Drücke in der linken Kammer, dem linken Vorhof und der Aorta, die Volumenverhältnisse in der linken Kammer, sowie das Öffnungs- und Schlussverhalten der Taschen- und Segelklappen während der verschiedenen Anspannungs- (A-B), Austreibungs- (B-C), Entspannungs-(C-D) und Füllungsphase (D-A) [39]. mmHg = Millimeter Quecksilbersäule

1.3 Aortenklappe

Zwischen dem linken Ventrikel und der Aortenwurzel, mit angrenzender Aorta ascendens, sitzt die Aortenklappe. Sie gehört zu den Taschenklappen und besteht aus drei Segeln (Valvulae semilunaris). Distal sind diese an der Wand der Aorta (sinotubulären Übergang) befestigt, proximal am Übergang vom Ventrikel zur Aortenwurzel (Aortenanulus) (Abb.3) [70]. In der Mitte des zum Lumen ausgerichteten freien Segelrandes befinden sich die Noduli Arrantii. Diese sorgen für den zentralen Verschluss und unterstützen die Dichtigkeit der Klappe.

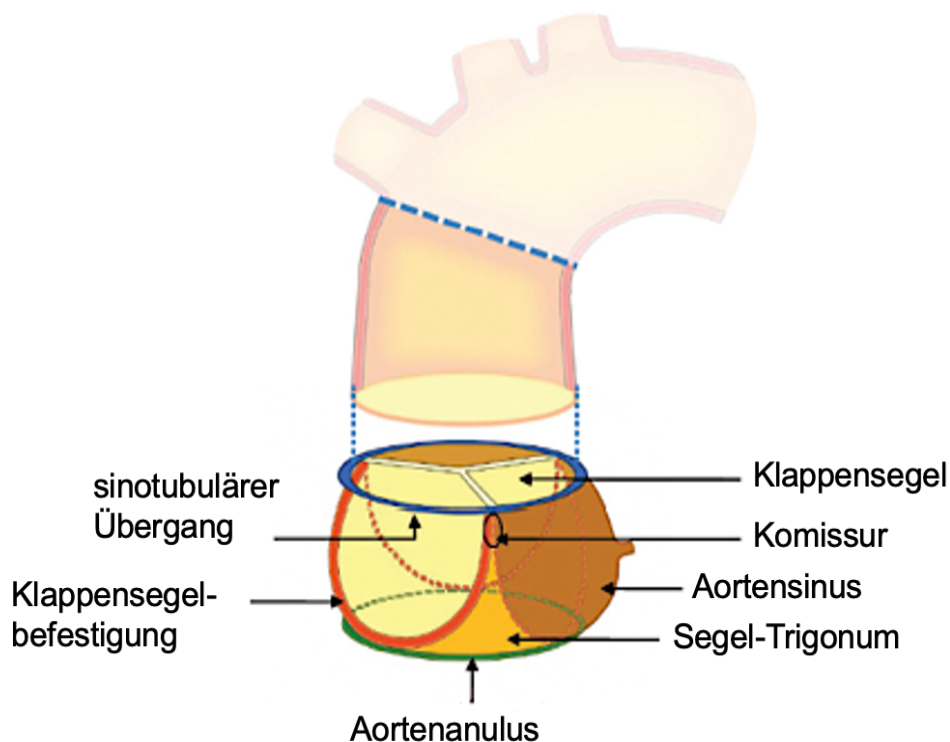


Abb. 3: Schematische Darstellung der Aortenwurzel mit Aortenklappe [70].

Kommt es nun zu Veränderungen an den Segeln oder der Aortenwand selbst, kann dies zu einer Dilatation am sinotubulären Übergang führen. Die Koaptationsfläche der Noduli wird kleiner und es entsteht eine Aortenklappeninsuffizienz [21].

Hierbei kommt es während der Diastole zu einer Regurgitation des Blutes aus der Aorta in den linken Ventrikel. Dies führt zu einer erhöhten Volumen- und Druckbelastung der linken Kammer aufgrund des Pendelvolumens [37, 81].

Daraus resultiert eine exzentrische Hypertrophie der Myokardzellen, welche unbehandelt in einer Herzinsuffizienz endet [18].

Ursächlich hierfür sind beispielsweise die idiopathische aortoanuläre Ektasie, sowie die kongenitale bikuspidale Aortenklappe [57] oder inflammatorische Prozesse (z.B. Syphilis, Riesenzellarteriitis) [58].

Demgegenüber steht die Aortenklappenstenose. Diese Verengung im Bereich der Aortenklappen ist hauptsächlich bedingt durch eine Kalzifikation der Klappen (senile Aortenklappenstenose), weniger häufig durch eine bikuspidale Aortenklappe oder post rheumatische Veränderungen [41]. Durch die strukturellen Veränderungen kommt es zu einer erhöhten Rigidität der Segel, was eine verringerte Klappenöffnungsfläche zur Folge hat. Somit steigt der transvalvuläre Druckgradient an und es resultiert in einem Anstieg der Nachlast, sowie der Druckbelastung. Dadurch kommt langfristig zu einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels, welche ebenfalls unbehandelt in einer Herzinsuffizienz endet. Dieser Vorgang wird begünstigt durch Faktoren wie Bluthochdruck, Dyslipoproteinämie und Diabetes [85].

1.4 Chirurgische Behandlungsmethoden

1.4.1 Rekonstruktion

Gemessen an den verschiedenen chirurgischen Behandlungsmethoden, ist die Rekonstruktion der Aortenklappe die am seltensten durchgeführte Variante [8]. Die Indikationsstellung beschränkt sich vor allem auf Aortenklappeninsuffizienzen infolge von Dilatationen des sinotubulären Übergangs oder bikuspidale Aortenklappen [47]. Eine reine Wiederherstellung der Valvulae semilunaris kann als Trusler-Plastik, Patcherweiterungsplastik, durch eine Raffnaht des freien Randes der Cuspaes oder durch eine Verkleinerungsplastik vorgenommen werden (Abb.4) [2].

Im Falle einer zusätzlich dilatierten Aortenwurzel eignen sich die zwei Verfahren nach Yacoub und David. 1982 entwickelte M. Yacoub ein Verfahren, bei dem der Aortenklappenring intakt bleibt. Lediglich die Sinus valsalvae und der weiter distale Bereich der Aortenwurzel werden durch eine geeignete Prothese ersetzt [60]. Mittels der Technik nach T. E. David von 1992 wird die gesamte Aortenwurzel

proximal und distal des klappentragenden Segmentes durch eine künstliche Prothese ersetzt [22].

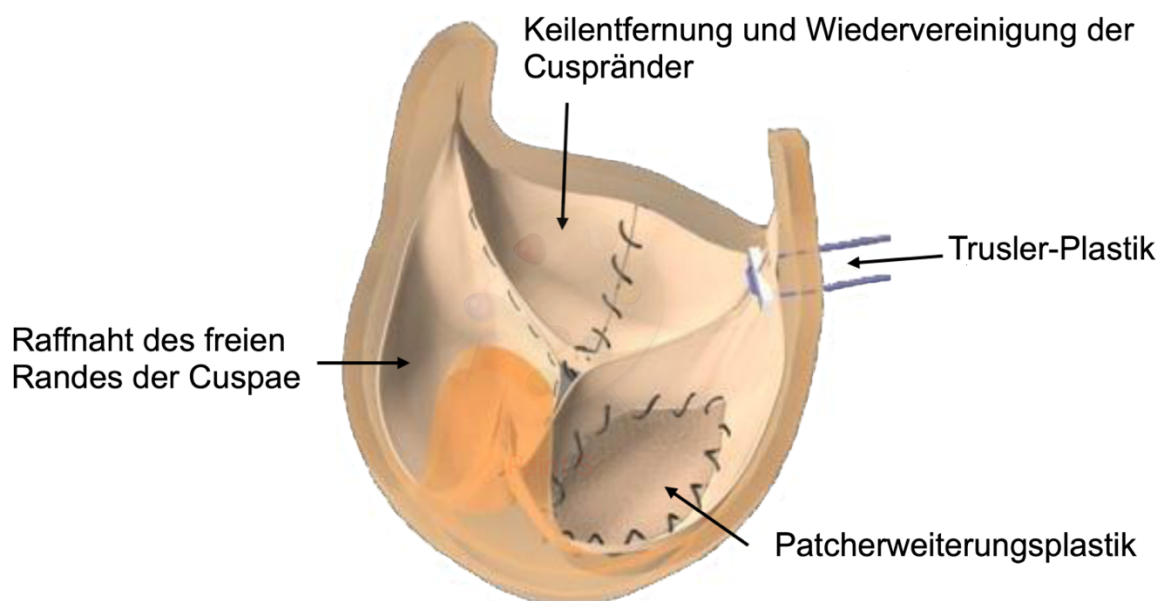


Abb. 4: Rekonstruktionstechniken der Valvulae semilunares der Aortenklappe. Im Uhrzeigersinn gezeigt: Trusler Plastik (rechts Mitte), Patcherweiterungsplastik (rechts unten), Raffnaht des freien Randes (links), Verkleinerungsplastik (oben) [39].

Zusätzlich zu den bekannten Methoden publizierte 2011 S. Ozaki erstmalig die Ozaki-Methode zum Ersatz stenosierter oder insuffizienter Aortenklappen aus autologem Material [51]. Hierbei werden Teile des Perikards entnommen und mit einer Glutaraldehydlösung behandelt. Die defekten autologen Segel werden entfernt und die erforderliche Größe mithilfe eines Messstempels ermittelt. Anschließend wird das Perikard auf die entsprechende Größe mithilfe einer Vorlage gekürzt und in den Aortenannulus eingenäht. Durch das Verwenden von autologem Material ist eine postoperative Antikoagulation nicht notwendig [52]. Dies gilt auch für alle anderen Rekonstruktionstechniken und stellt zusammen mit der geringeren Anzahl an Reoperationen den größten Vorteil im Rahmen der Aortenklappenrekonstruktion dar [1]. Jedoch ist nicht bei allen Erkrankungsbildern eine kurative Therapie mittels Rekonstruktion der Klappen möglich. In diesen Fällen stellen biologische oder mechanische Prothese eine mögliche Alternative dar.

1.4.2 Biologische Prothesen

Aus dem Streben nach einer Restitutio ad Integrum entwickelte sich der Aortenklappenersatz mit natürlichen, biologischen Prothesen.

Bei Homografts werden Aortenklappen von Verstorbenen nach der Entnahme durch Kryokonservierung haltbar gemacht und zum Schutz vor immunologischen Reaktionen mit Antibiotika behandelt. Heutzutage wird dieser Eingriff hauptsächlich bei dem Ersatz der Aortenklappen nach vorangegangener Endokarditis angewandt [74].

Bei einem Xenograft handelt es sich um einen Aortenklappenersatz aus tierischem Gewebe, meist vom Schwein oder vom Rind. Zudem wird zwischen der stentlosen Prothese (komplette native tierische Aortenklappe) und einer gestenteten Prothese unterschieden. Hier sind die Segel der Aortenklappe aus tierischem Material an einem Metall- oder Kunststoffgerüst befestigt [56, 82].

Die genannten Klappenprothesen werden zumeist offen chirurgisch eingesetzt. Allerdings ermöglichen einige Klappen auch ein Einbringen über das TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) -Verfahren. Anstelle einer Sternotomie, welche für den herkömmlichen chirurgischen Aortenklappenersatz notwendig ist, erfolgt beim TAVI-Verfahren der Zugang minimal invasiv. Hierbei wird eine Schleuse über einen Schnitt in der A. femoralis, A. radialis oder A. subclavia gelegt und anschließend die Prothese mithilfe eines Katheters retrograd bis zur Aortenklappe vorgeschoben. In seltenen Fällen wird auch der transapikale Zugangsweg gewählt. Dabei wird der Katheter über einen Schnitt im Intercostalraum direkt in die Herzspitze gelegt. Abhängig vom System wird das Gerüst der gestenteten Prothese mithilfe eines Ballons dilatiert oder expandiert selbstständig, um sich anschließend im Anulus der Aortenwurzel zu verankern [42]. In neueren Studien konnte gezeigt werden, dass das TAVI-Verfahren nicht nur bei Hochrisikopatienten, sondern auch bei Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil eine potentielle Alternative darstellt [4, 66]. Der entscheidende Vorteil der biologischen Herzklappen liegt im Vergleich zu mechanischen Prothesen, in der fehlenden Notwendigkeit für eine Antikoagulation. Jedoch unterliegen gerade die biologischen Aortenklappenprothesen einer natürlichen Degeneration. Somit ist ihre Haltbarkeit durch Kalzifizierung und inflammatorische Prozesse begrenzt [73]. Dadurch ist die 15-Jahres Reoperationsrate im Vergleich zu mechanischen Klappen fast doppelt so hoch (12,1% zu 6,9%) [16].

