

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

Inaugural-Dissertation

**Beurteilung der Hydrodynamik dreier klappentragender Konduits zur
Wiederherstellung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes in Ozaki-Technik
bei der Ross-OP: Eine in vitro experimentelle Arbeit.**

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



vorgelegt von

Ioana Katharina Geisler
aus Berlin

Lübeck
2025

1. Berichterstatter/-in:

PD Dr. med. Anas Aboud

Ko-Betreuer/-in:

Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichterstatter/-in:

PD Dr. med. Franz Hartmann

Tag der mündlichen Prüfung:

22.12.2025

Zum Druck genehmigt.

Lübeck, den 23.12.2025

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	6
1.1. Hintergrund	6
1.2. Ätiologie der Aortenklappenerkrankungen	6
1.3. Anatomie und Physiologie der Herzklappen	6
1.3.1. Anatomie des links- und rechtsventrikulären Ausflusstraktes	7
1.3.2. Biomechanik der Aorten- und Pulmonalklappe	9
1.4. Pathophysiologie der Aortenklappenerkrankungen	10
1.4.1. Die Aortenklappenstenose	10
1.4.2. Die Aortenklappeninsuffizienz	12
1.5. Der Aortenklappenersatz	13
1.5.1. Mechanischer Aorteklappenersatz	13
1.5.2. Konventionell biologischer Aorteklappenersatz	14
1.5.3. Interventioneller Aorteklappenersatz	14
1.5.4. Homografts	14
1.5.5. Autologe Perikardklappen	15
1.6. Fragestellung	18
2. Material und Methoden	19
2.1. Kurze Beschreibung des Vorgehens:	19
2.2. Vorbemerkungen	19
2.3. Material und Präparation	19
2.4. Chirurgische Technik	19
Gruppe 1: Konduit aus rein synthetischem Material	20
Gruppe 2: Konduit aus synthetischem und biologischem Material	23
Gruppe 3: Konduit aus biologischem Material	24
2.5. Versuchsaufbau und Datenerfassung	25
2.5.1. Der Pulsduplikator	25
2.5.2. Datenerfassung	26
2.6. Versuchsdurchführung	27
2.7. Auswertung	28
2.8. Statistik	29
3. Ergebnisse	30
3.1. Maximaler Druckgradient (TVP max)	30
3.2. Mittlerer Druckgradient (TVP mean)	32
3.3. Effektive Klappenöffnungsfläche (effective orifice area, EOA)	34
3.4. Schließvolumen	36
3.5. Leckagevolumen	37
3.6. Regurgitationsvolumen	38
4. Diskussion	41
5. Zusammenfassung	54
6. Literatur	55

7. Anhang	64
7.1. Abbildungsverzeichnis	64
7.2. Tabellenverzeichnis	64
8. Danksagung	66

Abkürzungsverzeichnis

ACC/AHA - American College of Cardiology/American Heart Association

AV-Klappen - Atrioventrikularklappen

AK - Aortenklappe

DGTHG - Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

DGPK - Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie

EACTS - European Association for Cardio-Thoracic Surgery

EOA - effective orifice area

ePTFE - extended Polytetrafluorethylene

ESC - European Society of Cardiology

GOA- Geometric Opening Area

LVEF - linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVOT- Linksventrikulärer Ausflusstrakt

RVAT- Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt

TAVI- Transkatheter Aortenklappen-Implantation

TVP-transvalvular pressure

1. Einleitung

1.1. Hintergrund

Aortenklappenerkrankungen gewinnen in Zeiten des demographischen Wandels immer mehr an Bedeutung. Seit Jahren steigt auch die Zahl der Eingriffe an der Aortenklappe kontinuierlich an. Wurden im Jahr 2011 noch 16.655 Eingriffe in der DGTHG-Leistungsstatistik erfasst, so waren es im Jahr 2018 schon 23.108 Eingriffe. [1]

Etwa drei Viertel der Erkrankungen der nativen Aortenklappe entfallen laut Euro Heart Survey auf eine Aortenklappenstenose. [2] In den USA wird ihre Prävalenz bei über 75-Jährigen auf >4% geschätzt. Die Häufigkeit steigt mit dem Alter exponentiell an. [3] Damit steht die Aortenklappenstenose in Europa und den USA nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit an dritter Stelle der häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen. [4] Mit der Entwicklung von Symptomen steigt die Mortalität rapide, und die Prognose der unbehandelten Aortenklappenstenose ist äußerst schlecht. [5] Der Ersatz der erkrankten Aortenklappe ist die einzige effektive Behandlungsmöglichkeit der schweren Aortenklappenstenose. [6][7]

1.2. Ätiologie der Aortenklappenerkrankungen

Die Ursachen für Aortenklappenerkrankungen unterscheiden sich stark zwischen Industrie- und Entwicklungsländern. Weltweit sind Aortenklappenerkrankungen am häufigsten auf Infektionsgeschehen zurückzuführen, entweder direkt, bspw. durch eine infektiöse Endokarditis, oder indirekt aufgrund von akutem rheumatischem Fieber. Obwohl die Prävalenz des rheumatischen Fiebers in den letzten Dekaden abgenommen hat, bleibt es insbesondere in Entwicklungsländern ein Problem und ist dort die häufigste Ursache von Aortenklappenerkrankungen. [8]

In Deutschland und anderen Industrienationen sind Aortenklappenerkrankungen mehrheitlich erworbener Art und auf kalzifizierend-degenerative Prozesse zurückzuführen. [12] So konnte gezeigt werden, dass die Aortenklappenstenose in europäischen Ländern zu 80% auf Degeneration zurückzuführen ist. Es folgen rheumatische und kongenitale Ursachen. Endokarditis und Entzündung machen nur unter ein Prozent der Fälle aus. [2] Ähnlich ist es bei der Aortenklappeninsuffizienz. Hier ist etwa die Hälfte der Fälle degenerativen Ursprungs. [2]

Bei jüngeren Patienten unter 60 Jahren ist die häufigste Ursache einer Aortenklappenstenose eine bikuspidale Aortenklappe. Sie ist mit einer Prävalenz von ca. 2% die häufigste angeborene Herzanomalie. [9]

1.3. Anatomie und Physiologie der Herzklappen

Das Herz ist ein muskuläres Hohlorgan, welches aus den vier Herzhöhlen und der Herzwand besteht. Ein longitudinales Septum teilt es in zwei Systeme: der venöse Schenkel wird vom rechten Herz gebildet, der arterielle Schenkel wird vom linken Herz gebildet. Rechtes und linkes Herz werden durch ein transversales Septum nochmals in Vorhof und

Ventrikel geteilt. Die richtige Flussrichtung des Blutes im Kreislauf wird durch ein Ventilsystem sichergestellt: dem Klappenapparat.

1.3.1. Anatomie des links- und rechtsventrikulären Ausflusstraktes

Der Klappenapparat des Herzens besteht aus zwei Atrioventrikularklappen (AV-Klappen) und zwei Taschenklappen. Sie sitzen im faserigen Herzskelett in der sog. Klappenebene. Die AV-Klappen ermöglichen den Blutfluss nur von den Vorhöfen in Richtung der Ventrikel, die Taschenklappen hingegen nur von den Ventrikel in die großen Arterien, d.h. Aorta und Pulmonalarterie.[10]

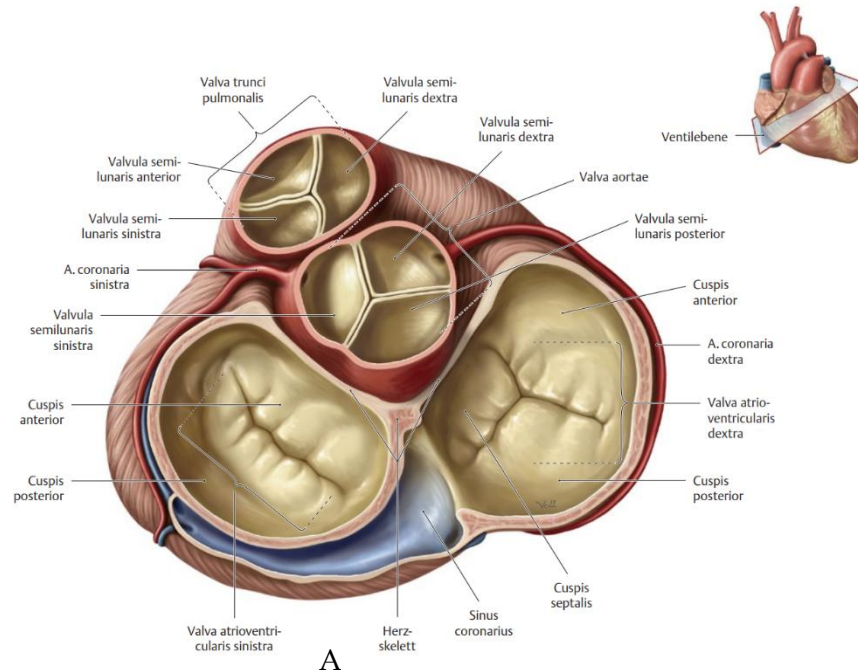
Die Aortenklappe (AK) liegt im Ostium aortae und trennt die linksventrikuläre Ausstrombahn (LVOT) von der Aorta. Das Ostium wird durch einen fibrösen Faserring verstärkt und bildet die Aufhängung für die halbmondförmigen Klappentaschen. Diese ragen mit ihrem freien Rand, in dessen Mitte sich ein kleiner Faserknoten, der „Nodus von Arantius (1530-1589)“ befindet, wie ein Schwalbennest in das Innere der Aorta.

Bei den Klappentaschen handelt es sich um gefäßfreie Endokardduplikaturen. Sie werden bei der Aortenklappe nach dem Abgang der Koronararterien rechtskoronare, linkskoronare und nonkoronare Tasche genannt. Zwei angrenzende Klappentaschen bilden an ihrer Aufhängung eine Kommissur. Die Linie entlang der Anheftung der Klappentaschen ist als (anatomischer) Annulus definiert. Dieser bildet auch den ventrikulo-aortalen Übergang. Die gedachte Zirkumferenz durch den tiefsten Anheftungspunkt jeder Tasche (Nadir) bildet den chirurgischen Annulus, an dem beispielsweise die Größe für den Prothesendurchmesser bestimmt wird. [11]

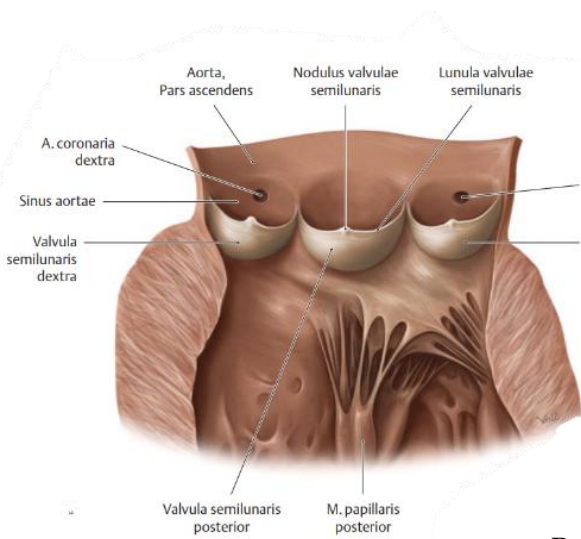
Der Aortenklappe nachgeschaltet ist die Aorta mit ihrer Aortenwurzel. Diese wird proximal durch den anatomischen Annulus begrenzt und geht sodann in die Aortensinus über. Die drei Ausbuchtungen der aortalen Wand werden nach dem italienischen Anatom Antonio Valsalva (1666-1723) als Sinus von Valsalva bezeichnet. [12]

Einleitung

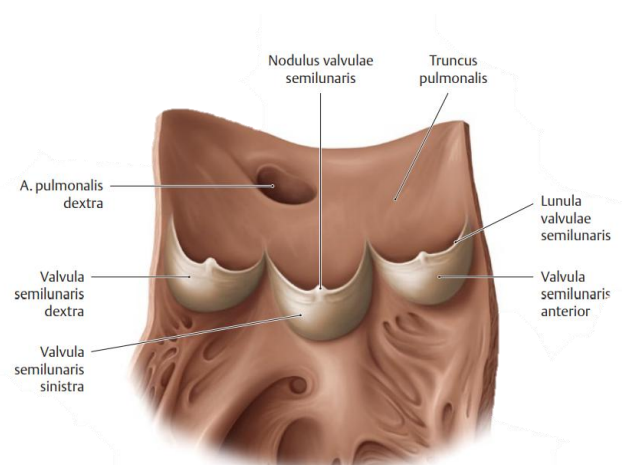
Die Pulmonalklappe ist der der Aortenklappe analog aufgebaut und verbindet den rechten Ventrikel mit der Pulmonarterie, welche jedoch keine Sinus von Valsalva aufweist. Die drei Taschen der Pulmonalklappe werden ihrer Lage nach *valvula semilunaris dextra, sinistra* und *anterior* genannt.



A



B



C

Abbildung 1: Die Anatomie der Herzklappen

(A) Ansicht der Klappenebene, Vorhöfe entfernt, große Arterien herznah abgetrennt.

(B) Sicht auf die aufgeklappte Aortenklappe bzw. Pulmonalklappe (C)

Aus: Schünke M., Schulte E., Schumacher U., Organe des Kreislaufsystems und ihre Leitungsbahnen. Prometheus Lernatlas der Anatomie: Hals Und Innere Organe. 5. Auflage, Kapitel 3, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, S. 96-134 (2005)

Die halbmondförmigen Taschen der Taschenklappen sind hauchdünn und haben beim Menschen im Mittelteil eine Dicke von nur etwa einem halben Millimeter. [13] Sie bestehen aus dem oberflächlichen Klappenendothel und dem Interstitium, welches interstitielle Zellen enthält und reich an extrazellulärer Matrix ist. Diese valvulären interstitiellen Zellen, die überwiegend aus Myofibroblasten bestehen, besitzen die Fähigkeit zur Kontraktion. Versuche mit porcinen Klappen haben gezeigt, dass diese Fähigkeit bei den Zellen der Aortenklappe stärker ausgeprägt ist als in solchen der Pulmonalklappe. [14] Bis heute ist die Anatomie und Physiologie des perfekten Klappenschlusses jedoch noch nicht vollständig verstanden.

1.3.2. Biomechanik der Aorten- und Pulmonalklappe

Das Öffnen und Schließen der Aortenklappe erfolgt passiv aufgrund von Druckgradienten zwischen der Aorta und dem linken Ventrikel. Die Herzaktion kann in zwei Phasen unterteilt werden:

1. Die Systole, welche nochmals unterteilt wird in eine isovolumetrische Anspannungsphase und in eine auxotone Austreibungsphase
2. Die Diastole, welche wiederum in eine isovolumetrische Entspannungsphase und in eine frühe und späte Füllungsphase aufgeteilt wird

Am Ende der Diastole hat der linke Ventrikel sein enddiastolisches Volumen von ca. 140 ml erreicht, wodurch dort enddiastolisch ein Druck der Größenordnung von ca. 8mmHg herrscht. Die Mitralklappe ist geschlossen. Während der isovolumetrischen Kontraktion steigt nun der Ventrikeldruck an. Gemeinhin gilt, dass wenn der linksventrikuläre Druck den Aortendruck übersteigt, d.h. in der Regel bei ca. 80 mmHg, die Aortenklappe durch die Druckdifferenz geöffnet wird. [15] Neuere Forschungen lassen sogar vermuten, dass die Aortenklappe durch Formveränderungen der Aortenwurzel schon beginnt zu öffnen, bevor der Aortendruck überstiegen ist. [16] Etwa 70ml Blut werden in die Aorta ausgeworfen. Dabei werden Drücke von etwa 120 mmHg erreicht. Zur Mitte der Systole hin erfolgt die Repolarisation des Kammermyokards. Durch Relaxation des Kammermyokards fällt der Druck im linken Ventrikel. In der späten Auswurfphase fließt für eine kurze Zeit trägheitsbedingt trotz Repolarisation, d.h. beendeter Kontraktion weiterhin Blut aus dem Ventrikel in die Aorta. Sobald sich die Flussrichtung umkehrt und der Ventrikeldruck unter den Aortendruck fällt, schließt die Aortenklappe, wobei auch hier neuere Forschung nahelegt, dass der Schluss der Aortenklappe schon bei höheren Drücken erfolgt [16], vermutlich bedingt durch die Vortexbildung in den Sinus von Valsalva. Fehlen diese, ist der Klappenschluss kürzer. [17]

In der nun folgenden isovolumetrischen Erschlaffungsphase sind zunächst noch beide Klappen verschlossen. Erst wenn der Ventrikeldruck nun den Vorhofdruck von etwa 8mmHg unterschreitet, öffnet die Mitralklappe und die Füllungsphase beginnt. Bereits in der frühen Füllungsphase entleert sich durch den Unterdruck ein Großteil (ca. 80%) des Schlagvolumens aus den Vorhöfen in die Ventrikel. [15] Aufgrund der schnellen Ventrikelfüllung nimmt der Unterdruck ab und es folgt eine langsamere Entleerung. Am

Ende der Diastole findet noch eine atriale Kontraktion statt, welche die endgültige Ventrikelfüllung bedingt.