1.4.3 Mechanische Prothesen

1952 implantierte C.A. Hufnagel die erste künstliche Herzklappenprothese in einen Patienten. Seine Konstruktion bestand aus einer Kugel-Käfig-Kombination. Aufgrund der hohen Thrombogenität und der schlechten hämodynamischen Eigenschaften wird diese Prothese heute nicht mehr verwendet. Um die hohe Thrombogenitätsrate und die Hämodynamik zu verbessern, wurde 1962 die Kippscheibenprothese entwickelt [27, 43]. Nur ein Jahr später kam es durch V. Gott und R. Daggett zur Entwicklung einer ersten Zweiflügel-Klappe (Abb.5).

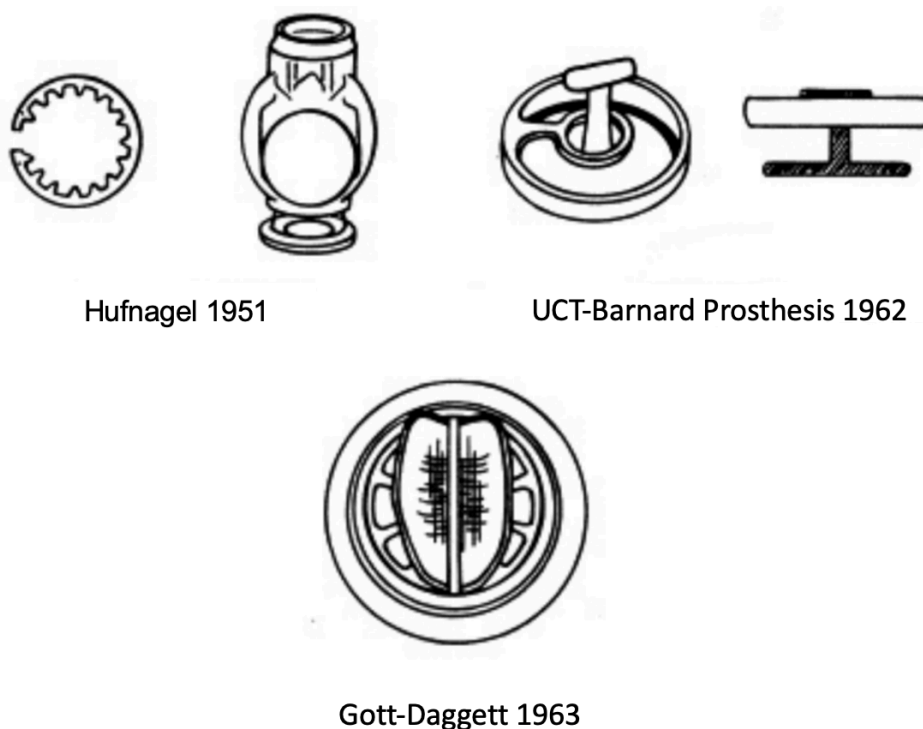


Abb. 5: Evolution der mechanischen Herzklappen. Von links oben im Uhrzeigersinn: Kugel-Käfig-Kombination von Hufnagel, die Kippscheibenprothese von Barnard und die Zweiflügelklappe von Gott und Daggett [23].

Neben der Herzklappenhämodynamik forschte V. Gott zusammen mit J. Bokros auch an Materialien zur Verringerung der Thrombogenität der Klappen. Sie entwickelten pyrolytisches Carbon, welches aufgrund seiner geringen Verschleißerscheinungen seit den späten 1960er in der Herzchirurgie genutzt wird [23]. Das Prinzip der Zweiflügelklappe wurde in den nächsten Jahren stetig weiterentwickelt. 1977 konnte dann erstmalig die St. Jude Klappe durch Dr. D. M. Nicoloff einem Patienten implantiert werden. Dieses Klappenmodell (Abb.6) findet seitdem bei

Patienten Verwendung und gilt heutzutage als eine der Standard-Prothesen für den Aortenklappenersatz [26, 33].



Abb. 6: St. Jude Medical Regent in offenem Zustand. Hier dargestellt sind die Segel, die laterale Gelenkregion und der Gehäusering inkl. des Nahrings [54].

Trotz der Annäherung an das physiologische Original ist jeder Patient mit einer mechanischen Herzklappe auf eine medikamentöse Antikoagulation angewiesen. Der Goldstandard heutzutage ist der Vitamin K-Antagonist Phenoprocoumon. Aufgrund des engen therapeutischen Fensters und der engen Indikationsstellung, fällt jedoch ein großes Patientenkollektiv, wie Schwangere, Sportler oder Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko, weg [6]. Zusätzlich besteht trotz der Einnahme des Cumarin-Derivates bei einem von 100 Patienten/Jahr das Risiko eines thrombembolischen Ereignisses und bei 1,4 von 100 Patienten/Jahr ein Blutungsrisiko [15]. Um die Notwendigkeit der Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten zu verringern, muss die Hämodynamik der künstlichen Klappen weiter verbessert werden. Unter diesem Gesichtspunkt wurde 2018 eine neuartige dreiflügelige mechanische Herzklappe vorgestellt [71] (Abb.7).



Abb. 7: Dargestellt ist die neuartige dreiflügelige mechanische Herzklappe im geschlossenen Zustand (links, aortale Ansicht) und in offenem Zustand (rechts, ventrikuläre Ansicht). Zu erkennen sind die Streben und die Lagerstellen der Flügel, sowie der Gehäuse ring [69].

1.5 Zielsetzung

Obgleich kontinuierlich an Weiterentwicklungen der Behandlungsverfahren in der Herzchirurgie geforscht wird, ist die Lebensqualität der Patienten mit einem mechanischen Klappenersatz, ungeachtet der längeren Haltbarkeit der Klappe, deutlich eingeschränkt. Dies liegt u.a. an der Notwendigkeit zur Einnahme von Antikoagulationen, um die Bildung von Thromben an der Prothese zu reduzieren. Um den Gebrauch von mechanischen Aortenklappenersätzen weiter zu fördern, wurde eine verbesserte mechanische dreiflügelige Aortenklappe entwickelt, die Tri-Leaflet Klappe. In dieser Arbeit soll die in-vitro Hämodynamik untersucht werden. Als Referenz hierzu dient die künstliche Aortenklappe St. Jude Medical (SJM) Regent (Abbott, Chicago, USA). Hierbei wird das Augenmerk hauptsächlich auf den durchschnittlichen transvalvulären Druck (TVP mean), das Regurgitationsvolumen (V_{RgV}), das Schlussvolumen (V_{close}) und die effektive Öffnungsfläche (EOA) gelegt. Ziel der Arbeit ist es, aufgrund der veränderten Konstruktion der Tri-Leaflet, eine Verbesserung dieser Parameter gegenüber der SJM-Regent-Klappe aufzuzeigen.

2. Material und Methoden

2.1 Aortenklappenprothesen

2.1.1 St. Jude Medical Regent

Bei der St. Jude Medical Regent Herzklappe handelt es sich um eine handelsübliche Zweiflügel-Prothese. Sowohl das Gehäuse, als auch die Segel bestehen aus pyrolytischem Karbon mit Graphitkern. Die Segel der Klappe sind zur besseren radiologischen Sichtbarkeit mit einem Wolframüberzug versehen. Der Scharniergelenksmechanismus befindet sich innen am Gehäusering [28]. Der außen liegende Nahring aus Doppelvelourpolyesterfasern dient zur Fixierung der Prothese im Patienten. Der maximale Öffnungswinkel der Segel beträgt 85° [68]. Die Klappe selbst wird in Durchmessern von 17 mm bis 31 mm hergestellt. In dieser Arbeit wurde eine SJM-Regent-Klappe mit 21 mm Durchmesser verwendet, da diese dem Durchmesser der neuartigen dreiflügligen Herzklappe entspricht.

2.1.2 Tri-Leaflet

Die Tri-Leaflet-Klappe ist eine dreiflüglige Aortenklappenprothese. Der Gehäusering besteht aus einer Titanium-Aluminium-Vanadium-Legierung. Die Flügel selbst sind aus Poly-Ether-Ether-Ketonen (PEEK) gefertigt. Der klappentragende Teil der Prothese ist kronenförmig konstruiert [69]. Somit imitiert er die natürliche Anatomie des Aortenannulus und der Aortenklappen besser als herkömmliche Prothesen. Außerdem befindet sich die Gelenkauflagerung der Flügel nahezu frei innerhalb des Strömungsgebietes. Die Gelenke werden so in der Systole komplett umströmt. Dadurch sinkt die Wahrscheinlichkeit zur Thrombosebildung, da strömungsfreie Regionen verhindert werden [69, 71]. Der Durchmesser der getesteten Klappenprothese beträgt 21 mm.

2.2 Versuchsaufbau

Die in-vitro Versuche wurden mithilfe des Linksherzsimulators nach Scharfschwerdt et al. durchgeführt [61]. Abb. 8 zeigt eine schematische und labortechnische Darstellung des Simulators. Die atriale Vorlast wird durch ein offenes Reservoir (1), welches vor die Mitralklappe (2) geschaltet ist, simuliert.

Durch die zwei parallel angeordneten Scheibenventile (Mitralklappen) werden negative Drücke während der Diastole vermindert. Anschließend an die Mitralklappe befindet sich der kurzhubige Membrankolben (3), der durch eine austauschbare Steuerscheibe (4) angetrieben wird. Die Steuerscheiben sind sowohl volumen-, als auch frequenzvariabel, abhängig von dem entsprechenden Antriebsrad. Die Elastizität des Ventrikels ist ebenfalls durch eine Luftkammer am Ausgang der Pumpe (5) einstellbar. Somit wird eine Fluss- und Druckoszillation während der Systole vermieden. Oberhalb der Pumpe folgt die Halterung für die Aortenklappen (6). Diese ist freistehend, umgeben von durchsichtigem Plexiglas und kann bei Bedarf mit Flüssigkeit gefüllt werden. Um die Klappenbewegung besser beobachten und dokumentieren zu können, befindet sich an der Umlenkammer ein Sichtfenster (7). Oberhalb dessen ist eine Kamera (Motionscope HR-1000, Redlake Imaging Corp., Morgan Hill, Kalifornien, USA) befestigt (V). Um einen konstanten diastolischen Druck zu simulieren, schließt an die Aortenklappe eine höhenvariable Flüssigkeitssäule (8) an. Diese Wassersäule ist gekoppelt mit einer dynamischen Luftkammer (9), welche die Elastizität der Aorta nachahmt. Der periphere Widerstand wird durch ein Element simuliert, welches in die Flüssigkeitssäule integriert ist (10). Das System wird abgeschlossen durch einen Rücklauf (11), welcher die künstliche Aorta (8) und die atriale Vorlast (1) verbindet.

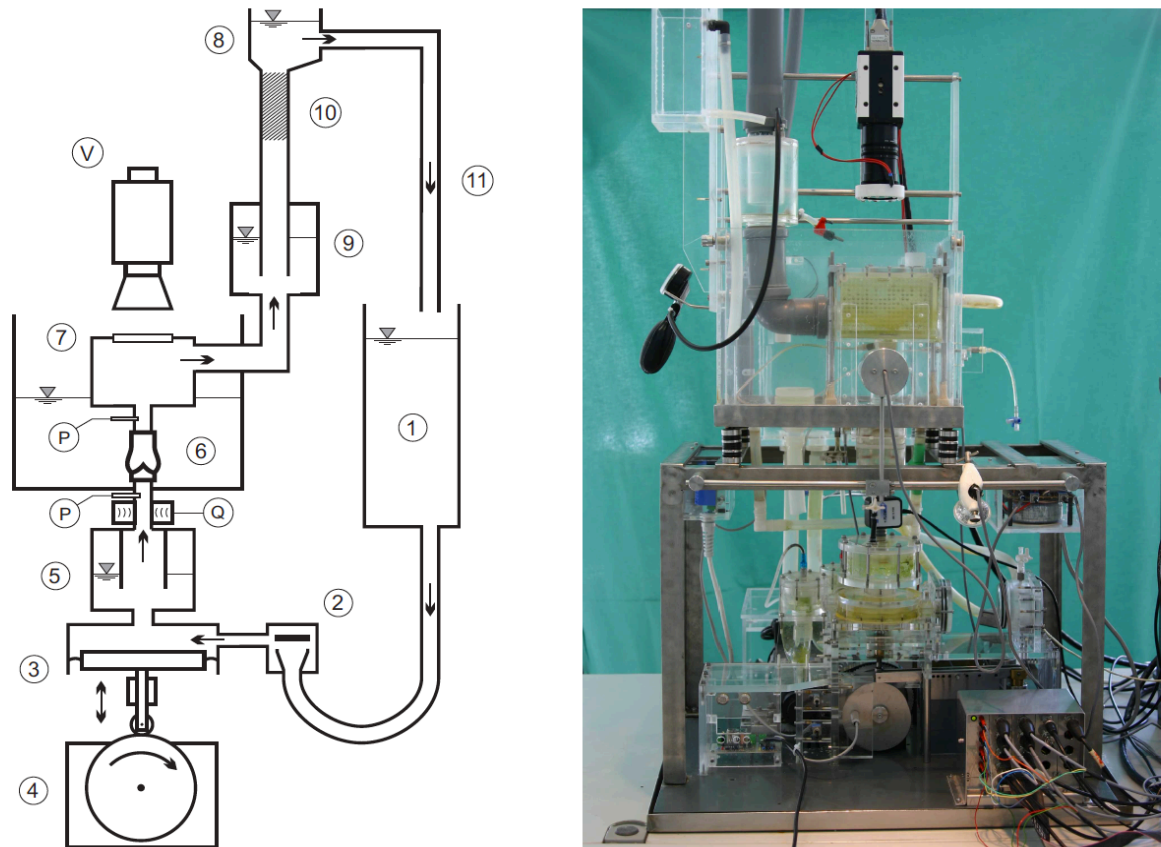


Abb. 8: Linksherzsimulator, schematisch (links), Linksherzsimulator, Laboraufbau (rechts). (1) atriale Vorlast, (2) Mitralklappe, (3) Kolben, (4) elektrischer Antrieb mit Steuerscheibe, (5) Ventrikel-Compliance, (6) Testraum mit Klappe, (7) Umlenk-Kammer mit Sichtscheibe, (8) höhenvariable Flüssigkeitssäule, (9) Aorten-Compliance, (10) peripherer Widerstand, (11) Rücklauf, (P) Druckmessung, (Q) Volumenmessung, (V) Videokamera [61].

2.3 Datenerfassung und -auswertung

Die Messungen wurden nach ISO 5840 standardgemäß durchgeführt [24]. Ein Messzyklus entspricht hierbei 10 aufeinander folgenden Herzschlägen.

Die Druckmessungen wurden mithilfe von zwei kapazitiven Druckaufnehmern Envec Ceracore M (Endress+Hauser, Maulburg, Deutschland) gemessen. Wie in Abb. 7 dargestellt befinden sich die Messfühler (P) jeweils 4 cm unterhalb und 6 cm oberhalb der Aortenklappe. Die Sensoren sind bereits zu Beginn firmenseitig auf einen Messbereich von -20 bis +160 mmHg und eine Auflösung von 0,02 mmHg kalibriert.

Der Volumenfluss wird bidirektional durch ein Ultraschall-Flussmessgerät TS-410 (Transonic Inc., Ithaca, USA) gemessen. Dieses befindet sich auf Abb. 7 als (Q)

anschließend an die Luftkammer (5) zur Simulation der Ventrikel-Compliance. Die Druck- und Volumenwerte wurden mithilfe eines Analog-Digital-Wandlers mit 500 Werten pro Sekunde erfasst und aufgezeichnet.

Als hämodynamische Druckparameter der Klappen wurden der mittlere transvalvuläre Druckgradient (TVP mean) in mmHg, als Mittelwert der positiven Druckdifferenz während der Systole über die Klappe, der maximale transvalvuläre Druckgradient (TVP max) in mmHg, die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt max) in mmHg/s, als größte Steigung der Aortendruckkurve zu Beginn der Ejektionsphase und der maximale Aortendruck (AP max) in mmHg bestimmt. Des Weiteren wurden der durchschnittliche systolische Durchflussvolumenstrom durch die Aortenklappe (Q mean) in L/min, das Schlagvolumen (V stroke) in ml, das Schließvolumen (V close) in ml, das Leckagevolumen (V leak) in ml, sowie das Regurgitationsvolumen (V RgV) als Summe der beiden und die effektive Klappenöffnungsfläche (EOA) in cm^2 ermittelt. Die Berechnung erfolgte aufgrund der Formel $EOA = q_{VRMS} / (51,6 \times \sqrt{(\Delta p / \rho)})$ [24].

2.4 Versuchsdurchführung

Die Aortenklappenprothesen wurden in den Linksherzsimulator eingesetzt. Die Messung der hämodynamischen Parameter erfolgte bei einer Herzfrequenz von 64 Schlägen pro Minute und vier verschiedenen Schlagvolumen-Einstellungen mit beiden Klappentypen. Die entsprechenden Volumina sind im Anhang in Tab. 6 aufgelistet. Nach der jeweiligen Messung wurden die Volumina schrittweise erhöht. Die voreingestellten Drücke betragen systolisch 125 mmHg und diastolisch 80 mmHg. Die Versuchslösung bestand aus physiologischer Kochsalzlösung (0,9%) mit einer Dichte von $1,0046 \text{ g/cm}^3$ bei einer Umgebungstemperatur von 20°C . Bei der Tri-Leaflet-Klappe wurde nach jedem Messzyklus die Kombination aus den Flügeln variiert. Dabei wurden die Flügel jeweils durch einen neuen Satz ersetzt. Die SJM-Regent-Klappe wurde in der Einbau-Ebene rotiert, um mögliche Varianzen des transvalvulären Durchflusses zu imitieren.

2.5 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Ergebnisse auf die Normalverteilung erfolgte mithilfe des STATA Statistikprogramms und dem Kolmogorov-Smirnov-Test für kontinuierliche Variablen. Anschließend erfolgte die Überprüfung auf Signifikanz durch den T-Test für unabhängige Stichproben. Das Signifikanzniveau war mit $p < 0,05$ definiert.

Die aufgelisteten Werte im Anhang in Tab. 5 entsprachen nicht der Normalverteilung. Für die Prüfung der Signifikanz wurde das Statistikprogramm SPSS und der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Auch hier war das Signifikanzniveau bei $p < 0,05$ definiert. Im Folgenden angegebene Werte sind arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung.

3. Ergebnisse

3.1 Druckgradienten

In Abb. 9 und 10 finden sich die Einzelwerte für das Durchflussvolumen im Durchschnitt (Q mean) gegen den mittleren transvalvulären Druck (TVP mean), jeweils für die Tri-Leaflet-Klappe und die SJM-Regent.

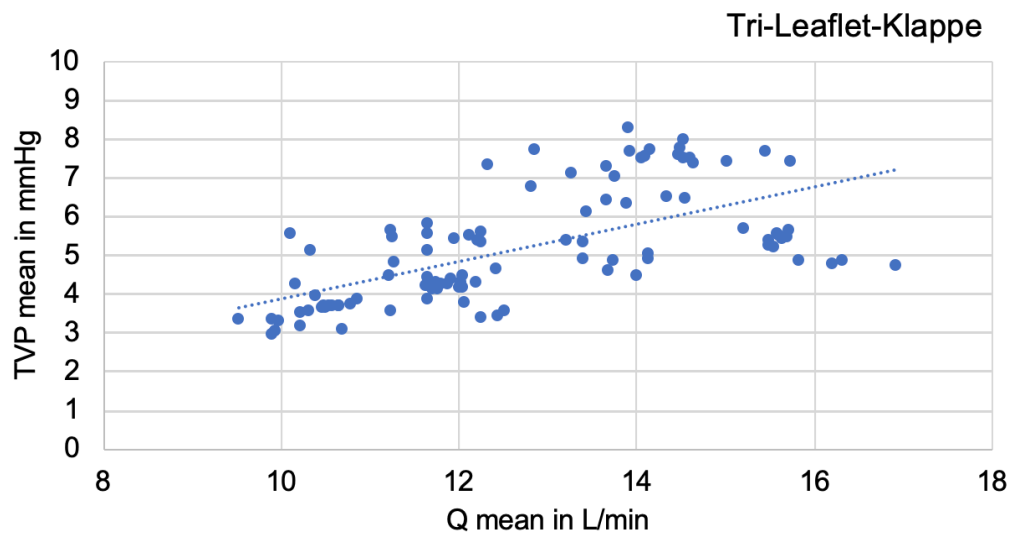


Abb. 9: Mittleres Durchflussvolumen (Q mean in L/min) gegen den mittleren transvalvulären Druck (TVP mean in mmHg) der Tri-Leaflet-Klappe. L = Liter, min = Minute, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, TVP mean = mittlerer transvalvulärer Druck

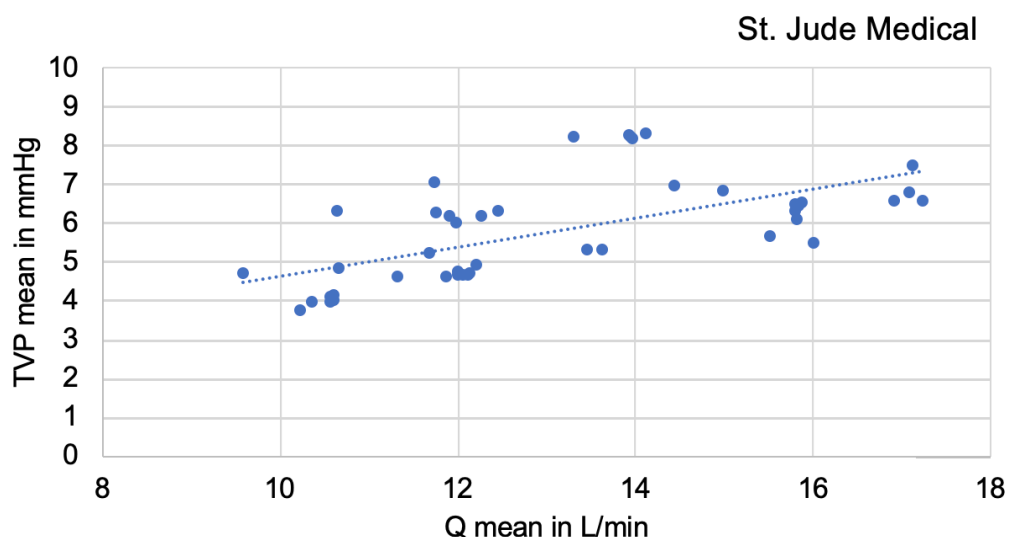


Abb. 10: Mittleres Durchflussvolumen (Q mean in L/min) gegen den mittleren transvalvulären Druck (TVP mean in mmHg) der St. Jude Medical Regent. L = Liter, min = Minute, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, TVP mean = mittlerer transvalvulärer Druck

Die Einzelwerte des TVP mean für beide Aortenklappenprothesen finden sich in Tab. 1. Hierbei zeigten sich signifikant niedrigere Gradienten bei der Tri-Leaflet-Klappe bei den Einstellungen 4-7. Die nicht signifikanten Einzelwerte von TVP max, dP/dt max und AP max sind aufgelistet im Anhang Tab. 7, 8 und 9.

Tab. 1: Mittlerer transvalvulärer Druckgradient für die SJM-Regent-Klappen und die Tri-Leaflet-Klappen bei unterschiedlichen Hubeinstellungen im Vergleich, inklusive der p-Werte. mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, SJM = St. Jude Medical, TVP mean = mittlerer transvalvulärer Druck

Einstellungen	TVP mean [mmHg]		p-Wert
	SJM-Regent (n = 9)	Tri-Leaflet (n =20)	
4	4,18 ± 0,36	3,61 ± 0,46	< 0,01
5	4,77 ± 0,19	4,01 ± 0,35	< 0,01
6	6,10 ± 0,53	5,23 ± 0,40	< 0,01
7	6,33 ± 0,49	5,54 ± 0,65	< 0,01
8	7,63 ± 0,78	7,51 ± 0,39	n.s.

3.2 Flussvolumen

Ebenso zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Klappentypen bei den Schließvolumen (V_{close}) bei den einzelnen Einstellungen in Tab. 2 und auch bei den Leckagevolumen (Tab. 3).