Die Pulmonalklappe funktioniert im Wesentlichen analog der Aortenklappe, es werden allerdings viel niedrigere Gradienten erreicht. Der systolische Druck beträgt hier nur etwa 20-25 mmHg, der diastolische Druck etwa 9-12 mmHg, der pulmonalarterielle Mitteldruck liegt bei ca. 10-15 mmHg. [18]

1.4. Pathophysiologie der Aortenklappenerkrankungen

Eine Schädigung des Klappenapparates kann zu einer Stenose, d.h. Einengung der Klappenöffnung, oder zu einer Insuffizienz, d.h. zu einem unzureichenden Klappenschluss führen. Diese beiden Vitien können auch kombiniert vorkommen. Schäden am Klappenapparat treten aufgrund der höheren Drücke häufiger im linken Herzen auf, meist betreffen sie die Aortenklappe. [2]

Die häufigste Ursache für Aortenklappenerkrankungen sind in Deutschland kalzifizierend-degenerative Prozesse: etwa 80% der Aortenklappenstenosen und immerhin die Hälfte der Aortenklappeninsuffizienzen ist degenerativ bedingt. Die Schädigung der Aortenklappe kann jedoch auch bakteriell, postinflammatorisch, oder rheumatisch bedingt sein. [2]

Die Degeneration der Aortenklappe beginnt durch Sklerosierung. Ursache hierfür ist die Beschädigung der Endothelschicht auf der Ausflusseite. Daraufhin kommt es zu einer Umorganisation der Klappenmatrix, die zu einer Klappenverdickung führt. Immunzellen wandern ein und es kommt zur Angiogenese. Zudem lagern sich Lipide, Proteoglykane und Zelltrümmer in die Klappe ein, was zur Deformation der Klappentasche führt. Im Verlauf entwickelt sich durch Verkalkungsprozesse eine Versteifung der Klappentaschen, was sowohl zu einer Klappeninsuffizienz als auch zu einer Klappenstenose mit verringerter Klappenöffnungsfläche und erhöhtem Druckgradienten führen kann. [17, 76]

1.4.1. Die Aortenklappenstenose

Eine Stenose führt durch die verkleinerte Öffnungsfläche zu einem erhöhten Auswurfwiderstand. Dieser Nachlasterrhöhung hat ein myokardiales Remodeling in Richtung einer konzentrischen Hypertrophie zur Folge. Dieser Kompensationsmechanismus führt zu einer Normalisierung der Wandspannung. So kann lange Zeit ein ausreichendes Herzzeitvolumen aufrechterhalten werden. [20]

Die konzentrische Hypertrophie führt einerseits zu einer erhöhten Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen, bspw. ventrikuläre Extrasystolen oder ventrikuläre Tachykardien, andererseits zu einer diastolischen Funktionsstörung. [21] Diese äußert sich durch Unfähigkeit des Myokards, während der Diastole vollständig zu relaxieren. Folglich werden Kapillaren und Arteriolen konstant komprimiert, sodass die normalerweise in der Diastole stattfindende Perfusion des Herzens eingeschränkt wird und es zu einer Myokardischämie kommt. Ohnehin hat der hypertrophierte linke Ventrikel einen erhöhten Sauerstoffbedarf. [22] Mit fortschreitender Erkrankung nimmt die Öffnungsfläche der Klappe weiter ab und die Kompensation kann nicht aufrechterhalten werden. Der Ventrikel

dilatiert, was wieder zu einer erhöhten Wandspannung und einer verschlechterten Auswurfleistung führt. [23] Unter diesem verminderte Herzzeitvolumen kann es in Belastungssituationen zur Dekompensation der Blutdruckregulation und damit Minderperfusion insbesondere des Gehirns kommen. [22]

Eine Aortenklappenstenose bleibt meist lange asymptomatisch. Im Verlauf kommt es zu pectanginösen Beschwerden durch die Myokardischämie, zu Synkopen durch die zerebrale Minderperfusion, und zu Arrhythmien durch die linksventrikuläre Hypertrophie. Das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung reicht bis hin zur Herzinsuffizienz mit Belastungsdyspnoe und Flüssigkeitsretention. [21]

Die Prognose der unbehandelten Aortenklappenstenose verschlechtert sich dramatisch mit dem Auftreten von Symptomen, sodass Patienten mit dem Auftreten der oben genannten Symptome im Mittel nur noch 2-5 Jahre überleben. [5]

Die Beurteilung des Schweregrads einer Aortenklappenstenose wird echokardiographisch gestellt.

Physiologischerweise liegt der mittlere systolische Druckgradient bei maximal 5 mmHg [24], die maximale Flussgeschwindigkeit über der Klappe bei <2,0 m/s, und die effektive Klappenöffnungsfläche bei 3-4 cm². [25]

Die European Association of Cardiovascular Imaging empfiehlt folgende Graduierungskriterien [26], welche auch in den aktuellen ESC/EACTS Guidelines angewendet werden (Tabelle 1). [7]

	Aorten- sklerose	geringgradig	mittelgradig	hochgradig
Maximale Flusseschwwindigkeit (m/s)	≤ 2.5 m/s	2.6-2.9	3.0-4.0	≥4.0
Mittlerer Druckgrdient (mmHg)	-	<20	20-40	≥40
Effektive Klappenöffnungsfläche (cm ²)	-	> 1.5	1.0-1.5	<1.0

Tabelle 1: Empfehlung zur Graduierung der Schwere der Aortenklappenstenose. Nach Baumgartner, Hung et al. (2017) [27]

In fortgeschrittenen Fällen der Herzinsuffizienz kann es dazu kommen, dass Druckgradient und maximale Flussgeschwindigkeit trotz hochgradiger Stenose noch relativ niedrig sind (sog. „low-flow low-gradient“). In diesem Fall deutet eine effektive Klappenöffnungsfläche von <1.0cm² bei einem niedrigen Schlagvolumenindex von <35ml/m² und einer

linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) <50% auf eine schwere Aortenklappenstenose hin. [7]

Operationsindikationen für die Aortenklappenstenose

Die aktuelle Leitlinie [7] empfiehlt eine Aortenklappenintervention bei

- Patienten mit einer hochgradigen, symptomatischen Aortenklappenstenose (Empfehlungsgrad I)
- Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose und einer systolischen linksventrikulären Dysfunktion (LVEF<50%) ohne andere Ursache (Empfehlungsgrad I)
- asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und einem pathologischen Belastungstest (Empfehlungsgrad I)

1.4.2. Die Aortenklappeninsuffizienz

Eine Aortenklappeninsuffizienz kann valvulär, d.h. durch Veränderungen an der Klappe selbst oder sekundär, d.h. durch Veränderungen der Aortenwurzelgeometrie bedingt sein. Zudem kann sie akut oder chronisch auftreten.

Mögliche Ursachen für eine akute Aortenklappeninsuffizienz sind eine akute bakterielle Endokarditis oder eine Aortendissektion mit Beteiligung der Aortenklappe. [21]

Die chronische Aortenklappeninsuffizienz tritt meist durch degenerative Veränderungen auf. Insbesondere bikuspidale Klappen führen durch erhöhte Belastung zu einer verfrühten Degeneration und Kalzifizierung. [28] Auch eine Endokarditis oder post-rheumatische Veränderungen können eine valvuläre Aortenklappeninsuffizienz verursachen. [21]

Sekundäre Ursachen, die eine Dilatation der Aortenwurzel bedingen, sind genetische Syndrome wie bspw. das Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom und degenerative Prozesse, begünstigt durch Alter und Hypertonus. Auch Entzündungen der Aorta infolge von bakteriellen Infektionen oder inflammatorischen Prozessen im Rahmen von rheumatischen Erkrankungen wie der Takayasu- oder Riesenzellarteriitis, der ankylosierende Spondylitis oder Lupus erythematodes können zu einer Aortenklappeninsuffizienz führen. [22, 23]

Durch den undichten Klappenschluss fließt mit jeder Diastole Blut in den linken Ventrikel zurück. Durch diese sog. Regurgitation von Blut aus der Aorta entsteht ein Pendelvolumen, welches zu einer Vorlasterrhöhung und damit zu einer Volumen- und diastolischen Druckbelastung des linken Ventrikels führt. Bei der chronischen Aortenklappeninsuffizienz reagiert das Myokard darauf mit einer exzentrischen Hypertrophie. Der erhöhte linksventrikuläre diastolische Druck führt zusammen mit der aufgrund des niedrigen aortendiastolischen Drucks verminderten Koronarperfusion zu einer Myokardischämie. Im Verlauf kommt es zu einer systolischen Funktionsstörung des hypertrophierten Myokards und damit zu einer Verminderung der Ejektionsfraktion, einem Rückstau in die Lunge und letztendlich zur Herzinsuffizienz. [29] Wie bei der Aortenklappenstenose, bleiben die Patienten auch bei der Aortenklappeninsuffizienz durch die Kompensationsmechanismen

lange Zeit asymptomatisch. Typische Symptome der Aortenklappeninsuffizienz sind Leistungsabfall, Palpitationen, Belastungs- oder Ruhedyspnoe und pectanginöse Beschwerden. [22]

Operationsindikationen für die Aortenklappeninsuffizienz

Die aktuelle Leitlinie [7] empfiehlt eine Klappenbehandlung bei einer schweren Aortenklappeninsuffizienz

- für symptomatische Patienten (Empfehlungsgrad I)
- für asymptomatische Patienten mit einer EF $\leq 50\%$ in Ruhe (Empfehlungsgrad I)
- für asymptomatische Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $>50\%$ in Ruhe, wenn der enddiastolische LV-Durchmesser $>70\text{mm}$ oder der endsystolische LV-Durchmesser $>50\text{mm}$ (oder $>25\text{mm}/\text{m}^2$ Körperoberfläche) liegt (Empfehlungsgrad IIa)

1.5. Der Aortenklappenersatz

Eine defekte Aortenklappe sollte, wenn möglich, primär rekonstruiert werden. [30] Ist dies aufgrund der strukturellen Gegebenheiten nicht möglich oder nicht sinnvoll, so besteht die Möglichkeit, die Aortenklappe zu ersetzen. Es stehen mehrere sowohl interventionelle als auch operative Verfahren zur Verfügung. Bei der Wahl des Verfahrens sollten Alter, Zustand und Lebenserwartung des Patienten, das Operations- und Behandlungsrisiko, die Haltbarkeit der Prothese und nicht zuletzt auch der Wunsch des Patienten bedacht werden. [30]

1.5.1. Mechanischer Aorteklappenersatz

Beim mechanischen Aortenklappenersatz werden die defekten Klappentaschen ausgeschnitten und stattdessen wird eine künstliche Aortenklappe aus Kunststoff eingebaut. Heutzutage wird meist eine Doppelflügelklappe verwendet. Früher existierten auch ältere Varianten wie beispielsweise Kippscheibenprothesen oder Kugelprothesen. [31] Der Vorteil dieser mechanischen Aortenklappenprothesen ist die in der Regel lebenslange Haltbarkeit. Sie sind jedoch mit dem großen Nachteil verbunden, dass eine lebenslange Antikoagulation mit Cumarinen notwendig ist. [6] Damit besteht ein nicht unerhebliches Risiko für schwere Blutungskomplikationen von bis zu 2,3% pro Patientenjahr sowie trotz Antikoagulation ein Thrombembolierisiko zwischen 0,5% und 4,4% pro Patientenjahr. [32] Ein weiterer Nachteil ist, dass für die Patienten unangenehme Klappengeräusche zu hören sein können. [33]

Insgesamt haben mechanische Herzklappen jedoch eine geringe Reinterventionsrate und in der Altersgruppe zwischen 50-69 Jahren ein verbessertes Überleben gegenüber biologischen Klappen. [34, 35] Sie eignen sich aufgrund ihrer langen Haltbarkeit besonders für jüngere Patienten bis etwa 60-65 Jahren oder für bereits antikoagulierte Patienten durch Vitamin K Antagonisten. Für Personen mit hohem Blutungs- oder Verletzungsrisiko, wie Leistungssportler oder Frauen mit Kinderwunsch, sind mechanische Herzklappen jedoch nicht gut geeignet. [6]

1.5.2. Konventionell biologischer Aorteklappenersatz

In der konventionellen Aortenklappenchirurgie erfolgte der Aorteklappenersatz in den letzten 10 Jahren zu ca. 85-90% und mit steigender Tendenz durch biologische Prothesen.[1] Sie werden insbesondere bei älteren Patienten über >65 Jahren empfohlen sowie bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko bzw. bei Patienten, bei denen eine sichere Antikoagulation nicht gewährleistet werden kann. [6]

Biologische Prothesen können sowohl aus tierischem (Xenografts) als auch aus homologen (Homografts) oder autologem (Autografts) menschlichen Gewebe gefertigt sein.

Ein Vorteil dieser Prothesen liegt in ihrer niedrigen Thrombogenität. Patienten mit einer biologischen Herzklappe benötigen meist nur eine vorübergehende postoperative Antikoagulation für 3 Monate. [6] Die Prothesen unterliegen jedoch einer gewissen Degeneration und nach 15 Jahren liegt die Re-Operationsrate zwischen 13,4% und 36,6%. [36] Der Effekt der Degeneration ist altersabhängig, sodass die Klappe bei älteren Patienten länger hält. [37, 38]

Man unterscheidet gerüstgestützte („gestentete“) und gerüstlose („stentless“) Prothesen. Gestentete Klappenprothesen bestehen meist aus aufbereiteten Schweineaortenklappen oder aus speziell hergestellten Aortenklappen aus Rinderperikard, die auf einen Drahtrahmen aufgezogen sind. Stentless-Prothesen werden meist aus Aortenwurzeln vom Schwein gewonnen. Sie haben im Gegensatz zu den gestenteten Aortenklappen durch das fehlende Drahtgerüst meist eine größere effektive Öffnungsfläche, was für ihren Einsatz insbesondere bei Aortenwurzeln mit kleinem Durchmesser spricht. [32]

1.5.3. Interventioneller Aorteklappenersatz

In den letzten Jahren gibt es eine steigende Tendenz zum interventionellen Aorteklappenersatz (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI). Dabei wird kathetergestützt ohne Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine entweder transfemorale, über die A. femoralis, transaxillär, über die A. axillaris, oder transapikal, d.h. durch den apex cordis, eine in einem Drahtgerüst gefaltete („gecrimpte“) Herzklappe in die Aortenposition vorgeschoben und entfaltet. Dies kann durch Selbstexpansion oder durch Ballonexpansion erfolgen. Die so implantierten Klappen haben gute hämodynamische Ergebnisse bei gleichzeitig geringem Operationsrisiko. [39] Zudem kann bei Bedarf eine neue Klappe in die alte Prothese implantiert werden. Damit hat sich das Verfahren insbesondere bei älteren Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko etabliert. [6] Langzeitdaten zur Haltbarkeit stehen allerdings noch aus. Im Jahr 2018 wurden in Deutschland 21.059 TAVI-Eingriffe und 8.420 konventionelle Eingriffe an der Aortenklappe registriert. [1]

1.5.4. Homografts

Homografts werden aus der menschlichen Aorten- oder Pulmonalklappe gewonnen. Für einen Homograft kommen folgende Spender infrage [40]:

1. Multiorganspender (heart beating donors): hirntote Organspender, deren Herz als Ganzes nicht zur Transplantation geeignet ist, wohl aber eine der beiden Taschenklappen
2. Lebendspender (heart beating donors): Patienten, welche im Rahmen einer Transplantation selbst ein neues Herz bekommen, wird das eigene Herz explantiert. Hieraus können, sofern strukturell und funktionell keine Schäden an der Klappe bestehen, Homografts hergestellt werden (eine sog. „Dominotransplantation“).
3. Leichenspender (non heart beating donors): Hier werden die Herzklappen innerhalb von 24 Stunden nach dem Tod des Spenders unter sterilen Kautelen entnommen.

Es werden sowohl aortale als auch pulmonale Homografts verwendet. Sie unterscheiden sich nur unwesentlich in ihren Eigenschaften. [41]

Homografts bieten den Vorteil einer guten Hämodynamik. [42] Die Klappe hat eine niedrige Thrombogenität, weshalb hier keine Antikoagulation notwendig ist. Langzeitdaten zeigen vergleichbare Überlebensraten nach 20 Jahren im Vergleich zu gerüstlosen Xenografts. [43]

Als Standard für Homografts gelten in der Klinik die kryokonservierten Homografts. [44] Diese werden nach antibiotischer Behandlung bei -185 bis -170°C in flüssigem Stickstoff gelagert. Die Zellen sind nach dem Wiederauftauen dabei vital. Sie lösen eine transiente Immunreaktion aus, die jedoch auch ohne Immunsuppression rückgängig ist. [45] AB0 oder HLA_DR-Kriterien werden bei der Vergabe der Homografts nicht berücksichtigt. [46]

Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Homografts ist ihr Einsatz auf 3 Hauptindikationen begrenzt [47]:

- Infektiöse Endokarditis, da kein Fremdmaterial verwendet wird, welches die Ausheilung der Bakteriämie erschwert
- Als Klappenersatz im jüngeren Alter bei Kontraindikation zur Antikoagulation
- Als Ersatz für den rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVAT) bei kongenitalen Herzfehlern oder der Ross-OP

1.5.5. Autologe Perikardklappen

Eine Möglichkeit, die Aortenklappe bei intakter Aortenwurzel zu ersetzen besteht in der sog. Ozaki-Operation. Diese operative Technik wurde 2007 vom japanischen Chirurgen Shigeyuki Ozaki entwickelt. Dabei werden die nativen Klappentaschen aus der Aorta herausgeschnitten, der interkommissurale Abstand bestimmt und aus dem mit Glutaraldehyd fixierten patienteneigenen Perikard (oder ggf. Rinderperikard) mittels einer Schablone passgenaue Klappentaschen ausgeschnitten. Diese werden anschließend anstelle der alten Klappentaschen in den Aortenannulus eingenäht. [48] Die hämodynamischen Ergebnisse sind vielversprechend und zeigen geringe Gradienten sowie eine große Öffnungsfläche der Klappe [49] [50], jedoch liegen bisher nur mittelfristige Ergebnisse zur Haltbarkeit vor. [61, 63, 58] Die Notwendigkeit zur Antikoagulation besteht

bei diesem Verfahren nicht, es wird lediglich eine Thrombozytenaggregationshemmung mittels ASS für 6 Monate nach der OP empfohlen. [51]

Neben der durch Ozaki standardisierten Technik sind weitere Techniken zur Herstellung der Klappentaschen beschrieben worden, beispielsweise durch Duran [54] oder Gasparyan [55, 56], diese sind jedoch weniger weit verbreitet.

1.5.5.1. Die Ross-Operation

Bei jungen Patienten bis etwa 60 Jahren möchte man einerseits das Risiko der Antikoagulation bei mechanischen Klappen vermeiden, andererseits das Risiko für eine verfrühte Klappendegeneration und damit einer Re-Operation, wie sie beim biologischen Aortenklappenersatz häufiger vorkommt, minimieren. Für sie bietet sich, sofern keine Kontraindikationen bestehen, die Durchführung einer Ross-OP in spezialisierten Zentren an. Bei der von Donald Ross 1967 entwickelten Ross-Operation wird die patienteneigene Pulmonalklappe in die Aortenposition eingesetzt. An ihrer Stelle wird ein Homograft eingesetzt. Relative Kontraindikationen sind beispielsweise familiäre Aortenerkrankungen, Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom, bestimmte rheumatische Erkrankungen wie bspw. Lupus erythematosus oder rheumatoide Arthritis sowie Erkrankungen mit einer Lebenserwartung unter 15 Jahren. [57]

Der große Vorteil dieser Operationsmethode ist die Implantation von vitalem Gewebe in die Aortenposition. Die explantierte Pulmonalklappe ist nur kurze Zeit von der Blutversorgung abgeschnitten und besitzt die Fähigkeit, mit der Aorta mitzuwachsen, weshalb der Eingriff auch besonders für Kinder geeignet ist und bei bestimmten Indikationen präferiert wird. Der pulmonale Autograft ist der einzige Aortenklappenersatz, bei dem eine langfristige Lebensfähigkeit der Zellen gegeben ist, da selbst steril entnommene, frische und unprozessierte, sog. homovitale Homografts einige Wochen nach Implantation azellulär werden. [57] Die hämodynamischen Ergebnisse der Ross-Op sind denen des konventionellen Aortenklappenersatzes überlegen. [58] Auch im Vergleich zum Homograft schneidet der pulmonale Autograft nach 13 Jahren Beobachtungszeitraum mit einem durchschnittlichen mittleren Gradienten von 5mmHg vs. 30mmHg deutlich besser ab. [59] Zudem ist das Endokarditisrisiko mit 0,36%/Patientenjahr gering. [60] Es hat sich gezeigt, dass die Überlebensrate von Patienten, die einen pulmonalen Autograft bekamen, deutlich höher war als bei der Implantation eines Homografts in die Aortenposition. [59]

Eine Antikoagulation wird nicht benötigt. Das Blutungsrisiko beträgt daher nur etwa 0.15% pro Patientenjahr, Klappenthrombosierungs- und Schlaganfallrisiko sind mit 0.07% bzw. 0.13% pro Patientenjahr ebenfalls gering. Der prinzipielle Nachteil dieser Operationsmethode ist, dass aus einem Ein-Klappen-Problem ein Zwei-Klappen-Eingriff entsteht. Langzeitdaten des Ross-Registers zeigen jedoch sehr gute Ergebnisse, in denen sich die Sterblichkeit von Ross-Patienten nach 25 Jahren nicht signifikant von der Allgemeinbevölkerung unterscheidet. [60]

Die Reoperationsrate im Zusammenhang mit der Ross-Operation liegt bei etwa 1.2% pro Patientenjahr. [61] Sowohl in den Arbeiten der Arbeitsgruppe um Etnel [61] als auch in der

Arbeitsgruppe um Aboud [60] entfallen die Reinterventionen etwas häufiger auf den Autograft in Aortenposition. Bei Aboud et al sind bei den Ross-OP bedingten Interventionen, die nicht beide Klappen betrafen, 55.8% dem Versagen des Autograft in Aortenposition zuzusprechen. Die Interventionen am Autograft entfielen mehrheitlich auf eine nicht-strukturelle Klappendysfunktion (47.2%), und etwa zu je einem Viertel auf strukturelle Klappendefekte (27.3%) und Endokarditis (23%). Die Reinterventionen am rechtsventrikulären Ausflusstrakt entfielen dagegen mehrheitlich (57.3%) auf strukturelle Klappendefekte, in 18.2% auf Endokarditis, 15.4% auf andere Gründe und 7% auf nichtstrukturelle Klappendysfunktion. [60] Als **strukturelle Klappendegeneration** sind dabei intrinsische, permanente Veränderungen der Klappe definiert, die zu einer Degeneration und/oder zu hämodynamischer Dysfunktion führen, bspw. Kalzifizierung, Riss der Klappentaschen, Pannus oder Fibrosierung. Als **nichtstrukturelle Klappendegeneration** ist jede Abnormalität definiert, deren zugrundeliegende Ursache nicht die Klappenprothese selbst ist, bspw. intra- oder para-prothetische Regurgitation, Fehlpositionierung der Prothese, ein sog. „patient-prothesis-mismatch“, oder eine späte Embolisation, die zu einer Degeneration und/oder Dysfunktion führen. [62]

Bisher ist der Homograft der Goldstandard im Ersatz des rechtsventrikulären Ausflusstrakts bei der Ross-OP, er ist Xenografts hämodynamisch überlegen.[63] Einige Aspekte machen seinen flächendeckenden Einsatz jedoch schwierig. Einerseits ist seine Verfügbarkeit begrenzt. So übersteigt die Nachfrage regelmäßig das Angebot. [64] Der Mangel an Spenderorgane bzw. Spenderklappen ist in Deutschland bekannt. Momentan liegt die Wartezeit für einen Homograft in unserer Klinik erfahrungsgemäß bei mehreren Wochen bis Monaten, an anderen Orten der Welt sind Homografts gar nicht verfügbar. Zudem gibt es Personengruppen, für die aus ethischen oder religiösen Motiven keine Spenderklappe infrage kommt. Eine Homograftimplantation bedeutet zudem auch immer die Implantation von organischem Fremdmaterial und damit eine Aktivierung des Immunsystems.

In dieser Arbeit werden Alternativen für den Homograft ausgesucht und in einem ex-vivo Model getestet.

1.6. Fragestellung

Insbesondere für jüngere, aktive Patienten bis 65 Jahren gibt es in der Herzchirurgie keinen zufriedenstellenden konventionellen Aortenklappenersatz: Mechanische Aortenklappenprothesen bergen ein nicht unerhebliches Blutungsrisiko aufgrund der benötigten Antikoagulation, während biologische Aortenklappenprothesen eine verfrühte Degeneration und damit begrenzte Haltbarkeit zeigen.

Für diese Patienten ist die Implantation eines pulmonalen Autografts im Rahmen der Ross-OP eine gute Therapieoption mit exzellenten Langzeitergebnissen. Diese Operation bringt jedoch die Notwendigkeit des Ersatzes der patienteneigenen Pulmonalklappe mit sich. Aktueller Goldstandard ist der pulmonale oder aortale Homograft, welcher jedoch

- a) Aufgrund der Abhängigkeit von Spendern nur begrenzt verfügbar ist
- b) Als organisches Fremdmaterial immunogen ist und einer fortschreitenden Degeneration unterliegt

Diese Arbeit widmet sich der Herstellung und hydrodynamischen ex-vivo Erprobung einer neuen Art eines in Ozaki-Technik vom Chirurgen maßgefertigtem klappentragenden Konduits aus jeweils 3 unterschiedenen Materialkonstellationen.

- 1) Klappen und Konduit aus Vollsynthetik (d.h. ePTFE und Dacron)
- 2) Klappen aus Perikard, Konduit aus Dacron
- 3) Klappen und Konduit aus Perikard

Sie werden in einem von der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des UKSH, Campus Lübeck entwickelten Pulsduplikator erprobt. Dabei werden die transvalvulären Druckgradienten, der Fluss, sowie Schluss- und Leckagevolumina erfasst sowie die effektive Öffnungsfläche berechnet und miteinander verglichen.

Es stellt sich die Frage, welche der drei erstellten Konduits hydrodynamisch überlegen und damit am besten als Alternative für den Homograft bei der Ross-OP geeignet wäre.

2. Material und Methoden

Die experimentellen Versuche in dieser Arbeit wurden in Übereinstimmung mit dem deutschen Tierschutzgesetz (TierSchG) durchgeführt.

2.1. Kurze Beschreibung des Vorgehens:

In dieser experimentellen Arbeit wurden drei verschiedene Arten von Conduits unter Verwendung von Perikard und/oder synthetischem Material konstruiert. In der ersten Gruppe wurde ein komplett synthetisches Perikard-Conduit hergestellt, in der zweiten Gruppe wurden zur Erstellung des Conduit biologische Schweine-Perikardtaschen in einer Dacron Prothese eingenäht und in der dritten Gruppe wurde ein komplett biologisches Conduit konstruiert. Die Erstellung und Fixierung der Taschen erfolgten in Ozaki-Technik. Die hydrodynamische Leistung der Conduits in den drei Gruppen wurde in einem Pulsduplikator bei unterschiedlichen hydrodynamischen Bedingungen getestet. Es wurden pro Gruppe 10 Versuche durchgeführt.

2.2. Vorbemerkungen

In der Gruppen 2 und 3 wurde Schweineperikard verwendet. Porcines Perikard ist dem menschlichen Perikard in seinen mechanischen Eigenschaften sehr ähnlich[65] und soll dieses in den folgenden Versuchen simulieren.

2.3. Material und Präparation

Das verwendete Schweineperikard stammt aus einer örtlichen Schlachtereie (Schlachtereie Pirdzuhn, Todesfelde, Deutschland). Das frische Perikard wird vom Herzen abpräpariert. Besonders dünne oder fibrosierte Bereiche werden entfernt. Anschließend wird es für 10 Minuten in einer 0,6%-igen Glutaraldehydlösung fixiert. Im nächsten Schritt wird diese durch dreimaliges Einlegen für jeweils 6 Minuten in physiologische Kochsalzlösung ausgespült.

Für die Gruppen 1 und 2 wird als Konduit eine Dacron-Sinusprothese der Größe 26mm (*Unigraft W, Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland*) verwendet. Diese wird auf eine Gesamthöhe von 7 cm zugeschnitten.

Als Nahtmaterial werden bei allen Gruppen 4/0 Prolene-Fäden (*Ethicon, Norderstedt, Deutschland*), mit der Nadelform TF (bzw. BB zum Verschließen des Konduits) verwendet.

2.4. Chirurgische Technik

Für jeden der folgenden drei Gruppen sind jeweils 10 klappentragende Konduits hergestellt worden. Zum Einnähen der Klappentaschen wurde die Technik nach Ozaki gewählt.

Gruppe 1: Konduit aus rein synthetischem Material (im Folgendem abgekürzt als PRPR für „Prothetisch/Prothetisch“)

Vorbereiten des Materials: Die Konturen dreier Taschen der Größe 25 werden mithilfe einer Ozaki AVNeo™-Schablone auf die ePTFE-Membran gezeichnet, die Einstichstellen mit Punkten sowie die Mitte mit einem Strich markiert, und die Taschen mit einer Schere ausgeschnitten. Alternativ ist auch ein Laser für diesen Schritt geeignet.

Die Sinusprothese wird längs entlang einer der drei Markierungen aufgeschnitten und auf einer Unterlage fixiert. Der Anulus wird mithilfe einer Schablone auf der Prothese markiert.



Abbildung 2: Materialvorbereitung für den Konduit aus rein synthetischem Material

Annähen der Taschen: Mit einer 4-0/TF Prolene-Naht mit 2 Nadeln erfolgt die Fixierung der mittleren Tasche, indem von oben durch die Strichmarkierung eingestochen wird und sodann mittig etwa 0,5 mm unterhalb des Nadirs in die Prothese eingestochen und etwa 0,5 mm oberhalb des Nadirs wieder ausgestochen wird. Die Tasche wird mit drei Knoten fixiert und zu beiden Seiten hin mit einer fortlaufenden Naht an den markierten Annulus der Prothese angenäht.

Dabei werden die an den Taschen zuvor aufgezeichneten Markierungen verwendet. Auf der Seite des Annulus beträgt der Stichabstand der ersten vier Stiche etwa 1mm. Die letzten drei Stichabstände entsprechen den Abständen auf der Tasche. Der vorletzte Stich am Anulus entspricht dem sog. „big bite“. Hier wird die Stichbreite etwas vergrößert, um die Stresstoleranz der Tasche in der Nähe ihres oberen Befestigungspunktes zu erhöhen sowie um die Taschenflügel zu glätten. Beim letzten Stich wird an der Außenseite der Prothese ausgestochen.



Abbildung 3: Fixierung der ePTFE-Tasche am Nadir des angezeichneten Annulus

In gleicher Weise wird mit den anderen beiden Taschen verfahren.

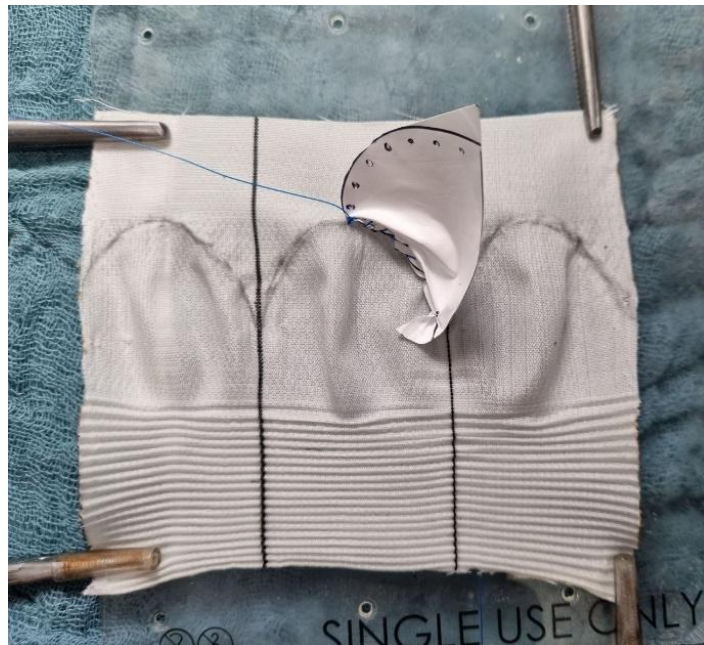


Abbildung 4: Annäherung der ePTFE-Tasche

Schließen des Grafts und Fixierung der Kommissuren: Die Kommissuren der drei Taschen werden mit 4-0 BB Prolene-Fäden mit 2 Nadeln fixiert. Hierzu werden zuerst die beiden Taschen etwa 2,5mm vom Oberrand entfernt von lumenwärts durchstochen, anschließend wird der Taschenflügel beidseits nach innen eingeklappt und in die oberste Ecke des Flügels eingestochen. Zuletzt wird der Faden an der Außenseite der Prothese wieder ausgestochen. Eine anschauliche Erklärung bietet Abbildung 8.

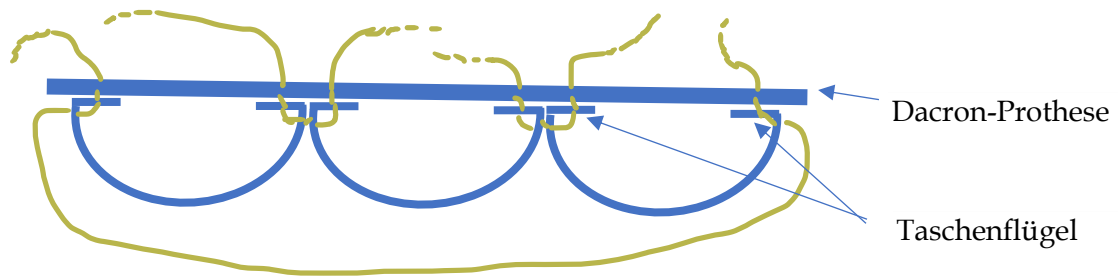


Abbildung 8: Fixierung der Kommissuren



Abbildung 6: Verschließen des Konduits mithilfe eines Hegarstiftes

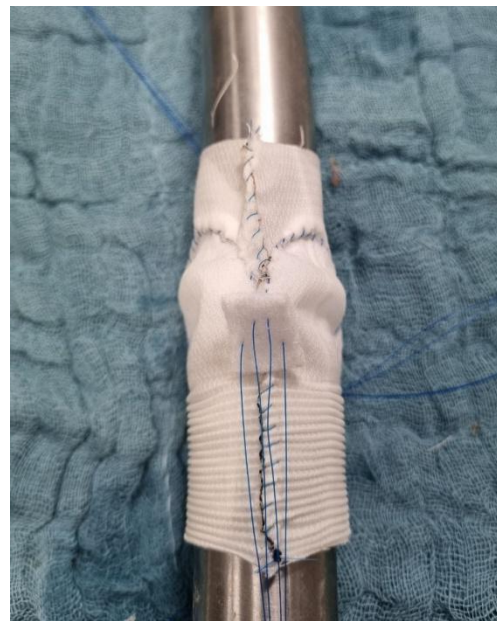


Abbildung 7: Ausstechen der Kommissurnähte durch die Filz-Pledgets



Abbildung 5: Fertiger Konduit, Ansicht von der Seite und von oben

Der Dacron-Graft wird mit einer 4-0 BB Prolene-Naht verschlossen. Hierbei kann ein Hegarstift behilflich sein. An jeder der drei Kommissuren wird ein PTFE-Filz-Pledget der Größe 5x10mm mit den vier Kommissur-Nähten fixiert. Zu beachten ist, dass die oberen Fäden weiter voneinander entfernt ausgestochen werden als die unteren. Nun werden die beiden Fadenpaare, d.h. die untere und die obere Kommissur, mit je 8 Knoten gegen den Filz verknötet.

Gruppe 2: Konduit aus synthetischem und biologischem Material (im Folgendem abgekürzt als PEPR für „Perikard/Prothetisch“)

Die Herstellung erfolgt analog der vollsynthetischen Prothese aus Gruppe 1, mit dem Unterschied, dass die Taschen aus Perikard hergestellt werden. Hierfür werden mithilfe der Ozaki AVNeo™-Schablone und eines SteriPen™ (Merete Medical GmbH, Berlin, Deutschland) die Konturen der Taschen markiert und die Taschen ausgeschnitten. Alternativ ist auch hier ein Laser zu verwenden. Der Anulus wird mit einer Schablone auf der Prothese markiert, die Taschen werden eingenäht und der Graft geschlossen und fertiggestellt, wie in Versuch 1 dargestellt.