Tab. 2: Schließvolumen der SJM-Regent- und Tri-Leaflet-Klappe bei den einzelnen Hubeinstellungen mit den p-Werten. ml = Milliliter, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, SJM = St. Jude Medical, V_{close} = Schließvolumen

Einstellungen	V_{close} [ml]		p-Wert
	SJM-Regent (n = 9)	Tri-Leaflet (n =20)	
4	-2,62 ± 0,52	-3,20 ± 0,23	< 0,01
5	-2,55 ± 0,47	-3,23 ± 0,23	< 0,01
6	-2,74 ± 0,74	-3,28 ± 0,18	< 0,01
7	-2,61 ± 0,63	-3,16 ± 0,22	< 0,01
8	-2,80 ± 0,73	-3,06 ± 0,29	< 0,01

Tab. 3: Leckagevolumen der SJM-Regent- und Tri-Leaflet-Klappe nach Hubeinstellungen, mit den p-Werten. ml = Milliliter, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, SJM = St. Jude Medical, V leak = Leckagevolumen

Einstellungen	V leak [ml]		p-Wert
	SJM-Regent (n = 9)	Tri-Leaflet (n =20)	
4	-8,52 ± 2,01	-10,18 ± 0,36	< 0,01
5	-8,27 ± 1,9	-9,94 ± 0,37	< 0,01
6	-8,16 ± 1,89	-9,84 ± 0,36	< 0,01
7	-7,85 ± 1,7	-9,58 ± 0,36	< 0,01
8	-7,69 ± 1,58	-9,37 ± 0,29	< 0,01

Resultierend daraus sind auch die Regurgitationen unterschiedlich, dargestellt in Tab. 4.

Tab. 4: Regurgitationsvolumen der SJM-Regent- und Tri-Leaflet-Klappe inklusive der p-Werte. ml = Milliliter, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, SJM = St. Jude Medical, VRgV = Regurgitationsvolumen

Einstellungen	VRgV [ml]		p-Wert
	SJM-Regent (n = 9)	Tri-Leaflet (n =20)	
4	-11,14 ± 2,54	-13,44 ± 0,59	< 0,001
5	-10,82 ± 2,36	-13,22 ± 0,51	< 0,001
6	-10,9 ± 2,6	-13,17 ± 0,46	< 0,001
7	-10,47 ± 2,31	-12,82 ± 0,57	< 0,001
8	-10,49 ± 2,3	-12,54 ± 0,54	< 0,001

3.3 Effektive Klappenöffnungsfläche

Das Durchflussvolumen im Durchschnitt (Q mean) gegen die EOA ist dargestellt in Abb.11 und 12, jeweils für die Tri-Leaflet und die SJM-Regent.

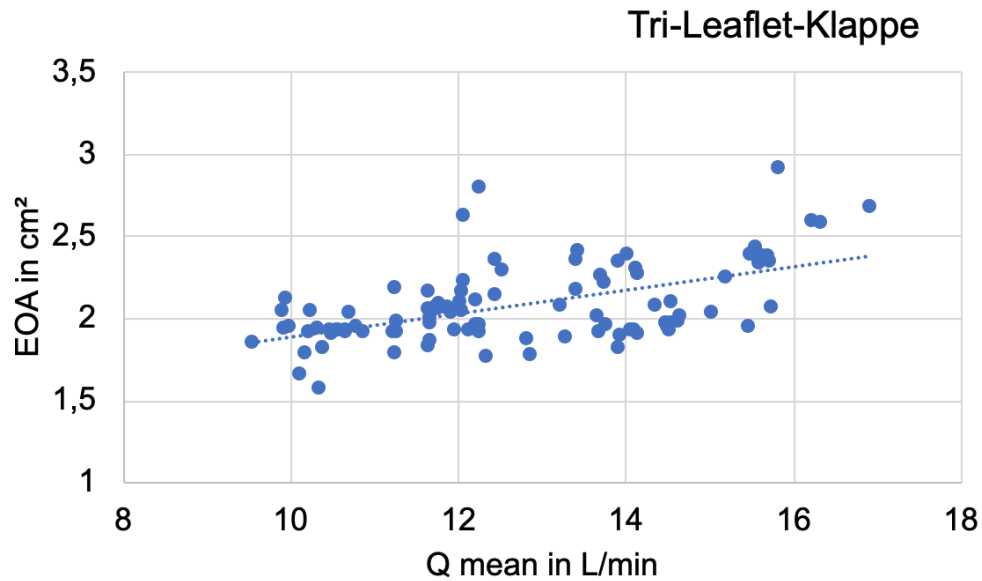


Abb. 11: Graphische Darstellung des mittleren Durchflussvolumens (Q mean in L/min) gegen die effektive Klappenöffnungsfläche (EOA) der Tri-Leaflet-Klappe. cm^2 = Quadratzentimeter, EOA = effective orifice area/ effektive Klappenöffnungsfläche, L = Liter, min = Minute, Q mean = mittleres Durchflussvolumen

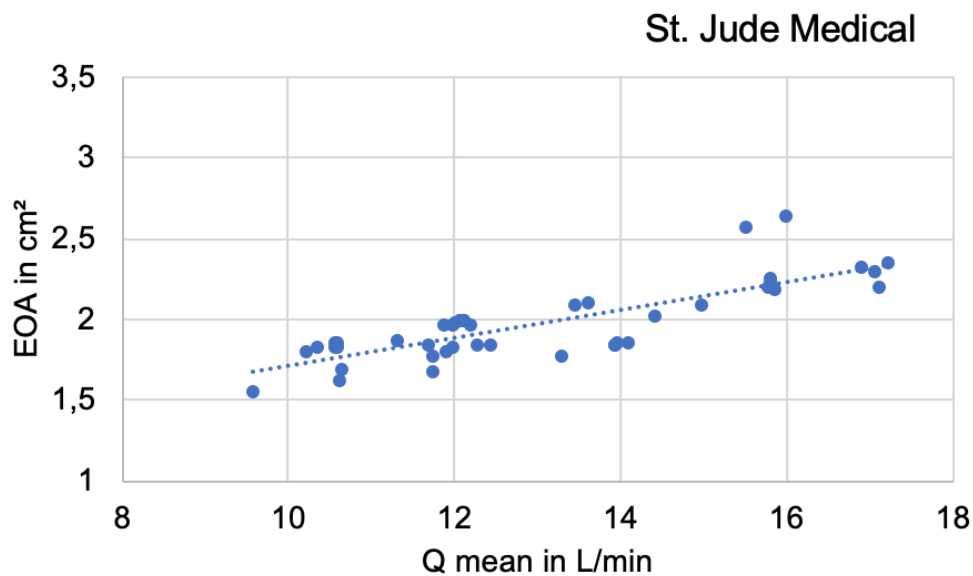


Abb. 12: Graphische Darstellung des mittleren Durchflussvolumens (Q mean in L/min) gegen die effektive Klappenöffnungsfläche (EOA) der St. Jude Medical Regent. cm^2 = Quadratzentimeter, EOA = effective orifice area/ effektive Klappenöffnungsfläche, L = Liter, min = Minute, Q mean = mittleres Durchflussvolumen

Die Einzelwerte der EOA zeigen sich von Hubeinstellung 4-6 signifikant. Sie sind aufgelistet im Anhang in Tab. 11.

4. Diskussion

Der Zielsetzung dieser Arbeit lag auf der Untersuchung der Hämodynamik der neuen Aortenklappenprothese. Dabei wurden mithilfe eines künstlichen Pulsduplikators verschiedene Parameter, wie durchschnittliche transvalvuläre Drücke (TVP mean), Regurgitationsvolumen (V RgV), die Schlussvolumen (V close) und effektive Öffnungsflächen (EOA), erhoben. Anschließend wurden die Daten der neuartigen dreiflügligen mechanischen Aortenklappe mit den Daten der St. Jude Medical (SJM) Regent verglichen.

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems stellen mit 338,2 Mrd. Euro den größten Posten der Krankheitskosten in Deutschland im Jahr 2015 [78]. 2017 ließen sich alleine 22.169.976 Patienten aufgrund einer Erkrankung des Kreislaufsystems (ICD10-I00-I99) stationär im Krankenhaus behandeln [80]. Doch das Wissen um die Bedeutung von Kreislaufkrankungen ist nicht neu. Anfang des 20. Jahrhunderts entdeckte Lewis die Bedeutung zur Erforschung der Herzklappenerkrankungen [45]. Bis zur Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine 1954 war jedoch eine chirurgische Therapie der Herzklappenerkrankungen nicht möglich [31]. Schon sieben Jahre später wurde der erste chirurgische mechanische Herzklappenersatz mit langfristig guten Ergebnissen durch Starr und Edwards durchgeführt [77]. Doch bereits diese beiden Pioniere wussten um die Notwendigkeit zur Antikoagulation, aufgrund von Thrombenbildung durch Fremdmaterial im Blutkreislauf. Dieses Problem zieht sich bis heute durch die gesamte Geschichte der Entwicklung künstlicher Herzklappen.

Die modernen antikoagulatorischen Medikamente der Vitamin-K-Antagonisten wirken hemmend auf die Blutgerinnung, zeichnen sich jedoch auch durch zahlreiche Nebenwirkungen wie Teratogenität und vermehrte Blutungsneigung aus [19, 36, 38]. Dies führt dazu, dass eine zwingend notwendige Antikoagulation nach einem Aortenklappenersatz durch eine mechanische Prothese bei bestimmten Patienten nicht möglich ist. So können z.B. Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko, wie gastrointestinale Ulzera oder einer Sturzneigung, nicht mit einer mechanischen Aortenklappe versorgt werden, da die Nebenwirkungen der Antikoagulation für diese Patientengruppen nicht tolerierbar sind [83]. Zusätzlich sind auch Patienten mit einer eingeschränkten Nieren- und oder Leberfunktion aufgrund des Metabolisierungs- und Eliminationsweges von

Vitamin-K-Antagonisten von dieser Therapie ausgeschlossen [49]. Alternativ kann eine biologische Klappe in Betracht gezogen werden, jedoch ist hier die Haltbarkeit der Klappe deutlich kürzer als bei mechanischen Prothesen [13]. Unter diesem Aspekt wurden die künstlichen Aortenklappen weiterentwickelt, um die Nutzungsmöglichkeit in breiteren Patientenkollektiven zu steigern und die Komplikationsraten durch Antikoagulation, wie vermehrte Blutungsneigung und eingeschränkte Nutzung bei Niereninsuffizienz, zu senken. Dabei entstand in der Arbeitsgruppe um Sievers et al. die Tri-Leaflet-Klappe [71]. Das endgültige Ziel hierbei stellt die Entwicklung einer mechanischen Aortenklappenprothese ohne die Notwendigkeit einer Antikoagulation und verbesserter Hämodynamik dar. Durch das verwendete PEEK-Polymer, sowie die Form und Stellung der drei Aortenflügel, soll dies möglich werden.

4.1 Druckgradienten

Vergleicht man den durchschnittlichen transvalvulären Druck (TVP mean) der SJM-Regent und der Tri-Leaflet-Klappe, zeigen sich signifikante Unterschiede bei den Einstellungen 4-7. Diese Unterschiede weisen darauf hin, dass der Druckverlust über die Aortenklappe in der Tri-Leaflet-Gruppe geringer ist. Der Blutfluss durch die Tri-Leaflet-Klappe ist homogener und weniger Strömungshindernissen ausgesetzt. Die Ergebnisse des mittleren transvalvulären Drucks der SJM-Regent von 4,18 – 7,63 mmHg (abhängig von den Hubeinstellungen) sind vergleichbar mit den Werten anderer Arbeitsgruppen. Bottio et al. veröffentlichten 2004 und 2008 Arbeiten mit ähnlichen Werten [11, 12]. 2007 publizierte die Arbeitsgruppe um Dumont et al. in ihrer Arbeit den TVP mean der SJM-Regent bei 4,3 mmHg [25]. Hier ist allerdings anzumerken, dass es sich zwar um eine in-vitro Arbeit handelt, jedoch haben die Autoren die Messungen mithilfe einer computergestützten 3D-Simulation durchgeführt. Das grundsätzliche Ergebnis des TVP mean deckt sich auch mit den Experimenten aus der Arbeitsgruppe um Sievers et al., die zeigen konnten, dass die Tri-Leaflet-Klappe ein relativ homogenes Strömungsprofil ausbildet [71]. Ursächlich hierfür ist vermutlich die gebogene und stromförmige Konstruktion der Klappensegel der Tri-Leaflet, im Gegensatz zu den geraden zweiflügligen SJM-Regent-Segeln [10]. Trotz der Annäherung der Tri-Leaflet-Klappe an das physiologische Original