Abbildung 9: Materialvorbereitung Konduit aus Dacron und Perikard



Abbildung 10: angenähte Taschen aus Perikard mit gesetzten Kommissurnähten



Abbildung 11: fertiger Konduit, Ansicht von oben

Gruppe 3: Konduit aus biologischem Material (im Folgendem abgekürzt als PEPE für „Perikard/Perikard“)

Auch dieser klappentragende Konduit wird analog zu den ersten beiden Konduits hergestellt. Statt der Dacronprothese wird als Konduit diesmal ein Perikardschlauch verwendet. Hierfür wird ein ebenso großes Stück Perikard wie die Prothese mit Klemmchen an einer Kunststoffunterlage fixiert. Materialbedingt wird hier der Nahtrand etwas vergrößert, sodass das Perikardstück eine Größe von 86mm x 70mm hat. Die drei Taschen der Größe 25 werden wie in Versuch 2 ebenfalls aus Perikard ausgeschnitten. Der Anulus wird wieder mit einer Schablone markiert und die Taschen in der unter Versuch 1 gezeigten Technik eingenäht. Beim Schließen des Perikards zu einem Schlauch ist ein Nahtrand von etwa 3mm einzuhalten.

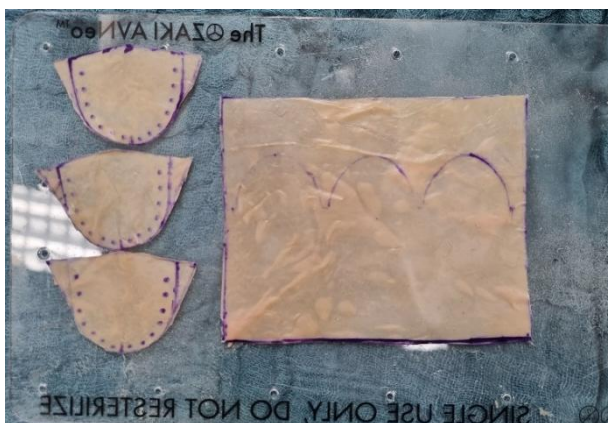


Abbildung 12: Materialvorbereitung Konduit aus Perikard vor dem Schluss



Abbildung 13: Perikardkonduit mit fixierten Taschen und vorgelegten Kommissurnähten



Abbildung 14: verschlossener Perikardkonduit vor Anbringen der Filz-Pledgets



Abbildung 15: fertiger Perikardkonduit, Ansicht von oben

2.5. Versuchsaufbau und Datenerfassung

Die so hergestellten klappentragenden Konduits werden an ihren Enden mit Kabelbindern an einem Zylinder fixiert und in einen Pulsduplikator eingebaut.

2.5.1. Der Pulsduplikator

Der Pulsduplikator wurde von einer Arbeitsgruppe um Scharfschwerdt an der Klinik für Herz- und thorakalen Gefäßchirurgie, UKSH Campus Lübeck, entworfen. [66] Herz des Pulsduplikators ist eine kurvengesteuerte Kolbenpumpe (2) mit kurzhubigem Membrankolben, die einen pulsatilen Fluss generiert. Der Membrankolben wird von einer Steuerscheibe (3) angetrieben, welche die natürliche Volumenkurve des Herzens nachahmt. Durch Verlängerung oder Verkürzung des Hebelarms zwischen Scheibe und Kolben können unterschiedliche Schlagvolumina generiert werden.

Der Pumpe nachgeschaltet ist eine justierbare Luftkammer (5), durch welche die Ventrikel elastizität eingestellt werden kann. Sie dient außerdem der Verhinderung von Druck- und Flusssoszillationen.

Ihr schließt sich der mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllte Testraum (6) an, in welchem der zu testende Konduit zwischen zwei Zylindern eingespannt wird. Der obere Zylinder wird an eine Umlenkammer (7) angeschlossen, welche ein optisches Fenster für die Hochgeschwindigkeitskamera (13) besitzt. Diese kommuniziert mit einer

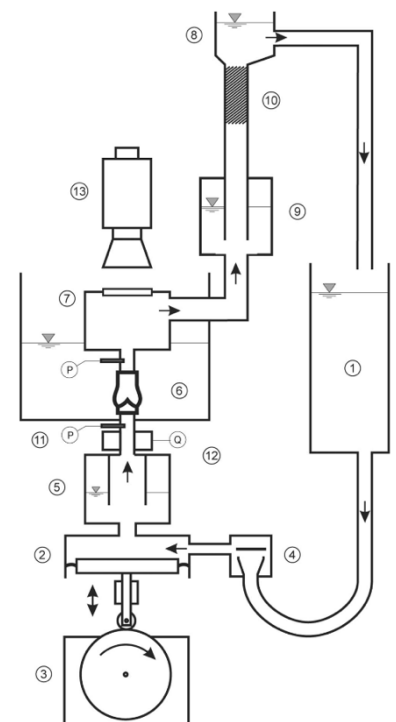


Abbildung 16: Schematische Zeichnung des Pulsduplikators [66]

justierbaren Luftkammer (9), welche die pulmonalarterielle Compliance simulieren soll. (Aus baulichen Gründen lässt sich hier leider nur eine aortale Compliance einstellen.) Weiterhin besteht das Nachlastsystem aus einer höhenverstellbaren Säule (8) aus physiologischer Kochsalzlösung, welche den diastolischen Druck erzeugt, und einem speziell entwickelten kompressiblen Widerstandselement(10) aus feinporigem Kunststoff, welche den pulmonalen Widerstand simuliert.

Von der Säule gelangt die Flüssigkeit über einen Überlauf in ein offenes Reservoir (1), welches die atriale Vorlast simuliert. Über ein Scheibenventil (4), welches die Trikuspidalklappe nachahmt, gelangt die Flüssigkeit wieder in den Membrankolben (2).

2.5.2. Datenerfassung

Bei den Versuchen wurde der maximale und mittlere transvalvuläre Druckgradient, der Volumenfluss, Schluss- und Leckagevolumen sowie die effektive Öffnungsfläche (EOA) ermittelt.

Transvalvulärer Druckgradient

Der transvalvuläre Druckgradient wurde mithilfe zweier Drucksensoren Envec Cera-core M (Endress+Hauser AG, Maulburg, Deutschland) 65mm ober- sowie 40mm unterhalb der Klappe gemessen. Diese wurden zuvor so kalibriert, dass die hydrostatische Druckdifferenz nicht ins Gewicht fiel. Der Messbereich dieser Sensoren lag bei -20mmHg bis +160mmHg, mit einer Auflösung von 0,02 mmHg. Es wurde der maximale Druckgradient (TVP max) in mmHg sowie der mittlere transvalvuläre Druckgradient (TVP mean) über die Systole in mmHg berechnet.

Volumenfluss

Der Volumenfluss durch den Konduit wurde mittels eines Ultraschall-Flussmessers TS-410 (Transonic System Inc., Ithaca, NY, USA) direkt unterhalb des Konduits gemessen. Hier betrug der Messbereich in beide Richtungen 20l/min, bei einer Auflösung von 2ml/min. Der Volumenfluss wurde mit einer Rate von 500 Werten pro Sekunde erfasst. Es wurde der durchschnittliche systolische Volumenstrom über die Klappe in l/min (Q mean) berechnet.

Bildaufnahmen

Die Klappenbewegung wurde durch eine Hochgeschwindigkeitskamera (Motionscope HR-1000, Redlake Imaging Corp) mit einer Frequenz von 500 Bildern pro Sekunde dokumentiert.

2.6. Versuchsdurchführung

Die Versuche wurden bei Raumtemperatur durchgeführt, als Testflüssigkeit diente physiologische Kochsalzlösung (0,9%-ige NaCl-Lösung, Dichte 1,005 Gramm pro Liter bei 20°C). Die Messungen erfolgten gemäß der internationalen Norm für die Testung von Herzklappen DIN EN ISO 5840 über 10 Herzzyklen.

Der maximale systolische Druck betrug 75mmHg, der enddiastolische Druck etwa 30mmHg. Diese Werte konnten konstruktionsbedingt nicht weiter reduziert werden, und simulieren daher einen Zustand der pulmonalen Hypertonie. Der normale systolische bzw. diastolische Druck im Pulmonalkreislauf beträgt etwa 25mmHg zu 10mmHg. [23] Der Vorhofdruck betrug etwa 5mmHg.

Pro Versuch wurden jeweils n=10 Klappen untersucht. Die simulierte Herzfrequenz lag bei 64 Schlägen pro Minute. Die Messungen wurden in je 4 Einstellungen mit unterschiedlichen Schlagvolumina durchgeführt (für die Schlagvolumina der einzelnen Einstellungen, siehe Tabelle 2: Schlagvolumina der einzelnen Hubeinstellungen), sodass sich ein Herzminutenvolumen von durchschnittlich 4.16 l/min- 7,3l/min ergab.

Einstellung	Schlagvolumen ± Standardabweichung in ml		
	Vollsynthetischer Konduit (n=10)	Perikardklappen + Dacronprothese (n=10)	Perikardklappen + Perikardkonduit (n=10)
1	65,91 ± 1,56	67,24 ± 1,11	66,57 ± 3,00
2	83,51 ± 1,63	84,46 ± 1,52	84,13 ± 2,96
3	99,22 ± 2,22	100,50 ± 1,64	99,08 ± 3,34
4	113,04 ± 2,84	114,40 ± 1,98	112,57 ± 4,71

Tabelle 2: Schlagvolumina der einzelnen Hubeinstellungen

2.7. Auswertung

Eine exemplarische Kurve von Druck und Volumen über die Zeit eines Herzschlags sind in der Abbildung 17 dargestellt.

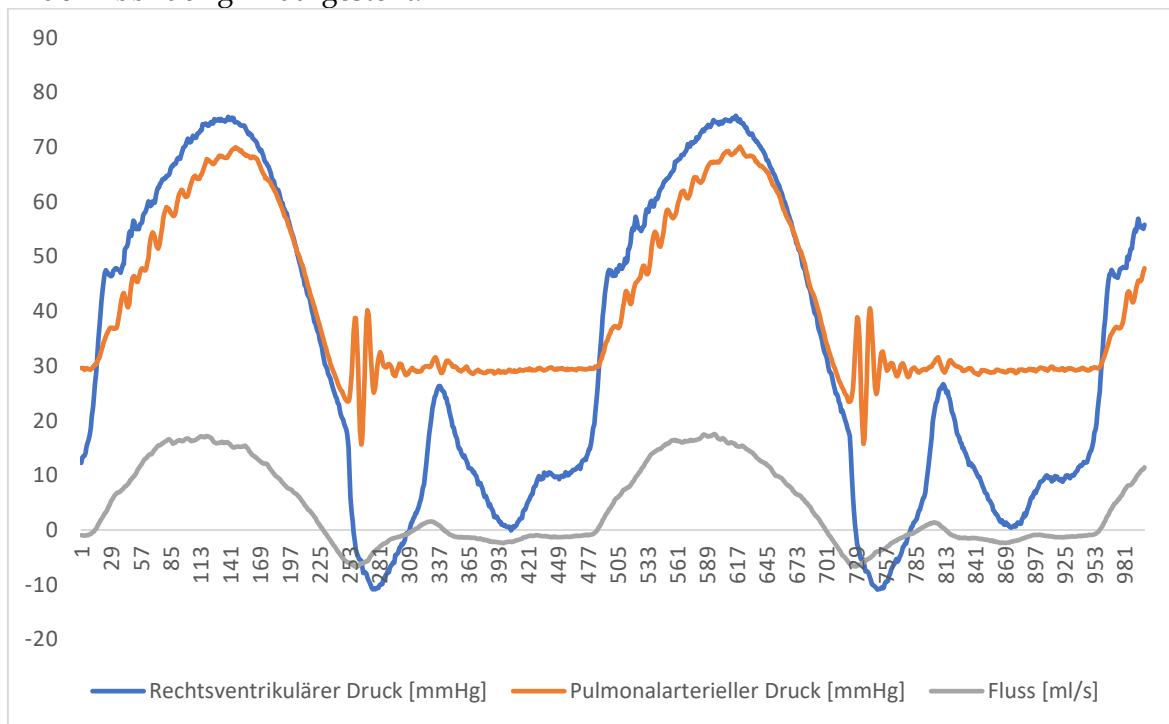


Abbildung 17: Beispielhafte Druck-Volumen-Kurve

Der mittlere Druckgradient (TVP mean) über dem Konduit errechnet sich als Integral des rechtsventrikulären Drucks minus des pulmonalarteriellen Drucks geteilt durch die Systolendauer. Der maximale Druckgradient (TVP max) errechnet sich aus der maximalen Druckdifferenz zwischen Ventrikel und Pulmonalarterie. Als Schlagvolumen (V_{stroke}) ist das Integral des pulmonalarteriellen Flusses über die gesamte Systole zu verstehen. Das Schlussvolumen (V_{close}) entspricht dem Volumen, welches während der Schließbewegung der Klappe zurück in den rechten Ventrikel fließt, das Leckagevolumen (V_{leak}) entspricht dem Volumen, welches in der Diastole, d.h. nach Klappenschluss in den rechten Ventrikel fließt. Die effektive Öffnungsfläche ist ein gemäß DIN EN ISO 5840 nach der Formel

$$EOA = \frac{q_{vRMS}}{51,6 \times \sqrt{\frac{\Delta p}{\rho}}}$$

berechneter Parameter, wobei q_{vRMS} dem Effektivwert des Vorwärtsflusses in ml/s, Δp der mittleren Druckdifferenz in mmHg und ρ der Dichte der Prüfflüssigkeit in g/cm³ entspricht.

2.8. Statistik

Die Verteilungen von effektiver Öffnungsfläche sowie maximalem und mittleren Druckgradient wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft und die Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Ihre Darstellung erfolgte mithilfe von Boxplots. Der Student's t-Test wurde verwendet, um unabhängige Gruppen auf Unterschiede zu testen. Die Bonferroni-Holm-Methode wurde bei Mehrfachtestung verwendet.

Das Schließvolumen war nach Testung mittels Shapiro-Wilk-Test innerhalb der Untergruppe PEPR nicht normalverteilt. Daher werden die Daten der gemessenen Volumina zur besseren Vergleichbarkeit als Median (25.-75. Perzentil) und visuell mittels Boxplots dargestellt. Der Mann-Whitney-U-Test wurde durchgeführt, um unabhängige Gruppen auf Unterschiede zu testen. Auch hier wurde die Bonferroni-Holm-Methode bei Mehrfachtestung verwendet. Alle Tests waren zweiseitig. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle statistischen Analysen wurden mit R: A Language Environment for Statistical Computing (Wien, Österreich) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Maximaler Druckgradient (TVP max)

Die Einzelmesswerte der Konduits sind in Tabelle 3 aufgelistet. Es sind die auf zwei Nachkommastellen gerundeten Werte des Mittelwerts \pm Standardabweichung angegeben. Der paarweise Vergleich der Konduits zeigte einen signifikant geringeren maximalen Druckgradient für PEPE und PEPR im Vergleich zu PRPR in fast allen Einstellungen. Lediglich in Einstellung 1 gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen PEPR und PRPR. Zwischen PEPE und PEPR konnte lediglich in der Einstellung 2 ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

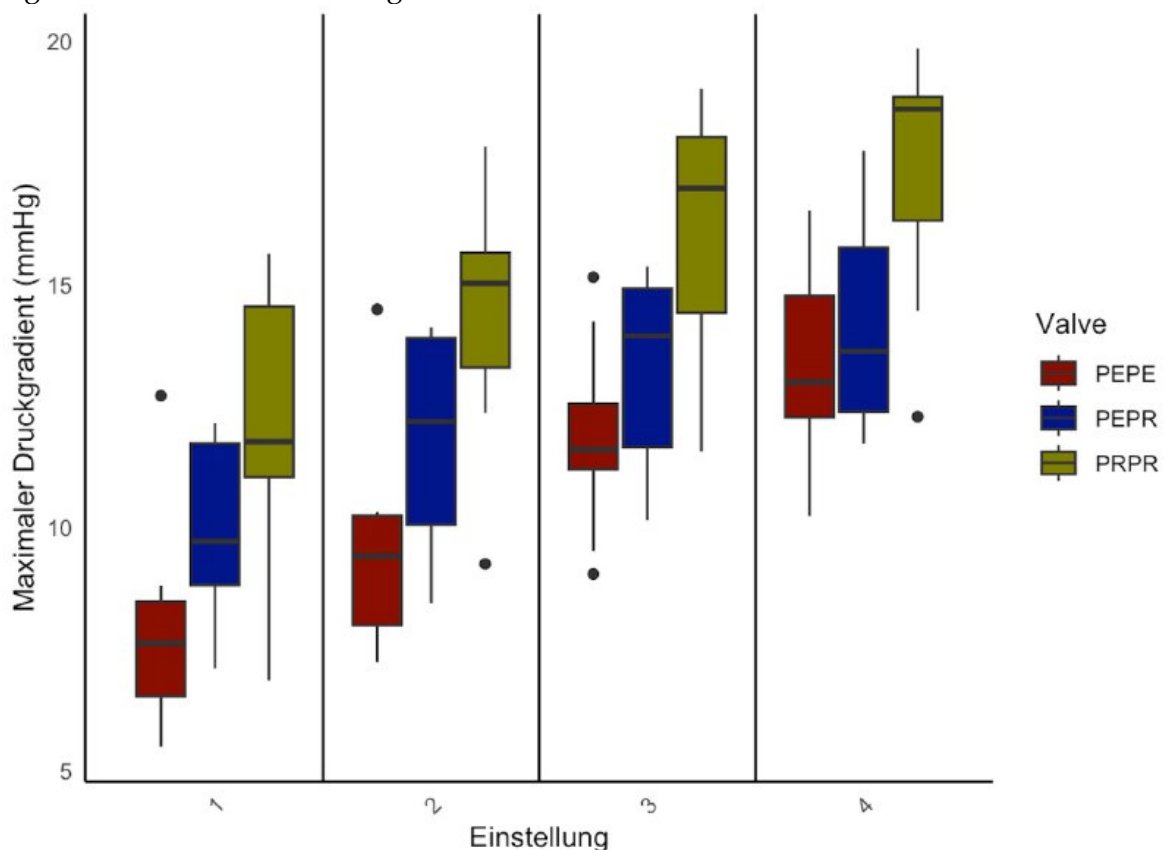


Abbildung 18: Vergleich der maximalen Druckgradienten in mmHg der 3 Studiengruppen in den verschiedenen Flusseinstellungen. Werte mit * zeigen eine signifikante Abweichung mit $p < 0,05$

Einstellung	Vollsynthetischer Konduit (PRPR)	Perikardklappen + Dacronprothese (PEPR)	Perikardklappen + Perikardkonduit (PEPE)
1	12,03 \pm 2,90 mmHg	9,99 \pm 1,78 mmHg	7,86 \pm 2,01 mmHg
2	14,42 \pm 2,45 mmHg	11,82 \pm 2,19 mmHg	9,51 \pm 2,09 mmHg
3	15,60 \pm 2,49 mmHg	13,22 \pm 1,95 mmHg	11,83 \pm 1,88 mmHg
4	17,07 \pm 2,62 mmHg	14,17 \pm 2,03 mmHg	13,34 \pm 1,87 mmHg

Tabelle 3: Maximaler Druckgradient

Einstellung 1		
	PEPE	PEPR
PEPR	0.06	
PRPR	0.001	0.06
Einstellung 2		
	PEPE	PEPR
PEPR	0.03	
PRPR	<0.001	0.02
Einstellung 3		
	PEPE	PEPR
PEPR	0.16	
PRPR	<0.001	0.007
Einstellung 4		
	PEPE	PEPR
PEPR	0.47	
PRPR	<0.001	0.002

Tabelle 4: Paarweiser Vergleich des maximalen Druckgradienten in den unterschiedlichen Einstellungen (p-Werte angepasst nach Bonferroni-Holm)

3.2. Mittlerer Druckgradient (TVP mean)

Die Einzelmesswerte der Konduits sind in Tabelle 5 aufgelistet. Es sind die auf zwei Nachkommastellen gerundeten Werte des Mittelwerts \pm Standardabweichung angegeben.