zeigen die Versuche der Arbeitsgruppe um Scharfschwerdt et al., dass der mittlere transvalvuläre Gradient einer nativen Aortenklappe bei gleichem Versuchsaufbau, wie in dieser Arbeit, bei $3,34 \pm 0,93$ mmHg liegt [62]. In allen theoretischen Annahmen und Experimenten ist hier aber die klinische Einteilung der relevanten Aortenstenosen zu bedenken. Die leichte Aortenstenose beginnt erst bei einem mittleren Druckgradienten von 25 mmHg und ist in diesem Stadium auch noch nicht therapiebedürftig [29]. Allerdings sind die mit Doppler-Ultraschall gemessenen in-vivo Werte des mittleren transvalvulären Drucks erfahrungsgemäß meist etwas höher als unter in-vitro Laborbedingungen. Gregoric et al. konnten diese Annahme in ihrer Arbeit zu einer ebenfalls dreiflügligen Aortenklappenprothese bestätigen. Hier lag der TVP mean in-vivo bei Implantation bei 7 mmHg und stieg nach durchschnittlich 5 Monaten auf 24 mmHg an [35]. Die 2011 veröffentlichte Arbeit zur SJM-Regent um Offstadt et al. zeigte einen TVP mean von $8,0 \pm 4,8$ mmHg [50]. Sogar noch höhere Werte konnten von Bertrand et al. und Shaikh et al. in ihren in-vivo Versuchen nachgewiesen werden ($11,0 \pm 3,2$ mmHg bzw. $11,88 \pm 0,98$ mmHg) [9, 67]. Grundsätzlich ist ein niedriger TVP mean vorteilhafter. Gould et al. konnten 2013 in ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten transvalvulären Druck und der Entwicklung von Aortenklappen-erkrankungen (z.B. Aortenklappenstenose) nachweisen. So erhöht sich durch einen erhöhten Druckgradienten auch der Stress auf die Aortenwand, was zur Umwandlung der Fibroblasten zu Myofibroblasten führt. Dieser Zelltyp fördert die Ausbildung von Fibrosierungen und somit die Versteifung der Gefäßwand [34]. Durch den geringeren Wert bei der Tri-Leaflet-Klappe könnten diese Patienten von einer verlängerten Periode ohne Aortenklappenerkrankungen profitieren.

4.2 Flussvolumen

Betrachtet man das Schließ-, Leckage- und daraus entstehend das Regurgitationsvolumen, so zeigen sich signifikant höhere Werte bei der Tri-Leaflet-Klappe als bei der SJM-Regent. Diese Werte decken sich für die SJM-Regent-Klappe auch in der Literatur mit den Werten bei Bottio et al. und Yoganathan et al. [12, 86].

Besonderes Augenmerk liegt hier bei der Gelenkregion der zweiflügligen SJM-Regent-Klappe. Zusammen mit einer peripheren Lücke zwischen den Segeln und

dem Gehäuse ring sind dies die Hauptbereiche der Insuffizienzströme [86]. Durch diese Konstruktion wurde der Ansatz der Verringerung der Thrombenbildung verfolgt, jedoch sollte dies nicht zu Lasten der Insuffizienz der künstlichen Aortenklappe gehen. Bei der Tri-Leaflet-Klappe wurde versucht dieses Problem durch die veränderte Position der Klappengelenke zu beheben. Dabei befindet sich diese Region innerhalb des Blutstromes anstatt am Rand. Durch diese Konstruktion sollten sich die Insuffizienzströme verringern, da keine diastolische Öffnung mehr vorhanden ist. Doch die Gelenkregionen von künstlichen Aortenklappen tragen nicht nur zu Insuffizienzen bei, Dumont et al., Scharfschwerdt et al. und Simon et al. konnten auch zeigen, dass dieser Bereich mit dem höchsten Thrombogenitätspotential besitzt [25, 63, 72].

Trotz der Bemühungen ein ideales Verhältnis zwischen der Thrombenbildung und Insuffizienzströmen zu erreichen, kam es bei der Tri-Leaflet zu größeren Regurgitationsvolumen, als bei der SJM-Regent. Ursächlich dafür könnte hier ein herstellungsbedingter erweiterter Spalt zwischen den künstlichen Segeln und dem Rand der Tri-Leaflet-Klappe sein. Dies sollte bei der Planung weiterer Studien in einer ggf. erneuten Konstruktion der Tri-Leaflet-Klappe bedacht werden.

4.3 Effektive Klappenöffnungsfläche

Der Öffnungswinkel der SJM-Regent beträgt 84° , die Tri-Leaflet liegt bei 83° . Trotz des nur geringen Unterschiedes ist die EOA beider Klappen signifikant verschieden. Die EOA der St. Jude Medical ist über die Einstellungen 4-7 durchweg kleiner als bei der Tri-Leaflet.

In den Versuchen mit der 21 mm Prothese von Bach et al. und Walther et al. konnten diese Ergebnisse für die SJM-Regent bestätigt werden ($2,0 \pm 0,7 \text{ cm}^2$ bzw. $1,93 \pm 0,05 \text{ cm}^2$) [5, 84]. Die native Aortenklappe hat eine physiologische Klappenöffnungsfläche von $2,6 - 3,5 \text{ cm}^2$ [44]. Diese Werte bestätigten sich in der Arbeitsgruppe um Garcia et al. ($2,6 \pm 0,5 \text{ cm}^2$) [30]. Die physiologische Klappenöffnungsfläche errechnet sich mithilfe der Kontinuitätsgleichung als $A_{\text{ÖF}} = \pi (d/2)^2 * (v_{\text{LVOT}} / v_{\text{max}})$ und weicht damit von der berechneten EOA mathematisch ab [24]. Trotz dessen ist die vergleichende Aussage möglich, dass die effektive Fläche der Tri-Leaflet-Klappe nicht nur größer ist als die der SJM-Regent, sondern

auch näher im Bereich des physiologischen Optimums der Aortenöffnungsfläche liegt. Ruel et al. und Pibarot et al. zeigten in ihren Arbeiten die Bedeutung der EOA für pathophysiologische Prozesse innerhalb des Herzens. Eine verringerte EOA bedingt eine erhöhten TVP und führt damit zum Progress einer bereits bestehenden LV-Hypertrophie und erhöht damit das Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz [53, 59]. Dieses Phänomen zeigt sich auch in den Ergebnissen dieser Arbeit. Eine verkleinerte EOA der SJM-Regent korreliert mit einem erhöhten TVP mean über die Aortenklappe. Es ist jedoch nicht ausreichend den rein statischen Wert der EOA zu betrachten. In regressiver Betrachtung der Werte fällt auf, dass die EOA bei beiden Klappen ansteigt. Ein ähnliches Verhalten wurde 2017 durch Bertrand et al. beobachtet [9]. Dies könnte mit den Strömungsprofilen der Klappen in Zusammenhang stehen. Physiologisch zeigt die Aorta einen einzelnen gerichteten Blutstrom über der Aortenklappe [14]. Dabei werden die Segel an die Aortenwand gedrängt. Sowohl bei der SJM-Regent, als auch bei der Tri-Leaflet-Klappe, entgegen dem physiologischen Original, besteht der Blutstrom aus mehreren Anteilen [40, 71]. Dies führt dazu, dass bei den mechanischen Aortenklappen die Segel vom Blut umflossen werden. In Folge dessen erhöhen sich die formenden Kräfte, wie die Reibung der Strömung an den Segeln, als auch die Geschwindigkeitsunterschiede zwischen der Segelkante und der Strömungsjets [64]. Je höher die Hubeinstellung und daraus resultierend das Schlagvolumen, desto höher sind auch die wirkenden Kräfte an der Klappe. Daraus resultiert insgesamt eine erhöhte Instabilität während der Öffnung der Segelprothesen. So könnte eine Veränderung im Blutstrom früher zu einer Veränderung der EOA führen. Ein weiterer Unterschied in der Konstruktion zwischen der SJM-Regent und der Tri-Leaflet liegt im Aortenannulus. Auch Rankin et al. betonten in ihrer Arbeit die Relevanz des kronenförmigen Aortenannulus [55]. Die Form des Annulus zusammen mit der Lage der Flügel könnte als Gründe für die Unterschiede in den EOA-Werten zwischen der Tri-Leaflet-Klappe und der SJM-Regent angenommen werden.

4.4 Limitation

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind größtenteils signifikant, jedoch müssen bei der Aussagekraft der Werte methodische Limitationen mit bedacht werden.

Grundsätzlich ist zu sagen, dass diese Arbeit sich mit in-vitro Versuchen an Modellen beschäftigt hat, was die Übertragbarkeit auf menschliche in-vivo Situationen nur bedingt zulässt. Auch ist ein Vergleich zu anderen Arbeiten nur bedingt möglich, da es immer wieder Unterschiede in der Durchführung, dem Versuchsaufbau und der Verwendung der verschiedenen Materialien gibt.

Weiterhin wurde lediglich ein Aortenklappenersatz mit 21 mm Durchmesser verwendet, um eine Vergleichbarkeit zwischen der SJM-Regent und den Prototypen der Tri-Leaflet-Klappe zu ermöglichen. Aufgrund der Diversität der Patienten ergeben sich aber auch unterschiedliche Aortendurchmesser, welche in dieser Arbeit nicht abgebildet wurden. Es müssten weitere Studien zur Untersuchung der Tri-Leaflet mit unterschiedlichen Diametern erfolgen.

Grundsätzlich ist zu sagen, dass diese Arbeit zum Ziel hat die Hämodynamik der zwei Klappen innerhalb eines kurzen Messzyklus zu vergleichen. Langfristige Aussagen sind aufgrund des Studienmodells somit nicht möglich.

Als weitere Limitation ist der Versuchsaufbau an sich zu betrachten. Anstelle von einer nicht-newton'schen Flüssigkeit (Blut) wurde eine Newton'sche Flüssigkeit (0,9% Kochsalzlösung) verwendet. In der Arbeit von Amaral et al. wurde gezeigt, dass die Viskosität von Blut einen Einfluss auf die Scherkräfte und damit auf die Belastung des Materials hat [3]. Auch ist der Druckverlust (TVP mean) so bei einer höheren Viskosität größer, Leckagevolumen hingegen kleiner als bei der Verwendung von Blut. Somit ist eine absolute Übertragung der gemessenen in-vitro Werte auf den Patienten nicht möglich. Trotz dessen ist ein Vergleich zweier Prothesenmodelle unter denselben Bedingungen, wie es hier der Fall ist, möglich. Die nicht-newton'schen Eigenschaften von Blut spielen vor allem in kleineren Gefäßen, wie den Kapillaren, eine wichtige Rolle, kommen in großen Gefäßen wie der Aorta jedoch kaum zum Tragen. Die Verwendung von Blut in diesem Fall, anstelle der Kochsalzlösung, wäre auch aufgrund der möglichen Thrombenbildung, der Dichte und der intransparenten roten Farbe für eine Überprüfung der Klappe nach Sicht keine Alternative gewesen. Des Weiteren käme es aufgrund des engporigen Widerstandelementes in Verbindung mit Blut durch Ablagerungen und Thrombenbildung vermutlich zum Verstopfen des Versuchsaufbaus. Ein weiterer Faktor ist in der Auswertung der Daten die starre Fixierung der künstlichen Aortenwurzel im Pulsduplikator. Während der Kontraktion des Myokards in-vivo bleibt die künstliche Klappe an sich

unbeeinflusst, jedoch bewegt sich auch das umliegende Gewebe. Durch den Aufbau im Pulsduplikator geht die natürliche Herzmechanik verloren und das komplexe Zusammenspiel der verschiedenen kontraktile Elemente ist nicht mehr gegeben. Dies erschwert ebenfalls die Übertragung der gemessenen hämodynamischen Parameter auf die Auswirkung in-vivo.