Der paarweise Vergleich der Konduits zeigte einen hochsignifikant ($p < 0.01$) geringeren mittleren Druckgradient für PEPE und PEPR im Vergleich zu PRPR in allen Einstellungen. Zwischen PEPE und PEPR konnte in keiner der Einstellungen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 6, Abbildung 19).

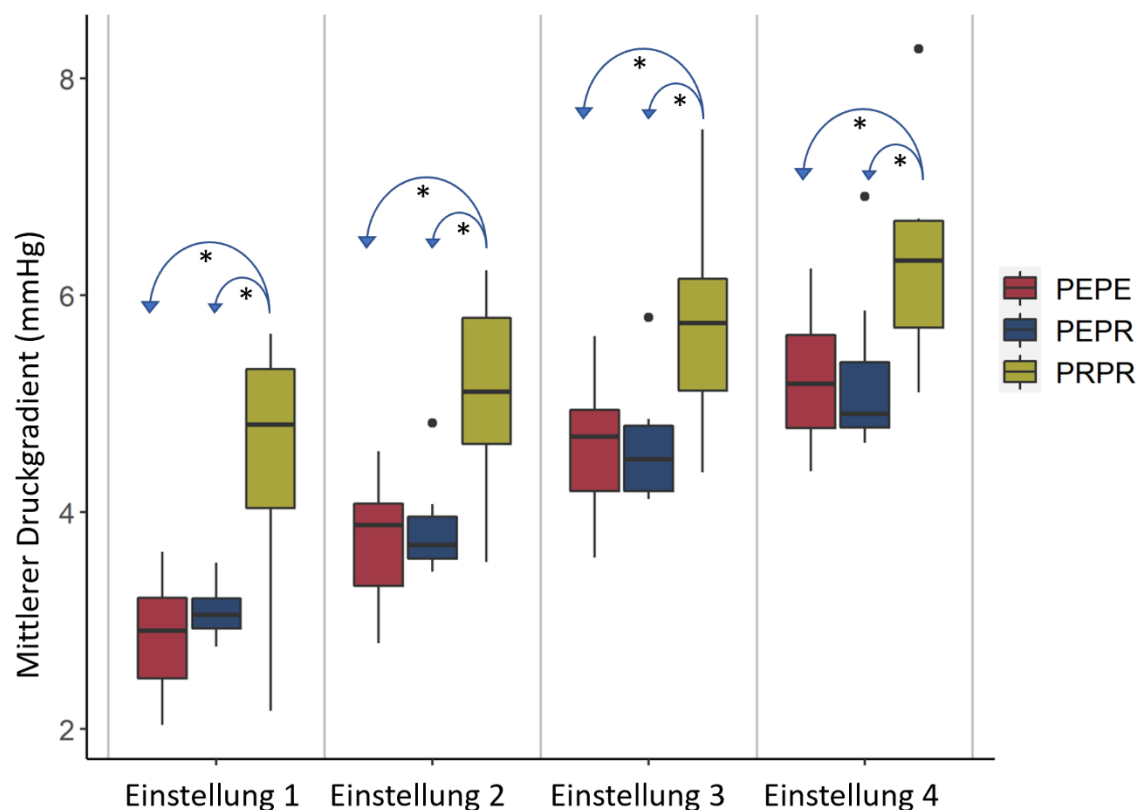


Abbildung 19: Vergleich der mittleren Druckgradienten in mmHg der 3 Studiengruppen in den verschiedenen Flusseinstellungen. Werte mit * zeigen eine signifikante Abweichung mit $p < 0,05$.

Einstellung	Vollsynthetischer Konduit (PRPR)	Perikardklappen + Dacronprothese (PEPR)	Perikardklappen + Perikardkonduit (PEPE)
1	4,50 \pm 1,10 mmHg	3,09 \pm 0,23 mmHg	2,83 \pm 0,52 mmHg
2	5,07 \pm 0,91 mmHg	3,82 \pm 0,41 mmHg	3,72 \pm 0,59 mmHg
3	5,67 \pm 0,99 mmHg	4,59 \pm 0,51 mmHg	4,62 \pm 0,61 mmHg
4	6,29 \pm 1,02 mmHg	5,20 \pm 0,71 mmHg	5,25 \pm 0,60 mmHg

Tabelle 5: Mittlerer Druckgradient

Einstellung 1		
	PEPE	PEPR
PEPR	0.44	
PRPR	<0.001	<0.001
Einstellung 2		
	PEPE	PEPR
PEPR	0.73	
PRPR	<0.001	<0.001
Einstellung 3		
	PEPE	PEPR
PEPR	0.92	
PRPR	0.002	0.002
Einstellung 4		
	PEPE	PEPR
PEPR	0.90	
PRPR	0.01	0.01

Tabelle 6: Paarweiser Vergleich des mittleren Druckgradienten in den unterschiedlichen Einstellungen (p-Werte angepasst nach Bonferroni-Holm)

3.3. Effektive Klappenöffnungsfläche (effective orifice area, EOA)

Die Einzelmesswerte der Konduits sind in Tabelle 7 aufgelistet. Es sind die auf zwei Nachkommastellen gerundeten Werte des Mittelwertes \pm Standardabweichung angegeben. Der paarweise Vergleich der Konduits zeigte eine hochsignifikant ($p < 0.01$) größere effektive Klappenöffnungsfläche für PEPE und PEPR im Vergleich zu PRPR in den Einstellungen 4, 5 und 6 sowie eine signifikant höhere effektive Öffnungsfläche in der Einstellung 7 ($p < 0,05$). In allen Einstellungen konnte zwischen PEPE und PEPR kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. (siehe Tabelle 8, Abbildung 20)

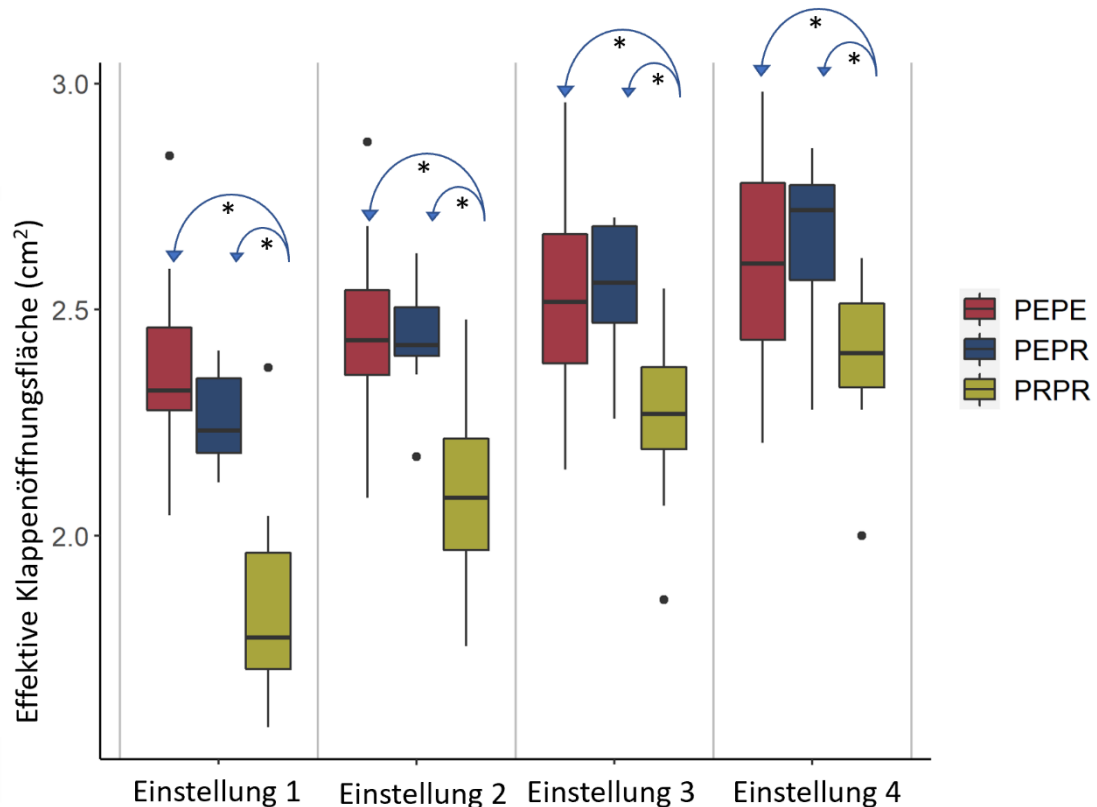


Abbildung 20: Vergleich der effektiven Klappenöffnungsfläche in cm² der 3 Studiengruppen in den verschiedenen Flusseinstellungen. Werte mit * zeigen eine signifikante Abweichung mit $p < 0,05$

Einstellung	Vollsynthetischer Konduit (PRPR)	Perikardklappen + Dacronprothese (PEPR)	Perikardklappen + Perikardkonduit (PEPE)
1	1,85 \pm 0,24 cm ²	2,26 \pm 0,10 cm ²	2,37 \pm 0,22 cm ²
2	2,09 \pm 0,21 cm ²	2,44 \pm 0,13 cm ²	2,46 \pm 0,22 cm ²
3	2,27 \pm 0,21 cm ²	2,55 \pm 0,15 cm ²	2,54 \pm 0,23 cm ²
4	2,40 \pm 0,20 cm ²	2,66 \pm 0,18 cm ²	2,61 \pm 0,24 cm ²

Tabelle 7: Effektive Klappenöffnungsfläche

Einstellung 1		
	PEPE	PEPR
PEPR	0.20	
PRPR	<0.001	<0.001
Einstellung 2		
	PEPE	PEPR
PEPR	0.80	
PRPR	<0.001	<0.001
Einstellung 3		
	PEPE	PEPR
PEPR	0.84	
PRPR	0.01	0.01
Einstellung 4		
	PEPE	PEPR
PEPR	0.55	
PRPR	0.04	0.02

Tabelle 8: Paarweiser Vergleich der effektiven Öffnungsflächen in den unterschiedlichen Einstellungen (p-Werte angepasst nach Bonferroni-Holm)

3.4. Schließvolumen

Die Einzelmesswerte der Konduits sind in Tabelle 9 aufgelistet. Es sind die auf zwei Nachkommastellen gerundeten Werte des Medians (25. - 75. Perzentile) angegeben. Die Schlussvolumina zeigten sich bei PEPE am höchsten mit einem medianen Schlussvolumen von 8.47 (7.08-11.13) bis 10.03 (7.70-15.22) ml/Schlag. Es folgte PEPR mit 6.66 (5.53-9.11) bis 7.89 (6.24-10.01) ml/Schlag. Die niedrigsten Schlussvolumina zeigte PRPR mit einem medianen Schlussvolumen von (5.97 (5.25-6.24) bis 7.46 (7.06-8.19) ml/Schlag). Der Vergleich zwischen den drei Gruppen untereinander offenbarte jedoch keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 21).

Einstellung	Vollsynthetischer Konduit (PRPR)	Perikardklappen + Dacronprothese (PEPR)	Perikardklappen + Perikardkonduit (PEPE)
1	5.97 (5.25-6.24) ml	6.66 (5.53-9.11) ml	8.47 (7.08-11.13) ml
2	6.54 (6.17-7.07) ml	6.70 (5.89-8.84) ml	9.05 (6.92-12.28) ml
3	7.07 (6.71-7.64) ml	7.48 (6.03-9.13) ml	9.65 (7.53-14.20) ml
4	7.46 (7.06-8.19) ml	7.89 (6.24-10.01) ml	10.03 (7.70-15.22) ml

Tabelle 9: Schließvolumen

	PEPE	PEPR
Einstellung 1		
PEPR	0.28	
PRPR	0.07	0.28
Einstellung 2		
PEPR	0.18	
PRPR	0.18	0.68
Einstellung 3		
PEPR	0.11	
PRPR	0.11	1.00
Einstellung 4		
PEPR	0.25	
PRPR	0.23	0.63

Tabelle 10: Paarweiser Vergleich des Schließvolumens in den unterschiedlichen Einstellungen (p-Werte angepasst nach Bonferroni-Holm)

3.5. Leckagevolumen

Die Einzelmesswerte der Konduits sind in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** aufgelistet. Es sind die auf zwei Nachkommastellen gerundeten Werte des Medians (25-75 Perzentile) angegeben. Der paarweise Vergleich der Konduits zeigte ein signifikant ($p < 0.05$) geringeres Leckagevolumen für PEPE und PEPR im Vergleich zu PRPR in allen Einstellungen. Zwischen PEPE und PEPR konnte in keiner der Einstellungen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe Tabelle 12, Abbildung 21).

Einstellung	Vollsynthetischer Konduit (PRPR)	Perikardklappen + Dacronprothese (PEPR)	Perikardklappen + Perikardkonduit (PEPE)
1	5.09 (3.72-6.62) ml	2.43 (2.08-3.22) ml	2.84 (2.34-3.09) ml
2	4.88 (3.71-6.33) ml	2.68 (2.08-3.11) ml	2.93 (2.51-3.42) ml
3	4.84 (3.71-6.3) ml	2.96 (2.31-3.29) ml	3.45 (2.85-3.66) ml
4	4.84 (3.82-6.46) ml	2.99 (2.19-3.43) ml	3.17 (2.48-3.55) ml

Tabelle 11: Leckagevolumen

Einstellung 1		
	PEPE	PEPR
PEPR	0.74	
PRPR	<0.01	<0.01
Einstellung 2		
	PEPE	PEPR
PEPR	0.53	
PRPR	0.01	0.01
Einstellung 3		
	PEPE	PEPR
PEPR	0.39	
PRPR	0.03	0.02
Einstellung 4		
	PEPE	PEPR
PEPR	0.85	
PRPR	0.02	0.02

Tabelle 12: Paarweiser Vergleich des Leckagevolumens in den unterschiedlichen Einstellungen (p-Werte angepasst nach Bonferroni-Holm)

3.6. Regurgitationsvolumen

Die Einzelmesswerte der Konduits sind in Tabelle 13 aufgelistet. Es sind die auf zwei Nachkommastellen gerundeten Werte des Medians (25. -75. Perzentile) angegeben. Die Regurgitationsvolumina zeigten sich bei PEPE am höchsten, es folgten PRPR und anschließend PEPR. Der Vergleich zwischen den drei Gruppen untereinander offenbarte jedoch keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 21). Dasselbe gilt für die Regurgitationsfraktion in %.