4.5 Ausblick

Diese Arbeit stellt eine gute Grundlage für erste in-vivo Versuche mit der neuen Tri-Leaflet-Klappe dar. Um einen besseren Gesamtüberblick über die Klappe zu erhalten, sind jedoch weitere Versuche nötig. Bei der Tri-Leaflet-Klappe wird die Gelenkregion in der Systole direkt in der Mitte des Blutflusses umflossen. So bilden sich kaum Regionen, in denen das Blut zum Stillstand kommt [71]. Hier laufen zurzeit genauere Studien zur Thrombogenität der neu konstruierten Gelenkregion. Ein weiterer Ansatz liegt in der Veränderung der Elemente des Klappenschlusses an sich, um so die Hämodynamik weiter zu verbessern. Durch ein Ansträgen der Hinter- und Vorderkante der Segel würde der rückwirkende Blutfluss in der Diastole verringert werden. Die Koaptationsfläche der Segel untereinander, sowie am Gehäuse ring wäre dann vergrößert und das noch vorhandene Insuffizienzvolumen könnte dadurch verkleinert werden. Andererseits würde dies die Bildung von Turbulenzen während der Systole begünstigen, da durch das Ansträgen die Fläche quer zum Blut steht. Durch den dann entstehenden turbulenten Blutfluss wird der Stress auf die Aortenwand erhöht und es kann dadurch u.a. zur Bildung von Atherosklerose führen [17]. Diese Aussagen konnten in in-vitro Versuchen ebenfalls bestätigt werden [48]. Eine weitere Maßnahme ist die Fehlersuche in der Herstellung der einzelnen Elemente des mechanischen Klappenersatzes. Hierbei wird der Fertigungsprozess überprüft, um eventuelle Ungenauigkeiten im Material und in der Herstellung der Formen zu filtern. Aufgrund der geringen Größe der einzelnen Strukturen bewirken bereits kleinste Ungenauigkeiten massive Auswirkungen in Bezug auf die Strömungseigenschaften, wie z.B. das Leckagevolumen. In dieser Untersuchung könnte auch geprüft werden in welcher Kombination die einzelnen Teile der Klappe am günstigsten zueinander passen. Außerdem sollte die Dicke der einzelnen Segel geprüft werden, um die optimale Festigkeit und Flexibilität zu gewährleisten.

5. Zusammenfassung

Der häufigste Herzklappenfehler im fortgeschrittenen Alter ist die degenerative Aortenklappenstenose. Die kurative Therapie dieser Erkrankung liegt im Ersatz der degenerierten Klappe. Viele Patienten können jedoch nicht mit einem notwendigem mechanischen Aortenklappenersatz versorgt werden, aufgrund von Kontraindikationen, wie z.B. Niereninsuffizienz oder Blutungsneigungen, gegen die erforderliche Medikation mit Vitamin-K-Antagonisten zur Antikoagulation. Aus diesem Grund gewinnt die Entwicklung einer mechanischen Aortenklappe, ohne notwendige lebenslange Antikoagulationsmedikation, immer mehr an Bedeutung. Im Rahmen dieser Arbeit wurden eine neuartige dreiflügelige mechanische Herzklappenprothese und eine handelsübliche St. Jude Medical Regent in einem Linksherzsimulator untersucht. Hierbei wurden verschiedene hämodynamische Parameter (TVP mean, TVP max, dP/dt max, AP max, Q mean, V stroke, V close, V leak, V RgV) erhoben und im Anschluss gegeneinander verglichen. Es wurde deutlich, dass sich die beiden Aortenklappenprothesen signifikant in Druck- und Flusswerten unterschieden. Die Tri-Leaflet-Klappe erzielte einen deutlich niedrigeren TVP mean als die SJM-Regent-Klappe über die Hubeinstellungen 4-7 (3,61 – 5,54 mmHg vs. 4,18 – 6,33 mmHg), was u.a. mit der Entwicklung von erneuten Aortenklappenerkrankungen einhergeht [34]. Zusätzlich erzielte die EOA in der Tri-Leaflet-Gruppe höhere Werte, als die vergleichende SJM-Regent-Klappe in den Hubeinstellungen 4-6 (1,93 – 2,04 cm² vs. 1,78 – 1,84 cm²). Übertragen auf die Situation in vivo führt dies zu einer geringeren Nachlast am Herzen und so zu weniger Belastung des Muskels [20]. In der weiterführenden Arbeit an der Tri-Leaflet-Klappe von Schubert et al. konnte ebenfalls durch das verbesserte Design eine verringerte Thrombenbildung erfasst werden [64]. Zusammenfassend zeigt die Tri-Leaflet-Klappe eine verbesserte Hämodynamik, welche nun in weiterführenden in vivo Studien auf die Anwendbarkeit ohne Antikoagulation in Patienten getestet werden muss.

6. Literaturverzeichnis

1. Albes JM (2010) Aortic Valve Reconstruction: Why, When, and How? *Thorac Cardiovasc Surg* 58:61–68
2. Albes JM, Stock UA, Hartrumpf M (2005) Restitution of the Aortic Valve: What is New, What is Proven, and What is Obsolete? *Ann Thorac Surg* 80:1540–1549
3. Amaral F, Egger C, Steinseifer U, Schmitz-Rode T (2013) Differences Between Blood and a Newtonian Fluid on the Performance of a Hydrodynamic Bearing for Rotary Blood Pumps. *Artif Organs* 37:786–792
4. Arora S, Strassle PD, Ramm CJ, Rhodes JA, Vaidya SR, Caranasos TG, Vavalle JP (2017) Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Lower Surgical Risk Scores: A Systematic Review and Meta-Analysis of Early Outcomes. *Hear Lung Circ* 26:840–845
5. Bach DS, Sakwa MP, Goldbach M, Petracek MR, Emery RW, Mohr FW (2002) Hemodynamics and early clinical performance of the St. Jude Medical Regent mechanical aortic valve. *Ann Thorac Surg* 74:2003–9; discussion 2009
6. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL (2017) 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 38:2739–2791
7. Bechsgaard T, Lindskow T, Lading T, Røpcke DM, Nygaard H, Johansen P, Nielsen SL, Hasenkam JM (2019) Biomechanical characterization and comparison of different aortic root surgical techniques. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 28:112–119
8. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Harringer W (2019) German Heart Surgery Report 2018: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 67:331–344
9. Bertrand PB, Pettinari M, De Canniere H, Gutermann H, Smeets CJP, Verhaert D, Dion RA, Verdonck P, Vandervoort PM (2017) Effective Orifice Area during Exercise in Bileaflet Mechanical Valve Prostheses. *J Am Soc*

- Echocardiogr 30:404–413
10. Bluestein D, Li YM, Krukenkamp IB (2002) Free emboli formation in the wake of bi-leaflet mechanical heart valves and the effects of implantation techniques. *J Biomech* 35:1533–1540
 11. Bottio T, Caprili L, Casarotto D, Gerosa G (2004) Small aortic annulus: The hydrodynamic performances of 5 commercially available bileaflet mechanical valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 128:457–462
 12. Bottio T, Tarzia V, Rizzoli G, Gerosa G (2008) In-vitro testing of three totally supra-annular bileaflet mechanical valves: hydrodynamics in the Sheffield pulse duplicator. *J Heart Valve Dis* 17:222–226
 13. Brown ML, Schaff HV, Lahr BD, Mullany CJ, Sundt TM, Dearani JA, McGregor CG, Orszulak TA (2008) Aortic valve replacement in patients aged 50 to 70 years: improved outcome with mechanical versus biologic prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135:878–884; discussion 884
 14. Burris NS, Hope MD (2015) 4D flow MRI applications for aortic disease. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 23:15–23
 15. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E (1994) Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 89:635–641
 16. Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz A, Itagaki S, Adams D, Egorova N (2014) Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *JAMA* 312:1323–1329
 17. Chiu J-J, Chien S (2011) Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol Rev* 91:327–387
 18. Cowger JA, Aaronson KD, Romano MA, Haft J, Pagani FD (2014) Consequences of aortic insufficiency during long-term axial continuous-flow left ventricular assist device support. *J Hear Lung Transplant* 33:1233–1240
 19. D’Souza R, Ostro J, Shah PS, Silversides CK, Malinowski A, Murphy KE, Sermer M, Shehata N (2017) Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 38:1509–1516
 20. Dasi LP, Simon HA, Sucusky P, Yoganathan AP (2009) Fluid mechanics of artificial heart valves. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 36:225–237

21. David TE (2016) Aortic Valve Sparing in Different Aortic Valve and Aortic Root Conditions. *J Am Coll Cardiol* 68:654–664
22. David TE, Feindel CM (1992) An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:617–21; discussion 622
23. In Anlehnung an: DeWall RA, Qasim N, Carr L (2000) Evolution of mechanical heart valves. *Ann Thorac Surg* 69:1612–1621
24. DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (2015) Herz und Gefäßimplantate – Herzklappenprothesen – Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO 5840-1:2015)
25. Dumont K, Vierendeels J, Kaminsky R, van Nooten G, Verdonck P, Bluestein D (2007) Comparison of the hemodynamic and thrombogenic performance of two bileaflet mechanical heart valves using a CFD/FSI model. *J Biomech Eng* 129:558–565
26. Emery RW, Krogh CC, Arom K V, Emery AM, Benyo-Albrecht K, Joyce LD, Nicoloff DM (2005) The St. Jude Medical Cardiac Valve Prosthesis: A 25-Year Experience With Single Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* 79:776–782
27. Emery RW, Voeller RK, Emery RJ (2018) Chapter 27: Aortic Valve Replacement with a Mechanical Cardiac Valve Prosthesis. In: Cohn LH, Adams DH (eds) *Cardiac Surgery in the Adult*, 5. McGraw-Hill Education, New York City, p 649
28. Feng ZG, Umezu M, Fujimoto T, Tsukahara T, Nurishi M, Kawaguchi D (2000) In Vitro Hydrodynamics of Four Bileaflet Valves in Mitral Position. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 8:3–10
29. Flachskampf FA, Daniel WG (2004) Aortenstenose. *Internist (Berl)* 45:1281–1292
30. Garcia J, Barker AJ, Murphy I, Jarvis K, Schnell S, Collins JD, Carr JC, Malaisrie SC, Markl M (2016) Four-dimensional flow magnetic resonance imaging-based characterization of aortic morphometry and haemodynamics: impact of age, aortic diameter, and valve morphology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17:877–884
31. Gibbon JHJ (1954) Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 37:171–85

32. Gödecke A, Schrader J, Kelm M (2019) Druck-Volumen-Veränderungen während des Herzzyklus. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S (eds) Physiologie, 9. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, p 175
33. Gott VL, Alejo DE, Cameron DE (2003) Mechanical heart valves: 50 years of evolution. *Ann Thorac Surg* 76:2230–2239
34. Gould ST, Srigunapalan S, Simmons CA, Anseth KS (2013) Hemodynamic and cellular response feedback in calcific aortic valve disease. *Circ Res* 113:186–97
35. Gregoric ID, Eya K, Tamez D, Cervera R, Byler D, Conger J, Tuzun E, Chee HK, Clubb FJ, Kadipasaoglu K, Frazier OH (2004) Preclinical hemodynamic assessment of a new trileaflet mechanical valve in the aortic position in a bovine model. *J Heart Valve Dis* 13:254–259
36. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TPE, Merz WM, Goland S, Gabriel H, Lelonek M, Trojnarska O, Al Mahmeed WA, Balint HO, Ashour Z, Baumgartner H, Boersma E, Johnson MR, Hall R (2015) Pregnancy in Women With a Mechanical Heart Valve. *Circulation* 132:132–142
37. Herold G (2018) Aortenklappenstenose. In: *Innere Medizin*. Gerd Herold, Köln, p 176–179
38. Hoffmann M, Zimmermann M, Meyer R, Laubert T, Begum N, Keck T, Kujath P, Schloericke E (2014) Spontaneous and non-spontaneous bleeding complications in patients with oral vitamin K antagonist therapy. *Langenbeck's Arch Surg* 399:99–107
39. In Anlehnung an: Immanuel Klinikum Bernau
Rekonstruktion/Wiederherstellung der natürlichen Funktion der Aortenklappe. <http://herzzentrum.immanuel.de/herzzentrum-brandenburg-bei-berlin-leistungen/therapiemoeglichkeiten/herzklappeneingriffe/aortenklappen-rekonstruktion/>. Accessed 1 Jun 2020
40. Jahandardoost M, Fradet G, Mohammadi H (2016) Effect of heart rate on the hemodynamics of bileaflet mechanical heart valves' prostheses (St. Jude Medical) in the aortic position and in the opening phase: A computational study. *Proc Inst Mech Eng Part H J Eng Med* 230:175–190
41. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S (2017) Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med* 130:253–263
42. Kahlert P, Khandanpour S, Sack S, Erbel R (2008) Perkutaner