Einstellung	Vollsynthetischer Konduit (PRPR)	Perikardklappen + Dacronprothese (PEPR)	Perikardklappen + Perikardkonduit (PEPE)
1	10.68 (8.88-13.92) ml	9.31 (7.78-12.81) ml	11.41 (9.18-13.64) ml
2	11.05 (10.14-13.18) ml	9.49 (8.4-10.8) ml	11.84 (9.26-16.16) ml
3	11.41 (10.42-13.79) ml	10.17 (9.1-11.38) ml	13.28 (10.01-17.72) ml
4	11.47 (10.84-14.07) ml	10.81 (9.48-14.87) ml	13.63 (9.74-18.74) ml

Tabelle 13: Regurgitationsvolumina

	PEPE	PEPR
Einstellung 1		
PEPR	0.53	
PRPR	0.85	0.53
Einstellung 2		
PEPR	0.25	
PRPR	0.91	0.25
Einstellung 3		
PEPR	0.37	
PRPR	0.58	0.37
Einstellung 4		
PEPR	0.58	
PRPR	0.58	0.58

Tabelle 14: Paarweiser Vergleich des Regurgitationsvolumens in den unterschiedlichen Einstellungen (p-Werte angepasst nach Bonferroni-Holm)

Ergebnisse

Einstellung	Vollsynthetischer Konduit (PRPR)	Perikardklappen + Dacronprothese (PEPR)	Perikardklappen + Perikardkonduit (PEPE)
1	17.35 (5.07)	15.51 (5.16)	18.57 (6.86)
2	14.31 (3.37)	12.08 (3.33)	15.36 (5.57)
3	12.65 (3.27)	10.88 (3.48)	14.33 (5.21)
4	11.4 (3.13)	10.12 (3.79)	13.03 (4.88)

Tabelle 15: mittlere Regurgitationsfraktion in Prozent (Standardabweichungen in Klammern)

	PEPE	PEPR
Einstellung 1		
PEPR	0.47	
PRPR	0.85	0.47
Einstellung 2		
PEPR	0.37	
PRPR	1.00	0.23
Einstellung 3		
PEPR	0.33	
PRPR	0.63	0.33
Einstellung 4		
PEPR	0.43	
PRPR	0.63	0.47

Tabelle 16: Paarweiser Vergleich der Regurgitationsfraktion in den unterschiedlichen Einstellungen (p-Werte angepasst nach Bonferroni-Holm)

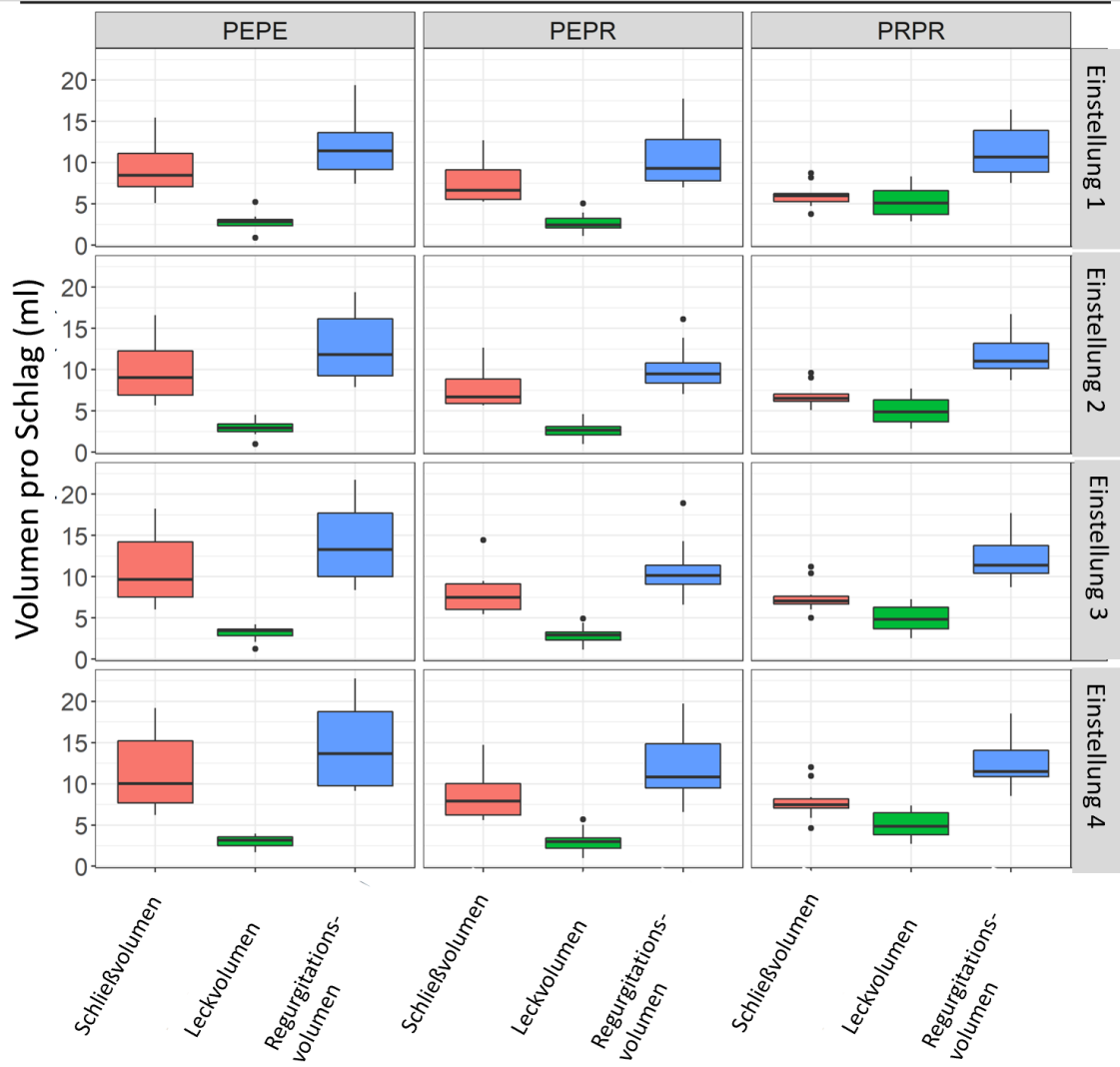


Abbildung 21: Schließ, Leck- und Regurgitationsvolumina

4. Diskussion

In dieser ex-vivo-Arbeit wurde die hydrodynamische Performanz dreier in Ozaki-Technik chirurgengefertigter klappentragender Konduits für den RVAT-Ersatz bei der Ross-OP verglichen. Dabei wurde ein Konduit aus vollständig autologem biologischem Material (Perikard), ein Konduit aus vollständig synthetischem Material (Dacron und ePTFE) und ein Konduit aus einer Kombination aus synthetischem und biologischem Material gewählt (Dacron und Perikard). Die hämodynamischen Eigenschaften der klappentragenden Konduits wurden anschließend in einem Kreislaufsimulationsgerät erprobt.

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die klappentragenden Konduits mit Perikardtaschen zeigten in Bezug auf Klappenöffnungsfläche, mittlerem Druckgradienten und Leckagevolumen eine ähnliche Leistung, das Material des Gefäßgrafts machte dabei keinen Unterschied.
2. In Bezug auf die Klappenöffnungsfläche und den mittleren Druckgradienten waren klappentragende Konduits mit Perikardtaschen denen mit ePTFE-Taschen überlegen.
3. Klappentragende Konduits mit Perikardtaschen zeigten zudem auch ein signifikant kleineres Leckagevolumen als solche mit ePTFE-Taschen, jedoch waren Schlussvolumen und Gesamtregurgitation bei allen drei Konduitarten vergleichbar.

Hintergrund

Die therapeutischen Optionen für die Behandlung der Aortenklappenstenose bei älteren Patienten haben sich in den letzten Jahren durch den Einsatz von interventionellen Prozeduren wie TAVI deutlich weiterentwickelt [1][7]. Bei jüngeren Patienten gilt der chirurgische Aortenklappenersatz mit prothetischen Klappen nach wie vor als Goldstandard [7]. Mechanische Klappen waren lange Zeit die am häufigsten verwendete Option bei Patienten unter sechzig Jahren, da sie eine hervorragende Haltbarkeit aufweisen und sich mit einer einfachen, standardisierten Technik leicht implantieren lassen, doch ist eine lebenslange Antikoagulationstherapie erforderlich [67]. Die biologischen Klappen zeigen eine erhöhte Re-Operationsrate aufgrund der rascheren degenerativen Veränderungen der Prothesen [34]. Eine Metaanalyse von Ethnel et al und Korteland et al zeigte, dass Patienten mit sowohl mechanischen als auch mit biologischen Prothesen eine deutlich reduzierte Lebenserwartung im Vergleich zur normalen Bevölkerung zeigen [21, 43].

Das Ross-Verfahren ist eine Alternative zum mechanischen Klappenersatz und bietet eine hervorragende hämodynamische Leistung und ein gutes langfristiges Überleben ohne die Notwendigkeit einer Antikoagulation [58]. Die Lebenserwartung von Ross-Patienten entspricht der einer normalen Bevölkerung [1, 81, [61]. Bei diesem Verfahren wird die erkrankte Aortenklappe durch die autologe Pulmonalklappe ersetzt. In Pulmonalposition

wird klassischerweise ein Homograft, d.h. eine Spenderklappe, eingesetzt. Die schlechte Verfügbarkeit von Homograft ist jedoch ein großer Nachteil dieses Verfahrens.[71]

In mehreren Studien wurde über die Verwendung bioprothetischer Klappen anstelle von Homografts für den RVAT-Ersatz berichtet. Die Ergebnisse waren jedoch aufgrund von Degeneration, Restriktion, schneller Verkalkung und schlechterer hämodynamischer Leistung, insbesondere bei jüngeren Patienten, unbefriedigend. [63] [72] Daher fehlt nach heutigen Erkenntnissen das ideale Klappen-Conduit für die RVAT-Rekonstruktion im Ross-Verfahren. Eine Lösung für dieses Problem könnte die Verwendung eines chirurgisch erstellten Conduits aus autologem Perikard und/oder synthetischem Material sein.

Innovative RVAT-Ersatz-Optionen

Grundsätzlich werden in der Herzchirurgie hauptsächlich drei Materialtypen zur Rekonstruktion eingesetzt. Als Gefäßersatz wird häufig Dacron oder expandiertes Polytetrafluorethylen (ePTFE) eingesetzt. Zur Klappenrekonstruktion bzw. Neokuspidalisierung werden meist Perikard - patienteneigenes oder Rinderperikard- sowie ePTFE verwendet. Nachdem das ePTFE durch die Firma W. L. Gore and Associates (Newark, DE, USA) auf den Markt gebracht wurde, wurden in den 90-er Jahren erste Versuche mit monokuspiden RVAT-Rekonstruktionen durchgeführt. Im Verlauf wurden dann bi- und trikuspidale Konduits hergestellt, wovon hier exemplarisch einige genannt werden sollen:

Koh et al implantierten seit 1985 handgefertigte trikuspidale Konduits in RVOT-Position, zunächst aus heterologem Perikard, ab 1996 dann aus ePTFE. Operiert wurden hauptsächlich Kinder bei einem mittleren Patientenalter von 8.1 ± 7.7 Jahren (range: 15 Tage-44 Jahre). Für die trikuspiden Konduits aus heterologem Perikard wurde ein Perikardstreifen der dreifachen Länge des Durchmessers genutzt, dessen Basis nach oben geklappt wird. Durch eine Annäherung der Trichotomie-Stellen an den aufliegenden Patchteil entstehen dabei drei Taschen. Für die ePTFE-Taschen wählte Koh eine semiovale Form und simulierte damit den Nodus von Arantius mittels eines kleinen röntgendichten Markers, welcher auch die anschließende radiologische Beurteilung der Herzklappenfunktion erleichtern sollte. Die Taschen wurden faltenfrei in fortlaufender Naht angenäht und es wurde eine Raffung in Kommissurnähe mit einer Matratzennaht durchgeführt, um eine Ausbuchtung im Sinne von Sinus von Valsalva zu erreichen. Die Reinterventionsfreiheit für alle Konduits zusammen lag dabei bei 93.9% bei 5 Jahren und 61.4% bei 10 Jahren. Die Freiheit von strukturellen Klappendefekten lag nach 5 Jahren bei 68.3% der Patienten vor. [73]

Ando, Takahashi et al untersuchten 139 Patienten, überwiegend Kinder, welche Konduits aus ePTFE bekamen, die in einem Dacron Graft eingenäht waren. Nach 10 Jahren waren geschätzt 88.0% der Patienten frei von Konduitexplantation sowie 10% der Konduits frei von strukturellen Klappendefekten. [74]

Miyazaki et al führten eine retrospektive klinische multizentrische Studie an 902 Patienten (überwiegend Kindern) durch, die einen ePTFE-Konduit mit gewölbten Sinus und fächerförmigen ePTFE-Klappentaschen zur RVAT-Rekonstruktion bekamen. Nach 10 Jahren benötigten diejenigen Patienten, die einen Konduit der Größe 18-24mm bekommen hatten, 95.1% keine Reintervention. Die Herstellung der Sinus erfolgte mithilfe eines kombinierten Verfahrens aus Dehnen und Erhitzen des Materials mithilfe einer Edelstahlmatrize. [75, 76]

Chang et al führten eine in-vitro Testung selbstgenähter ePTFE Konduits unterschiedlicher Größe unter Bedingungen des pulmonaren Kreislaufs durch (70 bpm, 30mmHg systolisch und 15 mmHg diastolisch). Der maximale Gradient bei einem Konduitdurchmesser von 24mm und einem mittleren Fluss von 5 l/min betrug 10.1 mmHg. Die Herstellung erfolgte durch Umstülpen eines schlauchförmigen ePTFE Konduits und Annähen dreier an den Kommissuren verbundenen halbmondförmigen Taschen, zunächst mittels 6 Fixierpunkten und anschließend mittels fortlaufender Naht. Eine Raffung an den Sinus von Valsalva wurde angestrebt, um eine Vortexbildung zu begünstigen und damit den Klappenschluss zu unterstützen, da erfahrungsgemäß der insuffiziente Klappenschluss ein Hauptproblem des Materials sei. Der Vorteil dieser Technik sind kurze Nahtstrecken, da der Konduit nicht mehr verschlossen werden muss und damit eine zeiteffiziente Herstellung. Die Autoren geben einen Zeitrahmen von 20 Minuten für die Herstellung des Konduits an. Zudem bestünden weniger Leckagemöglichkeiten. [77, 78]

Kim et al stellten eine vereinfachte Technik zur Herstellung eines ePTFE Konduits mit ePTFE-Klappentaschen vor. Hierbei wird ein schlauchförmiger Graft umgestülpt und die Zirkumferenz durch drei geteilt und markiert. Anschließend wird der Graft mit einer rechteckigen ePTFE-Membran umhüllt und mittels fortlaufender Naht am Konduitende fixiert. Dann wird die Membran an den markierten Kommissurlinien mittels fortlaufender Gore-Tex-Naht fixiert und der Konduit zurückgestülpt. Die Kommissuren werden durch Filzscheiben, sog. Spaghetti-pledgets verstärkt und der Konduit mit einem weiteren Graft winklig verbunden. Die Technik wurde an 20 Patienten, überwiegend Kindern, angewendet, jedoch liegen nur kurzfristige Daten mit einem durchschnittlichen Follow-up von 12 Monaten vor. [79]

Chang et al untersuchten die Operativergebnisse der publizierten handgemachten trikuspiden ePTFE-Klappen und kamen bei einer gepoolten Patientenanzahl von 2476 Patienten auf eine Reinterventionsrate von 9.1% nach 5 Jahren. [80]

Die Verwendung von Eigenperikard geht mit vielen Vorteilen einher. Einerseits besitzt autologes Material im Gegensatz zu Fremdmaterial eine geringere Immunogenität und Thrombogenität [81]. Zudem geht der Verzicht auf Implantation von Fremdmaterial mit einem niedrigeren Infektionsrisiko einher. Andererseits ist die Verwendung nicht an Kosten gebunden und die Verfügbarkeit kaum eingeschränkt. Es gibt nur wenige Fälle, in

denen das Eigenperikard nicht verwendet werden kann. Kontraindikationen für die Verwendung von autologem Perikard ist eine Schädigung durch Verwachsungen beispielsweise aus vorherigen Operationen, Bestrahlung oder einer Perikarditis [82]. Für diesen Fall wurde der vollständig synthetische Konduit gewählt. Sowohl Dacron als auch ePTFE sind etablierte Materialien in der Herzchirurgie und werden als Gefäßersatz bzw. zur Herstellung von Klappentaschen verwendet. Für den Fall, dass zwar Perikard für die Klappentaschen zur Verfügung steht, es jedoch nicht für die Herstellung eines Perikardschlauchs ausreicht, existiert die Variante der Dacronprothese mit eingenähten Klappentaschen.

Die Fixierung des Perikards mit Glutaraldehyd hat praktische Gründe. Frisches Perikard neigt zu Verziehung und Verdickung. Ebenso ist eine Tendenz zur aneurysmatischen Erweiterung bei frischem Perikard beschrieben worden. [83] Glutaraldehyd-fixiertes Perikard ist im Gegensatz dazu stabiler und neigt nicht zum Schrumpfen. [16, 50, 82] Durch die Fixierung erhalten die Kollagenfaserstrukturen eine parallele Anordnung und das Perikard erhält eine 4-mal stärkere Zugfestigkeit als die nativen Klappentaschen. [87] Jedoch verliert mit Glutaraldehyd fixiertes Perikard größtenteils seine Vitalität und erhält dadurch antigene Eigenschaften, was zu einer schnelleren Kalzifizierung beiträgt, auch wenn diese im Gegensatz zu Xeno-Perikard geringer ausfällt. [88] Offenbar wäre auch eine 20-minütige Behandlung mit Ethanol in der Lage, die Kalzifizierungen abzumildern. [89] Trotz der Fixierung ist jedoch eine Fibroblastenbesiedelung möglich. [90] Aufgrund der exzellenten Ergebnisse Ozakis mit fixiertem Perikard, wurden die Nachteile der Fixierung in Kauf genommen.

Ozaki-Verfahren für den RVAT-Ersatz

In dieser Arbeit wurden Alternativen zum derzeitigen Goldstandard des RVAT-Ersatzes vorgeschlagen und ex-vivo auf hämodynamische Eigenschaften getestet. In Aortenposition zeigte die Aortenklappen-Neokuspidalisierung nach Ozaki sehr gute mittelfristige Ergebnisse. [49, 51] Dies machten sich Komarov et al zunutze, die ein Prozedere entwarfen, bei dem der linksventrikuläre Ausflusstrakt durch eine Dacron-Prothese, in welche Perikardtaschen in Ozaki-Technik eingenäht worden waren, ersetzt wird. [91] Auch Raju und Kollegen beschrieben die Anwendung desselben Prozederes an einer Patientin, ebenso wie die Verwendung für den rechtsventrikulären Ausflusstrakt an 4 Patienten im Alter von 4, 6, 16 und 18 Jahren mit einem Herzfehler. [92] Es stellt sich die Frage, ob ein solches Verfahren nicht auch im rechtsventrikulären Ausflusstrakt zum Ersatz des Homografts bei der Ross-OP verwendet werden kann.