- Aortenklappenersatz-Eine neue Alternative zur Operation? Austrian J
Cardiol 15:124–131
43. Kheradvar A, Groves EM, Goergen CJ, Alavi SH, Tranquillo R, Simmons CA, Dasi LP, Grande-Allen KJ, Mofrad MRK, Falahatpisheh A, Griffith B, Baaijens F, Little SH, Canic S (2015) Emerging trends in heart valve engineering: Part II. Novel and standard technologies for aortic valve replacement. *Ann Biomed Eng* 43:844–857
44. Lapp H (2019) Hämodynamik. In: *Das Herzkatheterbuch*, 5. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, p 138
45. Lewis T (1917) Special Report Series to the National Health Insurance Joint Committee. *Med Res Comm* 8
46. Montorsi P, Cavoretto D, Repossini A, L Bartorelli A, D Guazzi M (1996) Valve design characteristics and cine-fluoroscopic appearance of five currently available bileaflet prosthetic heart valves. *Am J Card Imaging* 10:29–41
47. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD (2014) 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 63:57–185
48. Oechtering TH, Sieren M, Schubert K, Schaller T, Scharfschwerdt M, Panagiotopoulos A, Fujita B, Auer C, Barkhausen J, Ensminger S, Sievers H-H, Frydrychowicz A (2019) In vitro 4D Flow MRI evaluation of aortic valve replacements reveals disturbed flow distal to biological but not to mechanical valves. *J Card Surg* 34:1452–1457
49. Offermanns S (2016) Pharmaka mit Wirkung auf die Hämostase. In: Freissmuth S, Offermanns S, Böhm M (eds) *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*, 2. Springer, Berlin, p 445–472
50. Offstad J, Andersen K, Paulsson P, Andreasson J, Kjellman U, Lundblad O, Engstrøm KG, Haaverstad R, Svennevig JL (2011) The Scandinavian multicenter hemodynamic evaluation of the SJM Regent aortic valve. *J Cardiothorac Surg* 6:163

51. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, Uchida S, Nozawa Y, Matsuyama T, Takatoh M, Hagiwara S (2011) Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 12:550–553
52. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, Uchida S, Nozawa Y, Takatoh M, Hagiwara S (2014) A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 147:301–306
53. Pibarot P, Dumesnil JG (2000) Hemodynamic and clinical impact of prosthesis–patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol* 36:1131–1141
54. Prifti E, Bonacchi M, Minardi G, Krakulli K, Baboci A, Esposito G, Demiraj A, Zeka M, Rruci E (2018) Early and Mid-term Outcome of the St. Jude Medical Regent 19-mm Aortic Valve Mechanical Prosthesis. Functional and Haemodynamic Evaluation. *Hear Lung Circ* 27:235–247
55. Rankin JS, Beavan LA, Cohn WE (2011) Technique for aortic valve annuloplasty using an intra-annular “hemispherical” frame. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142:933–936
56. Reineke D, Gisler F, Englberger L, Carrel T (2016) Mechanical versus biological aortic valve replacement strategies. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 14:423–430
57. Rodrigues I, Agapito AF, de Sousa L, Oliveira JA, Branco LM, Galrinho A, Abreu J, Timóteo AT, Rosa SA, Ferreira RC (2017) Bicuspid aortic valve outcomes. *Cardiol Young* 27:518–529
58. Rudolph V, Baldus S (2015) Aorteninsuffizienz: Update 2015. *Dtsch med Wochenschr* 140:1828–1830
59. Ruel M, Rubens FD, Masters RG, Pipe AL, Bédard P, Hendry PJ, Lam BK, Burwash IG, Goldstein WG, Brais MP, Keon WJ, Mesana TG (2004) Late incidence and predictors of persistent or recurrent heart failure in patients with aortic prosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127:149–159
60. Sarsam MA, Yacoub M (1993) Remodeling of the aortic valve anulus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:435–438
61. Scharfschwerdt M Entwicklung und Evaluation eines pulsatilen Linksherz-Simulators zur funktionellen Untersuchung nativer und artifizieller

- Herzklappen. Med. Diss. Lübeck, 2009
62. Scharfschwerdt M, Leonhardt M, Lehmann J, Richardt D, Goldmann H, Sievers H-H (2016) In-vitro investigation of a novel elastic vascular prosthesis for valve-sparing aortic root and ascending aorta replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 49:1370–1373
 63. Scharfschwerdt M, Tomschke M, Sievers H-H (2009) In-vitro localization of initial flow-induced thrombus formation in bileaflet mechanical heart valves. *ASAIO J* 55:19–23
 64. Schubert K, Schaller T, Stojenthin E, Stephan C, Sievers H-H, Scharfschwerdt M (2019) A novel trileaflet mechanical heart valve: first in vitro results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 28:689–694
 65. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH (2018) Organe des Kreislaufsystems und ihre Leitungsbahnen. In: Prometheus Innere Organe, 5. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, p 104–118
 66. Sergi D, Acconcia MC, Muscoli S, Perrone MA, Cammalleri V, Di Luozzo M, Marchei M, Giannoni MF, Barilla F, Gaudio C, Chiocchi M, Romeo F, Caretta Q (2019) Meta-analysis of the impact on early and late mortality of TAVI compared to surgical aortic valve replacement in high and low-intermediate surgical risk patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 23:5402–5412
 67. Shaikh AH, Hanif B, Adil A, Hashmani S, Qazi HA, Mujtaba I (2010) Doppler derived gradient of St. Jude mechanical prosthesis, early postoperative assessment. *J Pak Med Assoc* 60:374–376
 68. Shipkowitz T, Fordenbacher PJ, Woo Y-R, Girard MJ, Petersen SA (2001) U.S. Patent No 6176876 B1. Ver Staaten von Amerika, United States Patent and Trademark Office
 69. Sievers H-H (2017) U.S. Patent No 9775708 B2. Ver Staaten von Amerika, United States Patent and Trademark Office
 70. In Anlehnung an: Sievers H-H, Hemmer W, Beyersdorf F, Moritz A, Moosdorf R, Lichtenberg A, Misfeld M, Charitos EI (2012) The everyday used nomenclature of the aortic root components: the tower of Babel? *Eur J Cardiothorac Surg* 41:478–82
 71. Sievers H-H, Schubert K, Jamali A, Scharfschwerdt M (2018) The influence of different inflow configurations on computational fluid dynamics in a novel

- three-leaflet mechanical heart valve prosthesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 27:475–480
72. Simon HA, Ge L, Borazjani I, Sotiropoulos F, Yoganathan AP (2010) Simulation of the three-dimensional hinge flow fields of a bileaflet mechanical heart valve under aortic conditions. *Ann Biomed Eng* 38:841–853
73. Skowasch D, Schrempf S, Wernert N, Steinmetz M, Jabs A, Tuleta I, Welsch U, Preusse CJ, Likungu JA, Welz A, Lüderitz B, Bauriedel G (2005) Cells of primarily extravalvular origin in degenerative aortic valves and bioprostheses. *Eur Heart J* 26:2576–2580
74. Solari S, Mastrobuoni S, De Kerchove L, Navarra E, Astarci P, Noirhomme P, Poncelet A, Jashari R, Rubay J, El Khoury G (2016) Over 20 years experience with aortic homograft in aortic valve replacement during acute infective endocarditis. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 50:1158–1164
75. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R (2013) Herz-Kreislauf-Funktion. In: *Physiologie*, 6. Elsevier GmbH, München, p 394–397
76. In Anlehnung an: Speckmann EJ, Wittkowski W (2015) Herz-Kreislauf-System. In: *Handbuch Anatomie: Bau und Funktion des menschlichen Körpers*. h.f. ullmann, Potsdam, p 291
77. Starr A, Edwards ML (1961) Mitral Replacement: Clinical Experience with a Ball-Valve Prosthesis. *Ann Surg* 154:726–740
78. Statistisches Bundesamt (2017) Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen die höchsten Kosten. In: *Pressemitteilung*. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2017/09/PD17_347_236.html. Accessed 1 Jun 2020
79. Statistisches Bundesamt (2018) Sterbetafel 2015/2017 Methoden- und Ergebnisbericht zur laufenden Berechnung von Periodensterbetafeln für Deutschland und die Bundesländer. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/Publikationen/Downloads-Sterbefaelle/periodensterbetafel-erlaeuterung-5126203177004.pdf?__blob=publicationFile. Accessed 1 Jun 2020
80. Statistisches Bundesamt (2020) Berechnungs- und Belegungstage der

- Patienten (Anzahl) ICD10-I00-I99. In: Krankenhauspatienten: Deutschland, Jahre, Hauptdiagnose ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie). <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1591009051327&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=23131-0001&auswahltext=&n>. Accessed 1 Jun 2020
81. Stierle U (2014) Herzklappenerkrankungen u. angeborene Vitien. In: Hartmann F, Stierle U (eds) *Klinikleitfaden Kardiologie*, 5. Urban & Fischer, München, p 211–224
 82. Tavakoli R, Danial P, Oudjana AH, Jamshidi P, Gassmann M, Leprince P, Lebreton G (2018) Biological aortic valve replacement: advantages and optimal indications of stentless compared to stented valve substitutes. A review. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 66:247–256
 83. Tillquist MN, Maddox TM (2011) Cardiac crossroads: deciding between mechanical or bioprosthetic heart valve replacement. *Patient Preference Adherence* 5:91–99
 84. Walther T, Lehmann S, Falk V, Köhler J, Doll N, Bucerius J, Gummert J, Mohr FW (2002) Experimental Evaluation and Early Clinical Results of a New Low-Profile Bileaflet Aortic Valve. *Artif Organs* 26:416–419
 85. Yan AT, Koh M, Chan KK, Guo H, Alter DA, Austin PC, Tu J V, Wijeyesundera HC, Ko DT (2017) Association Between Cardiovascular Risk Factors and Aortic Stenosis: The CANHEART Aortic Stenosis Study. *J Am Coll Cardiol* 69:1523–1532
 86. Yoganathan AP, Travis B (2007) Fluid dynamics of prosthetic valves. In: Otto CM (ed) *The Practice of Clinical Echocardiography*, 3rd ed. Saunders, Philadelphia, p 552–576

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

AÖF	Aortenöffnungsfläche
AP max	maximaler aortaler Druck
d	Durchmesser
dP/dt max	maximaler Druckgradient/ Zeitdifferenz
EOA	effective orifice area/ effektive Klappenöffnungsfläche
HZV	Herzzeitvolumen
ICD10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem / Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
L	Liter
LV	linker Ventrikel
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ml	Milliliter
n.s.	nicht signifikant (p-Wert > 0,05)
Q mean	Durchflussvolumen im Durchschnitt
Q _{VRMS}	Effektivwert des Vorwärtsflusses in ml/s während der Phase der positiven Druckdifferenz
ρ	Dichte des Prüffluids in g/cm ³
Δp	mittlere Druckdifferenz in mmHg während der Phase der positiven Druckdifferenz
SJM	St. Jude Medical
Tri-Leaflet	neuartige dreiflügelige mechanische Aortenklappenprothese
TVP max	maximaler transvalvulärer Druck
TVP mean	transvalvulärer Druck im Durchschnitt

V.	Vena/ Vene
V close	Schließvolumen
V leak	Leckagevolumen
V _{LVOT}	Geschwindigkeit in m/s im linksventrikulären Ausflusstrakt
V _{max}	maximale Geschwindigkeit in m/s über die Aortenklappe
V RgV	Regurgitationsvolumen
V stroke	Schlagvolumen
Vv.	Venae/ Venen

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Frontalschnitt des menschlichen Herzens [76].	2
Abb. 2: Herzmechanik während eines Herzzyklus (Systole und Diastole).	3
Abb. 3: Schematische Darstellung der Aortenwurzel mit Aortenklappe [70].	4
Abb. 4: Rekonstruktionstechniken der Valvulae semilunares der Aortenklappe.	6
Abb. 5: Evolution der mechanischen Herzklappen.....	8
Abb. 6: St. Jude Medical Regent in offenem Zustand.	9
Abb. 7: Dargestellt ist die neuartige dreiflügelige mechanische Herzklappe im geschlossenen Zustand (links, aortale Ansicht) und in offenem Zustand (rechts, ventrikuläre Ansicht).....	10
Abb. 8: Linksherzsimulator, schematisch (links), Linksherzsimulator, Laboraufbau (rechts).	13
Abb. 9: Mittleres Durchflussvolumen (Q mean in L/min) gegen den mittleren transvalvulären Druck (TVP mean in mmHg) der Tri-Leaflet-Klappe.	16
Abb. 10: Mittleres Durchflussvolumen (Q mean in L/min) gegen den mittleren transvalvulären Druck (TVP mean in mmHg) der St. Jude Medical Regent. .	16
Abb. 11: Graphische Darstellung des mittleren Durchflussvolumens (Q mean in L/min) gegen die effektive Klappenöffnungsfläche (EOA) der Tri-Leaflet- Klappe.	19
Abb. 12: Graphische Darstellung des mittleren Durchflussvolumens (Q mean in L/min) gegen die effektive Klappenöffnungsfläche (EOA) der St. Jude Medical Regent.	19

7.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Mittlerer transvalvulärer Druckgradient für die SJM-Regent-Klappen und die Tri-Leaflet-Klappen bei unterschiedlichen Hubeinstellungen im Vergleich, inklusive der p-Werte.....	17
Tab. 2: Schließvolumen der SJM-Regent- und Tri-Leaflet-Klappe bei den einzelnen Hubeinstellungen mit den p-Werten.....	17
Tab. 3: Leckagevolumen der SJM-Regent- und Tri-Leaflet-Klappe nach Hubeinstellungen, mit den p-Werten.	18
Tab. 4: Regurgitationsvolumen der SJM-Regent- und Tri-Leaflet-Klappe inklusive der p-Werte.	18
Tab. 5: Die Ausreißer aus der Normalverteilung nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test mit dem jeweiligen p-Wert.	41
Tab. 6: Die unterschiedlichen Hubeinstellung des Versuchsaufbaus mit den entsprechenden Schlagvolumen inkl. der Standardabweichungen.....	42
Tab. 7: Der maximale transvalvuläre Druck nach den einzelnen Hubeinstellungen inkl. der Standardabweichungen und entsprechenden p-Werten.	42
Tab. 8: Der maximaler Druckgradient pro Zeitdifferenz nach den einzelnen Hubeinstellungen inkl. der Standardabweichungen und entsprechenden p-Werten.....	43
Tab. 9: Der Aortale Spitzendruck der einzelnen Hubeinstellungen mit den Standardabweichungen und entsprechenden p-Werten.....	43
Tab. 10: Das Schlagvolumen nach den einzelnen Hubeinstellungen inkl. der Standardabweichungen und entsprechenden p-Werten.....	44
Tab. 11: Die effektive Öffnungsfläche einzeln aufgelistet nach den Hubeinstellungen, inkl. der Standardabweichungen und entsprechenden p-Werten.....	44

7.4 Messwert-Tabellen

Hier aufgeführte Einzelwerte, ergänzend zum Ergebnisteil.

Tab. 5: Die Ausreißer aus der Normalverteilung nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test mit dem jeweiligen p-Wert. Bei $p < 0,05$ muss die Nullhypothese (Normalverteilung) verworfen werden. AP max = maximaler aortaler Druck, EOA= effective orifice area/ effektive Klappenöffnungsfläche, L = Liter, min = Minute, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, ml = Milliliter, Q mean = Durchflussvolumen im Durchschnitt, SJM = St. Jude Medical, Tri-Leaflet = neuartige dreiflügelige mechanische Aortenklappenprothese, TVP max = maximaler transvalvulärer Druck, TVP mean = transvalvulärer Druck im Durchschnitt, V leak = Leckagevolumen, V RgV = Regurgitationsvolumen, V stroke = Schlagvolumen

Variable	p-Wert
TVP mean Hubeinstellung 4 Tri-Leaflet [mmHg]	< 0,01
TVP mean Hubeinstellung 8 Tri-Leaflet [mmHg]	0,036
Q mean Hubeinstellung 5 Tri-Leaflet [L/min]	0,01
V stroke Hubeinstellung 4Tri-Leaflet [ml]	< 0,01
V stroke Hubeinstellung 5 Tri-Leaflet [ml]	< 0,01
V stroke Hubeinstellung 6 Tri-Leaflet [ml]	< 0,01
V stroke Hubeinstellung 7 Tri-Leaflet [ml]	0,02
V stroke Hubeinstellung 8 Tri-Leaflet [ml]	< 0,01
V stroke Hubeinstellung 5 SJM-Regent [ml]	0,04
V leak Hubeinstellung 4 SJM-Regent [ml]	0,03
V leak Hubeinstellung 5 SJM-Regent [ml]	0,03
V leak Hubeinstellung 6 SJM-Regent [ml]	0,03
V leak Hubeinstellung 7 SJM-Regent [ml]	0,03
V leak Hubeinstellung 8 SJM-Regent [ml]	0,03
EOA Hubeinstellung 4 Tri-Leaflet [cm ²]	0,01
EOA Hubeinstellung 5 Tri-Leaflet [cm ²]	< 0,01
EOA Hubeinstellung 8Tri-Leaflet [cm ²]	< 0,01
VRgV Hubeinstellung 4 Tri-Leaflet [ml]	< 0,01
VRgV Hubeinstellung 5 Tri-Leaflet [ml]	< 0,01
VRgV Hubeinstellung 6 Tri-Leaflet [ml]	< 0,01
VRgV Hubeinstellung 7 Tri-Leaflet [ml]	0,02
VRgV Hubeinstellung n 8 Tri-Leaflet [ml]	< 0,001

AP max Hubeinstellung 4 Tri-Leaflet [mmHg]	0,02
AP max Hubeinstellung 5 Tri-Leaflet [mmHg]	0,02
AP max Hubeinstellung 8 Tri-Leaflet [mmHg]	0,01

Tab. 6: Die unterschiedlichen Hubeinstellung des Versuchsaufbaus mit den entsprechenden Schlagvolumen inkl. der Standardabweichungen. ml = Milliliter, SJM = St. Jude Medical, Tri-Leaflet = neuartige dreiflüglige mechanische Aortenklappenprothese

Einstellungen	Schlagvolumen in ml	
	SJM-Regent (n = 9)	Tri-Leaflet (n =20)
4	51,98 ± 2	54,06 ± 7,27
5	66,22 ± 2,07	68,96 ± 9,47
6	79,28 ± 1,78	81,24 ± 7,68
7	99,31 ± 1,41	103,54 ± 17,34
8	106,34 ± 1,72	107,96 ± 11,98

Tab. 7: Der maximale transvalvuläre Druck nach den einzelnen Hubeinstellungen inkl. der Standardabweichungen und entsprechenden p-Werten. mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, n.s. = nicht signifikant (p-Wert > 0,05), SJM = St. Jude Medical, Tri-Leaflet = neuartige dreiflüglige mechanische Aortenklappenprothese, TVP max = maximaler transvalvulärer Druck

Einstellungen	TVP max [mmHg]		p-Wert
	SJM-Regent (n = 9)	Tri-Leaflet (n =20)	
4	12,68 ± 1,04	12,29 ± 1,79	n.s.
5	15,38 ± 2,05	14,81 ± 3,0	n.s.
6	16,86 ± 1,59	16,45 ± 2,95	n.s.
7	17,64 ± 1,36	17,67 ± 2,58	n.s.
8	18,86 ± 1,09	17,65 ± 2,56	n.s.

Tab. 8: Der maximaler Druckgradient pro Zeitdifferenz in den einzelnen Hubeinstellungen inkl. der Standardabweichungen und entsprechenden p-Werten. dP/dt max = maximaler Druckgradient/ Zeitdifferenz, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, n.s. = nicht signifikant (p-Wert > 0,05), SJM = St. Jude Medical, Tri-Leaflet = neuartige dreiflüglige mechanische Aortenklappenprothese

Einstellungen	dP/dt max [mmHg/s]		p-Wert
	SJM-Regent (n = 9)	Tri-Leaflet (n =20)	
4	672,87 ± 39,94	651,69 ± 50,49	n.s.
5	798,30 ± 49,75	781,42 ± 64,6	n.s.
6	873,52 ± 71,74	865,7 ± 77,17	n.s.
7	864,7 ± 99,26	877,84 ± 76,17	n.s.
8	943,79 ± 93,1	959,72 ± 65,14	n.s.

Tab. 9: Der Aortale Spitzendruck der einzelnen Hubeinstellungen mit den Standardabweichungen und entsprechenden p-Werten. AP max = maximaler aortaler Druck, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, n.s. = nicht signifikant (p-Wert > 0,05), SJM = St. Jude Medical, Tri-Leaflet = neuartige dreiflüglige mechanische Aortenklappenprothese

Einstellungen	AP max [mmHg]		p-Wert
	SJM-Regent (n = 9)	Tri-Leaflet (n =20)	
4	127,94 ± 4,3	129,32 ± 3,28	n.s.
5	146,97 ± 4,27	147,34 ± 3,72	n.s.
6	167,23 ± 5	164,79 ± 7,02	n.s.
7	155,2 ± 9,18	161,86 ± 5,39	n.s.
8	165,88 ± 6,77	171,27 ± 0,33	n.s.

Tab. 10: Das Schlagvolumen nach den einzelnen Hubeinstellungen inkl. der Standardabweichungen und entsprechenden p-Werten. ml = Milliliter, n.s. = nicht signifikant (p-Wert > 0,05), SJM = St. Jude Medical, Tri-Leaflet = neuartige dreiflüglige mechanische Aortenklappenprothese, V stroke = Schlagvolumen

Einstellungen	V stroke [ml]		p-Wert
	SJM-Regent (n = 9)	Tri-Leaflet (n =20)	
4	51,94 ± 2,12	52,17 ± 2,35	n.s.
5	66,10 ± 2,15	66,86 ± 5,15	n.s.
6	79,14 ± 1,83	81,78 ± 8,33	n.s.
7	99,59 ± 1,16	104,88 ± 18,77	n.s.
8	106,49 ± 1,76	108,67 ± 13,05	n.s.

Tab. 11: Die effektive Öffnungsfläche einzeln aufgelistet nach den Hubeinstellungen, inkl. der Standardabweichungen und entsprechenden p-Werten. EOA = effective orifice area/ effektive Klappenöffnungsfläche, n.s. = nicht signifikant (p-Wert > 0,05), SJM = St. Jude Medical, Tri-Leaflet = neuartige dreiflüglige mechanische Aortenklappenprothese

Einstellungen	EOA [cm ²]		p-Wert
	SJM-Regent (n = 9)	Tri-Leaflet (n =20)	
4	1,78 ± 0,1	1,93 ± 0,11	< 0,01
5	1,95 ± 0,06	2,13 ± 0,18	< 0,01
6	1,84 ± 0,16	2,04 ± 0,22	0,013
7	2,27 ± 0,2	2,36 ± 0,24	n.s.
8	2,03 ± 0,25	1,95 ± 0,12	n.s.

8. Danksagungen

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Hans-Hinrich Sievers für das Bereitstellen des Themas, das Überlassen der Materialien, die Möglichkeit der Nutzung des Labors und vor allem für seine Ratschläge und seine Unterstützung während der gesamten Dissertationszeit.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. rer. hum. biol. Dipl.-Ing. Michael Scharfschwerdt für seine hilfreichen Ratschläge, sowohl im inhaltlichen, als auch im technischen Bereich.

Ein großer Dank gilt auch Tim Schaller, MSc, und Kathrin Schubert, MSc, für ihren unermüdlichen Einsatz meine Doktorarbeit möglich zu machen und für die großartige Unterstützung beim Schreiben der Arbeit.

Des Weiteren danke ich der Friedrich-Naumann-Stiftung für die Freiheit, welche mich als Stipendiatin über mein gesamtes Studium unterstützt und gefördert hat.

9. Lebenslauf

Name: Elisabeth Stojenthin
Geburtsort: Berlin
Staatsangehörigkeit: deutsch



Schulbildung und Hochschulstudium

2013 – 2020 Studium der Humanmedizin, Lübeck

Promotion

2017-2020 Experimentelle Arbeit an der Universität zu Lübeck, Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie, Doktorvater: Prof. Dr. med. H.-H. Sievers
Titel: "Hämodynamische Untersuchung einer neuartigen dreiflügeligen mechanischen Herzklappe im Vergleich zu einer mechanischen Standard-Herzklappe"

Publikationen

12/2018 "A novel trileaflet mechanical heart valve: first in vitro results " Interact CardioVasc Thorac Surg 2018, p1-6

Beruflicher Werdegang

06/2020 – 10/2020 PJ-Tertial Innere Medizin: Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin
03/2020 – 06/2020 PJ-Tertial Allgemeinmedizin: Ärztezentrum Büsum
01/2020 – 03/2020 PJ-Tertial Chirurgie: Greenslopes Hospital, Brisbane, Australien
11/2019 – 01/2020 PJ-Tertial Chirurgie: Spital Bülach, Schweiz

08/2017 – 08/2019

operativ tätig als studentische Hilfskraft in der
Klinik für Chirurgie des Universitätsklinik S-H,
Campus Lübeck

Förderungen

01/2014 - 01/2020

Stipendiatin der Friedrich-Naumann-Stiftung für
die Freiheit

10/2013 – 01/2021

Teilnehmerin Förderprogramm „Frauen in der
Chirurgie“, Universitätsklinik S-H, Campus
Lübeck