Allerdings existieren keine systematischen hämodynamischen ex-vivo-Messungen dieses Verfahrens. Daher sollte ein solches Konstrukt in-vitro am Pulsduplikator hinsichtlich der Hämodynamik untersucht werden. In einem zweiten Experiment sollte die Dacron-Prothese durch einen Perikardschlauch ausgetauscht werden, sodass der gesamte Ausflusstrakt aus Perikard bestand. Eine ähnliche bikuspidale Rekonstruktion [93] zeigte laut Autoren zufriedenstellende Langzeitergebnisse: sie erreichten bei Patienten

(überwiegend Kindern) mit Implantation eines solchen Konduits mit einem Durchmesser >16mm nach 10 Jahren eine Reinterventionsfreiheit von 100% [94].

Es gibt zwar diverse Ansätze chirurgengefertigter klappentragender Konduits für den rechtsventrikulären Ausflusstrakt, die Verwendung eines Konduits in der Technik nach Ozaki ist bis zu diesem Zeitpunkt jedoch nur einmal beschrieben. [92]

Zudem fand noch nie ein systematischer in-vitro Vergleich der Hämodynamik der unterschiedlichen Materialien statt. Insbesondere sind die Publikationsergebnisse vorheriger Arbeiten untereinander nicht vergleichbar, da sich die Bedingungen wie z.B. Konduitsdurchmesser und Herstellungstechnik unterscheiden.[78] Andererseits sind ein Teil der schon publizierten Daten zum RVAT-Ersatz in-vivo Daten, sodass die verschiedenen Materialien nicht untereinander nach hämodynamischen Gesichtspunkten verglichen werden können[73, 76, 95].

Die Wahl fiel auf die Ozaki-Technik da mittlerweile für den Klappenersatz in Aortenposition in dieser Technik Daten größerer Patientenpopulationen über 12 Jahre vorliegen. Hier lag nach 12 Jahren die Freiheit von Reoperationen bei 95.8%. [52] Zudem ähnelt das Öffnungs- und Schließverhalten der Ozaki-Klappen stark dem der nativen Klappen.[96] Ebenso ist die geometrische Öffnungsfläche im Vergleich zu konventionellen Klappen größer. Die geometrische Öffnungsfläche der häufig verwendeten biologischen Klappen beträgt meist weniger als ein Drittel der Oberfläche, die durch den äußeren Nahtring gebildet wird. [97]

Druckgradienten

Beide Versuche mit Perikardtaschen zeigen signifikant niedrigere durchschnittliche Druckgradienten im Vergleich zu den ePTFE-Taschen. Wurden die Klappentaschen aus Perikard gefertigt, machte das Material des Grafts dabei keinen signifikanten Unterschied für den Druckgradienten. Auch der maximale Druckgradient zeigt sich in allen Einstellungen vom Trend her bei den ePTFE -Taschen höher als bei den Perikardtaschen, unabhängig vom Material des Grafts. Dieser Trend ist in allen Einstellungen außer Einstellung 1 signifikant. Dies könnte durch Ausreißer und eine größere Streuung der Daten erklärt werden. Hier zeigt sich, dass Surgeon-Made Conduits deshalb stets Qualitätsschwankungen unterliegen können, die durch Variationen im Material und der Tagesform des Chirurgen bedingt sein können.

Niedrige Druckgradienten für die Conduits, deren Klappentaschen aus Perikard bestehen, waren zu erwarten, da ePTFE als Material eine höhere Steifheit aufweist als Perikard. Schon während der Versuche ließ sich durch die Kamera visuell eine geringere Öffnungsfläche beim vollsynthetischen Konduit ausmachen, was einen höheren Widerstand vermuten lässt.

Grundsätzlich ist ein Druckgradient anzustreben, der so niedrig wie möglich ist, um die Nachlast nicht zu erhöhen, da eine dauerhaft erhöhte Druckbelastung durch verschiedene Prozesse zu myokardialem Remodeling führt [98], dies ist im linksventrikulären

Hochdrucksystem ausgiebig erforscht. Zunächst entsteht als Kompensationsmechanismus eine konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie, da gemäß dem LaPlace-Gesetz eine zunehmende Wanddicke den Anstieg der Wandspannung begrenzt. [99] Dies hat eine diastolische Funktionsstörung und eine verschlechterte Durchblutung des Myokards zur Folge. [100–103] Eine linkventrikuläre Hypertrophie ist assoziiert mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität. [104] Im Laufe der Zeit kommt es durch Veränderungen in der extrazellulären Matrix und durch Zelluntergang zu einer fortschreitenden Myokardfibrose, welche ebenfalls zu einer diastolischen Dysfunktion und damit zu einer verminderten Herzfüllung führen. [105] In Aortenposition ist eine Reduktion des transvalvulären Druckgradienten mit einer Abnahme der Herzinsuffizienz um 10.4% nach 15 Jahren assoziiert. [106]

In den ACC/AHA Leitlinien gilt ein maximaler systolischer Druckgradient über der Pulmonalklappe von $<36\text{mmHg}$ noch als mild.[26] Die Empfehlungen basieren auf durch Katheterisierung gemessenen Werten. Da die direkte Druckmessung durch Katheterisierung einer in-vitro Messung wie am Pulsduplikator vom Prinzip her ähnlich ist, können wir davon ausgehen, dass die maximalen Druckgradienten aller drei Klappen die Werte einer milden Pulmonalklappenstenose deutlich unterschreiten. Bei einem Herzminutenvolumen von etwa $5,3\text{l/min}$ (Einstellung 5) erbrachte selbst der vollsynthetische Konduit, der im Vergleich am schlechtesten abschnitt, maximale Druckgradienten um die $14,42 \pm 2,45\text{ mmHg}$ und liegt damit immer noch im Normbereich. Insbesondere bei höheren Herzminutenvolumina z.B. im Rahmen eines Vorhofseptumdefekts werden Druckgradienten von bis zu 25mmHg als physiologisch angesehen.[24] Da die selbstgenähten Konduits nicht wie biologische Klappen einen breiten Nahring aufweisen, ist nicht von einer Erhöhung des Widerstandes durch Einbau in einen engeren RVAT auszugehen. Die Verwendung einer gestenteten, biologischen Standardklappe in der Aortenposition weist höhere Gradienten auf. Sadat et. al. beschrieb die hämodynamischen Parameter der verschiedenen im Alltag verwendeten Bio-Klappen. Hier unterscheiden sich die Klappentypen trotz denen als gleich angegebenen Prothesendurchmesser deutlich untereinander.[97] Diese Ergebnisse können die eingeschränkte Haltbarkeit der Bio-Klappen erklären. Dem entgegen zeigt die neokuspalisierte Aortenklappe nach Ozaki in der Arbeit von Saisho et al. [107] ein ähnliches hämodynamischen Muster wie bei der nativen Klappe, welches den gängigen Standard-Prothesen überlegen ist. Zudem zeigten die Ozaki-Klappe und die native Aortenklappe ein ähnliches Flussverhalten bei erhöhten Flüssen durch die Klappe, welches sich deutlich von dem der Klappenprothesen unterschied. Weiterhin unterschieden sich Öffnungs- und Schließverhalten der Klappentaschen bei nativen und Ozaki-Klappen zu dem der Standard-Prothesen: sie zeigten eine schnelle Öffnung, eine früh einsetzende, konstante Schließbewegung und eine schnelle letzte Verschlussphase. [96] Obwohl die Daten der Arbeit für die Klappenersätze im Aortenposition untersucht sind, könnten ähnliche Resultate in pulmonaler Position erwartet werden. An dieser Stelle sind weitere

experimentelle Arbeiten zum Vergleich der Bio-Klappen-Prothesen, Konduits in Ozaki-Technik und der nativen Klappe im Pulmonalposition notwendig.

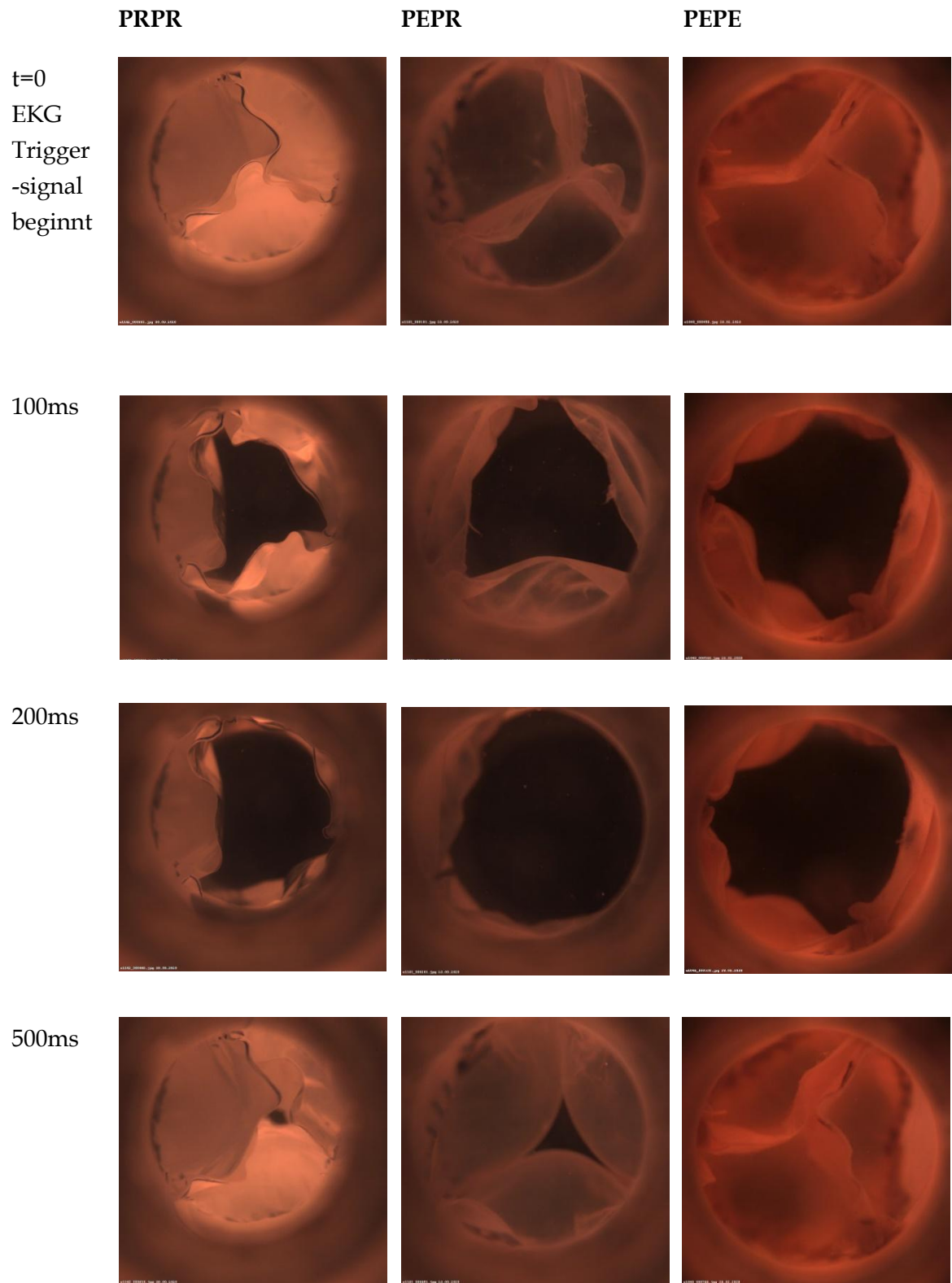
Leckage- und Regurgitationsvolumina

Beide Versuche mit Perikardklappen zeigen signifikant niedrigere Leckagevolumina im Vergleich zu den ePTFE Klappen. Im Pulsduplikator zeigte der Konduit mit ePTFE-Klappentaschen eine deutlich steiferes Bewegungsprofil. Teilweise wiesen einzelne Taschen insbesondere bei kleinen Schlagvolumina fast keine Bewegung auf. Im Handling erwies sich das ePTFE als recht empfindlich. Ein starkes Anpacken mit der Pinzette hinterließ dauerhafte Impressionsspuren im Material. Auch das Knicken des ePTFEs hinterließ einen dauerhaften Falz. Die Koaptationslinie zwischen den drei Klappentaschen zeigt sich beim ePTFE-Konduit im Gegensatz zu den Konduits mit Perikardtaschen nicht als Bogen, sondern als ein welliges Dreieck, das auch bei der Öffnung seine Form kaum verändert.

Das Perikard hingegen erwies sich als sehr flexibel im Umgang und mit einer großen Koaptationsfläche.

Optisch zeigte sich im Pulsduplikator ein rasches Öffnen und schnelles Schließen der Konduits mit Perikardklappen. Dieses beobachtete schnelle Schließen könnte einer der Gründe für die niedrigeren Leckvolumina der Konduits mit Perikardtaschen sein.

Diskussion



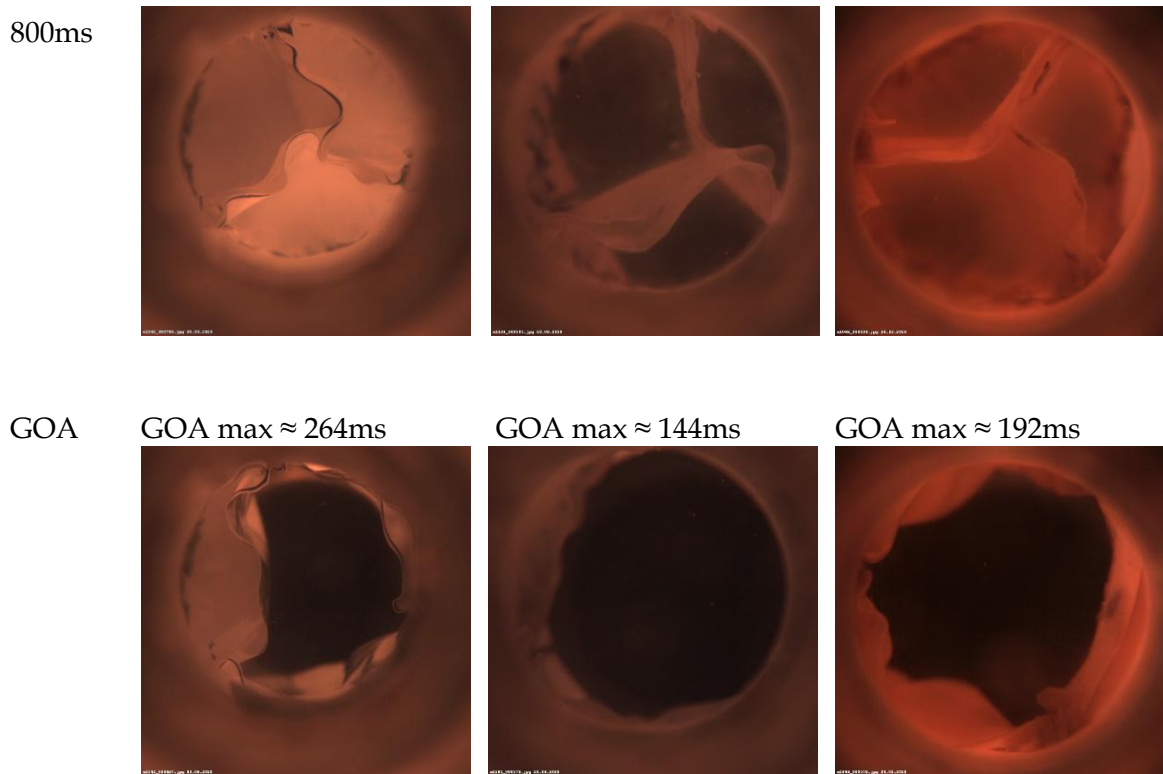


Abbildung 22: Öffnungs- und Schließverhalten der drei Gruppen

Die Arbeitsgruppe um B. Fujita und H. Saisho konnte zeigen, dass Aortenklappen in Ozaki-Technik der nativen Aortenklappe in ihrem Öffnungs- und Schließverhalten sehr ähnlich sind - im Gegensatz zu anderen biologischen oder gar mechanischen Aortenklappen. Sie zeigen eine frühe Öffnung und einen frühzeitigen Schluss, der sogar schon in der Auswurfphase beginnt. [96]

Möglicherweise ist die durch Ozaki entwickelte Form der Klappentaschen nicht die ideale, wenn die Taschen aus ePTFE gefertigt werden. Die Ozaki-Technik ist auf eine nachträgliche Dilatation des Aortenannulus ausgelegt, sodass im Falle einer Durchmesserergrößerung genug Klappentaschenmaterial für eine suffiziente Kooptation bleibt. Selbst wenn hier bei der Wahl der Klappentaschengröße schon etwa eine Größe kleiner gewählt wurde, als die Größe des Konduits, (Konduitgröße 26mm minus etwa 2mm Nahtring, Taschengröße 25) scheinen die ePTFE-Taschen sich nicht optimal entfalten zu können. Auch die Raffung am Nadir bringt eine zusätzliche Steifheit, welche für eine ePTFE-Klappe nicht ideal ist.

Obwohl die Dacronprothese im Gegensatz zum Perikardschlauch nachgeahmte Sinus von Valsalva, welche für einen besseren Klappenschluss sorgen sollen, aufwies, zeigte sich zwischen den beiden Gruppen mit Perikardtaschen kein signifikanter Unterschied im Leckagevolumen. Optisch zeigte sich beim Perikardconduit aufgrund der Dehnbarkeit des Materials während des diastolischen Rückflusses ein Aufbauschen der „Sinus“ oberhalb der Naht, was einen ähnlichen Effekt wie die vorgefertigten Sinus gehabt haben könnte.

Aus hämodynamischen Gesichtspunkten ist eine minimales Regurgitationsvolumen, d.h. Schluss- und Leckagevolumen erwünscht, da diese Volumina nicht vorwärts strömen und damit einen Energieverlust darstellen. Ein höheres Leckagevolumen führt zu diastolischem Rückfluss und kann je nach Ausmaß eine exzentrische Hypertrophie des Myokards bedingen. Uebing et al. zeigten beispielsweise nach Fallot-Korrektur einen linearen Zusammenhang zwischen pulmonarer Regurgitationsfraktion und rechtsventrikulärem enddiastolischen Durchmesser. [108] Umgekehrt führt eine Reduktion der pulmonaren Regurgitation, z.B. durch Implantation selbstexpandierender perkutaner Klappen für die Pulmonalposition in Patienten mit schwerer Pulmonalklappeninsuffizienz, zu einer Abnahme des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex. [109] Bei allen drei Konduitararten liegt das Leckagevolumen jedoch noch im Rahmen. Zwar gibt es (aufgrund der geringen klinischen Relevanz) keine definierten Grading-Kriterien für das Regurgitationsvolumen bei der pulmonalen Insuffizienz, bei einer Aortenklappeninsuffizienz werden Regurgitationsvolumina von <30ml als mild eingestuft. [110]

In der ISO- Norm 5840-2:2015 für chirurgisch implantierbare Klappen (Angaben existieren nur für die aortale Implantation) wird ab einem Klappendurchmesser von 25mm ein Gesamt-Regurgitationsanteil von höchstens 15% des Vorwärtsflussvolumens gefordert. Das Gesamtregurgitationsvolumen wird berechnet aus der Summe von Leckagevolumen und Klappenschlussvolumen. Es ist eine Abnahme des Regurgitationsvolumen mit steigendem Schlagvolumen zu beobachten. In der Einstellung mit dem geringsten Schlagvolumen (Einstellung 1) überschreiten alle drei Konduittypen mit ihren mittleren Regurgitationsfraktionen den für implantierbare Aortenklappen geforderten Wert von 15%, in der Einstellung 2 tut dies nur noch PEPE. Die Überschreitung der Norm muss jedoch diskutiert werden, da unsere Messung bei einem erhöhten diastolischen Druck (von etwa 30 mmHg) stattgefunden hat, sodass dieses Phänomen hier verstärkt wird. Es ist also zu vermuten, dass der Regurgitationsanteil unter physiologischen pulmonalen Bedingungen den geforderten Wert unterschreitet. Pragt et al. testeten eine biologische Klappe unter unterschiedlichen Druckbedingungen, d.h. pulmonale Hypotonesion, Normotension und Hypertension, sowie unter aortalen Bedingungen, und fanden heraus, dass, obwohl der Klappenschluss unter Bedingungen der pulmonalen Normotension und Hypotension unvollständig war, die Regurgitationsfraktion mit abnehmendem Druck sinkt. [111]

Grundsätzlich sind Regurgitationsvolumina für das Herz energetisch ungünstig, da sie einen Rückwärtsfluss des Blutes und damit einen Energieverlust darstellen. Die Ozaki-Klappe hat jedoch die Besonderheit, dass sie, da sie auf eine nachträgliche Dilatation des Annulus ausgerichtet ist, im Vergleich zur nativen Klappentasche größere Klappentaschen besitzt. Daher ist auch das benötigte Volumen, um die Klappe mit Blut zu füllen und damit zu schließen, größer. Zudem fließt ein Teil des gemessenen Regurgitationsvolumens gar nicht zurück in den Ventrikel, sondern füllt die Klappentaschen und bleibt somit

supraaortal. Da es aber das im Ventrikel vorhandene Volumen kurzzeitig komprimiert, wird dies als Rückwärtsfluss vom Sensor erfasst und als Regurgitationsvolumen mitgemessen.

Ein anderer Aspekt ist, dass der Regurgitationsanteil auch innerhalb der Versuchsreihen sehr variabel zu sein scheint, was zeigt, dass trotz standardisierter Herstellungstechnik der humane Faktor bei einem chirurgengefertigten Conduit eine bedeutende Rolle spielt.

Die Messung nativer Schweinepulmonalklappen im selbem Pulsduplikator zeigte übrigens in allen Einstellungen eine höhere Regurgitationsfraktion. [112] Die Vergleichbarkeit ist bei kleinerer Ringgröße der nativen Klappen eingeschränkt, zeigt aber, dass die Regurgitationsfraktion physiologischerweise höher als die in der Klappentestung geforderten 15% liegt. Echokardiographisch wird eine pulmonale Regurgitationsfraktion von <20% meist als mild eingestuft, erst Werte von >40% werden als schwer eingesehen, sodass unsere Konduits durchschnittlich bei kleineren Schlagvolumina eine milde pulmonale Regurgitation unterschreiten. [113]

Effektive Öffnungsfläche

Beide Versuche mit Perikardklappen zeigen signifikant höhere effektive Öffnungsflächen im Vergleich zu den ePTFE Klappen. Wie schon oben beschrieben, liegt dies einerseits am schnelleren Öffnungsverhalten der Perikardtaschen und andererseits an der höheren Steifheit des ePTFEs. Aus hämodynamischen Gesichtspunkten ist eine maximale effektive Öffnungsfläche erwünscht, da hierdurch der Gradient abfällt und somit der Stress auf die Klappentaschen vermindert wird.

Die physiologische Klappenöffnungsfläche bei der Pulmonalklappe beträgt 2,3-3,5 cm². Die Pulmonalklappenstenose gilt bis zu einem systolischen Druckgradienten von 25mmHg und bei einer Klappenöffnungsfläche von noch 1,0-2,0 cm²/m² (was bei einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,7 m² somit 1,7-3,4cm² entspricht) als trivial. [114]

Auch die ISO-Norm für chirurgisch implantierbare Klappen 5840-2:2015 gibt keine explizite Anforderung an die Öffnungsfläche einer Klappe in Pulmonalposition an. Die biologischen Klappen auf dem Markt sind nicht spezifisch für die Implantation in Pulmonalposition hergestellt worden, sondern für die Implantation in Aortenposition getestet. Unter aortalen Bedingungen muss bei einem Klappendurchmesser von 27mm die Öffnungsfläche mindestens 1,7 cm² betragen, was von allen drei der in dieser Arbeit getesteten Klappentypen schon bei niedrigerem Druck problemlos überschritten wird.

Eine reduzierte Klappenöffnungsfläche führt zu einer erhöhten Druckbelastung für den Ventrikel. Beispielsweise ist nach Aortenklappenersatz bekannt, dass eine zu geringe Klappenöffnungsfläche bezogen auf die Körperoberfläche des Patienten, ein sogenanntes Prosthesis-Patient-Mismatch, mit einer erhöhten Langzeit-Gesamtmortalität verbunden war. Davon betroffen sind insbesondere jüngere Patienten, Frauen und Patienten mit präoperativer linksventrikulärer Dysfunktion. [115]

In Ozaki-Technik gefertigten Klappen gehen im Vergleich zu industriellen Klappenprothesen mit großen Vorteilen bezüglich der Klappentaschenbewegung und der Öffnungsfläche einher. Dies wurde von Sadat et al ex vivo für Aortenklappen im Rahmen von hydrodynamischen Testungen untersucht. Hierbei wurden native Schweineaortenklappen mit nach Ozaki neokuspidalisierten Schweineaortenklappen, Perimount Magna Ease, Trifecta und St. Jude Medical Masters der deklarierten Größe 21mm bezüglich Öffnungsfläche und mittlerem Gradient im Pulsduplikator verglichen. Dabei zeigte die nach Ozaki neokuspidalisierte Klappe eine ähnliche effektive Öffnungsfläche wie die native Aortenklappe, diese war dabei signifikant höher als die untersuchten Klappenprothesen. Erstere zeigten eine ähnliche Zunahme der Öffnungsfläche mit zunehmendem Fluss, während diese bei den Klappenprothesen deutlich geringer ausfiel. Auch das Bewegungsverhalten der Klappentaschen zeigte sich bei der neokuspidalisierten Klappe ähnlich zur nativen Klappe und war dabei deutlich unterscheidbar von den Klappenprothesen. Letztere öffnen später und haben ein abrupteres Schließverhalten als die native Klappe und die neokuspidalisierte Klappe. [107]

Limitationen des Versuchsaufbaus

Limitierend muss festgestellt werden, dass die Ergebnisse in vitro entstanden sind und nicht vollständig auf den menschlichen Kreislauf übertragen werden können, da die Prüfbedingungen nur sehr bedingt den realen Bedingungen im Pulmonalkreislauf entsprechen. Erstens fand die Testung bei einem, im Gegensatz zum im Pulmonalkreislauf bestehenden, erhöhten Druck statt. So betrug der Druck im Pulsduplikator 75mmHg systolisch zu 30mmHg diastolisch, während dieser im Pulmonalkreislauf deutlich geringer, bei etwa 25mmHg zu 10mmHg ist. [23] Dieser Druck ließ sich technisch bedingt nicht reduzieren und entspricht einem Stadium der pulmonalen Hypertonie. Ein höherer Druck kann bei einem dehnungsflexiblen Konduit zu einer Erweiterung des Durchmessers und damit zu einer erhöhten Öffnungsfläche führen. Der Konduit aus Perikard ist dehnbarer als der Dacronkonduit, sodass die Wirkung dieses systematischen Fehlers hier möglicherweise eine stärkere war. Wie schon oben erwähnt, zeigten Pragt et al dass ein physiologischer pulmonaler Systemdruck im Vergleich zu einer pulmonalen Hypertonie zu einer niedrigeren Regurgitationsfraktion führt. [111]

Zudem war die Testflüssigkeit kein Blut, sondern isotone NaCl Lösung. Blut ist jedoch eine Nicht-Newtonsche Flüssigkeit mit einem veränderten Fließverhalten aufgrund der korpuskulären Bestandteile und einer höheren Viskosität. Eine höhere Viskosität hätte zwar eine kleinere Leckage zur Folge, dafür aber höhere Druckgradienten über der Klappe. Um eine höhere Viskosität zu erreichen, wäre die Mischung einer isotonen Lösung mithilfe von Glycerin eine Möglichkeit, was jedoch den Pulsduplikator durch schmierige Rückstände verunreinigen sowie das Widerstandselement verstopfen würde.

Des Weiteren ahmt der Pulsduplikator aufgrund der starren Fixierung der Klappe nur entfernt einem natürlichen Herzzyklus nach. Somit ist durch diese beiden systematischen

Fehler kein direkter Vergleich mit in vivo gewonnen Daten möglich, es ist jedoch durchaus möglich die 3 unterschiedlichen Materialkonstellationen untereinander zu vergleichen.

Es muss weiterhin angemerkt werden, dass nur ein Konduit-Durchmesser in der Messung repräsentiert ist. Niedrigere Durchmesser ziehen einen höheren Widerstand nach sich und könnten einen relevanten Unterschied gerade bei kleineren Klappen darstellen.

Zudem ist die Langzeitbelastbarkeit noch völlig unklar. Ein begonnener Versuch zur Langzeithaltbarkeit in einem Langzeittestgerät musste nach umgerechnet 1.5 Klappenjahren beendet werden, da die Klappen aufgrund unsteriler Bedingungen bakteriell degeneriert waren. Hier müsste für die Zukunft ein Langzeittest-Pulsduplikator (Biotester) entwickelt werden, der unter sterilen Bedingungen und idealerweise mit einer dem menschlichen Blut ähnlichen visköseren Testflüssigkeit wie z.B. Glycerin funktionieren kann.

Schlussfolgerung und Ausblick

Aus vorliegender experimenteller Arbeit lässt sich ableiten, dass manuell hergestellte klappentragende Konduits zur Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes im Vergleich mit Perikardtaschen unabhängig vom Material des Konduits ein vergleichbares hydrodynamisches Verhalten zeigen. RVAT-Konduits mit ePTFE-Taschen erreichten im Vergleich zu den Konduits, die mit Perikardtaschen hergestellt wurden, eine signifikant niedrigere effektive Öffnungsfläche und einen höheren mittleren Druckgradient. Darüber hinaus war auch das Leckagevolumen im Vergleich signifikant höher.

Die in vitro erhobenen Ergebnisse deuten also darauf hin, dass klappentragende Konduits mit Perikardtaschen, die in Ozaki-Technik hergestellt worden sind, im Vergleich zu solchen mit ePTFE-Taschen bessere kurzfristige hämodynamische Ergebnisse erzielen können. Solche klappentragende Konduits könnten prospektiv aus hämodynamischer Sicht eine praktikable Alternative zu Homografts darstellen, die keiner Wartezeit bedürfen.

Es sind jedoch in jedem Fall weitere in-vitro Langzeittests (z.B. im Biotester) sowie in-vivo Studien erforderlich, zudem muss die Technik der Konduitherstellung perfektioniert, standardisiert und ggf. zertifiziert werden. Eine Art der Verbesserung im Herstellungsprozess ließe sich beispielsweise dadurch erreichen, dass die Prothese, statt aufgeschnitten, nur umgestülpt würde, da so der Nahtrand entfallen würde. Zudem könnte so möglicherweise die Kooptation optimiert werden. Dies bedarf jedoch weiterer Testung. In der klinischen Situation wäre es vorstellbar, im Rahmen der Ross-Operation ein zweites, geschultes Team einzusetzen, welches nach der Perikardentnahme mit der Herstellung des Konduits beginnen könnte, um die Operationszeit zu verkürzen. Unsere Versuchsreihe hat gezeigt, dass es aus hydrodynamischen Gesichtspunkten möglich wäre, bei unzureichender Perikardmenge für einen Konduit, nur die Klappentaschen aus Perikard herzustellen und als Konduit eine Dacronprothese zu verwenden. Vor der Anwendung im Menschen müssen die Anforderungen der Medizinprodukteverordnung erfüllt werden.

5. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit: Erkrankungen der Aortenklappe können in den überwiegenden Fällen nur durch Ersatz der erkrankten Aortenklappe therapiert werden. Für jüngere Patienten ist die Ross-OP dabei eine hervorragende Behandlungsoption. Bei der Ross-OP wird die erkrankte Aortenklappe durch die patienteneigene Pulmonalklappe ersetzt, als Ersatz für den rechtsventrikulären Ausflusstrakt wird ein Homograft eingesetzt. Die Anwendung der Ross-OP ist jedoch insbesondere durch die Verfügbarkeit von Homografts limitiert. In dieser Arbeit werden drei unterschiedliche Konduits als Ersatz für den rechtsventrikulären Ausflusstrakt, welche aus Perikard und/oder synthetischem Material bestehen, nach hämodynamischen Gesichtspunkten erprobt.

Methodik: Drei klappentragende Konduits aus in der Herzchirurgie etablierten Materialien (Gruppe „PEPE“: Perikardklappen und Perikardkonduit; Gruppe „PEPR“: Perikardklappen und Konduit aus Dacron; Gruppe „PRPR“: Klappen aus expandiertem Polytetrafluorethylen (ePTFE) sowie Konduit aus Dacron) wurden nach der Ozaki-Methode hergestellt. Anschließend wurden sie in einen Kreislaufsimulator eingespannt und nach hydrodynamischen Gesichtspunkten verglichen. Dabei wurden die effektive Öffnungsfläche, der mittlere Druckgradient sowie das Leckagevolumen in vitro erfasst.

Ergebnisse: Der hydrodynamische Vergleich im Klappentester ergab signifikant niedrigere mittlere Druckgradienten und Leckagevolumina sowie eine signifikant höhere effektive Öffnungsfläche der Gruppen PEPE und PEPR gegenüber der Gruppe PRPR. Zwischen der Gruppe PEPE und PEPR ergaben sich für alle drei Messparameter keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung: Die Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts mit Perikardklappen zeigte bessere in vitro hydrodynamische Ergebnisse als die Rekonstruktion mit ePTFE -Klappen, unabhängig vom gewählten Material des Konduits (Perikard vs. Dacron). In Zukunft könnten sich solche Konduits als praktikable Alternative zu Homografts in der Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts in Rahmen der Ross-OP zur Behandlung von Aortenklappenerkrankungen bei jüngeren Patienten erweisen. Dies bedarf weiterer prä- und klinischer Forschung.

Limitationen: Die Interpretation der erhobenen experimentellen Daten und deren Transfer in die klinische Anwendung unterliegen bestimmten Limitationen. Die Wichtigste ist dabei, dass für die klinische Anwendung der in unseren Versuchsreihen getesteten RVOT Conduits die Langzeithaltbarkeit und-performance (Thrombogenität, Öffnungsverhalten unter mgl. pathologischen hämodynamischen Bedingungen) in vivo getestet werden muss. Hierüber kann aktuell noch keine Aussage getroffen werden und sollte Gegenstand weiterer experimenteller Untersuchungen, z.B. im Großtier-Modell sein.

6. Literatur

- [1] Möllmann H, Frerker C, Ensminger S, Harringer W (2020) Herzklapperkrankungen. In: Andresen D, Westweber M (Hrsg) Deutscher Herzbericht 2019. Deutsche Herzstiftung e.V.: Frankfurt am Main, 75–87
- [2] Iung B (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 24:1231–1243
- [3] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M (2006) Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 368:1005–1011
- [4] Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mügge A, Schäfers HJ, Flachskampf FA (2006) Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clinical Research in Cardiology* 95:620–641
- [5] Ross J, Braunwald E (1968) Aortic Stenosis. *Circulation* 38:61–67
- [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, et al. (2017) 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 38:2739–2791
- [7] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, et al. (2022) 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 43:561–632
- [8] Ancona R, Pinto SC (2020) Epidemiology of aortic valve stenosis (AS) and of aortic valve incompetence (AI): is the prevalence of AS/AI similar in different parts of the world? (Zugriff vom 16.11.2021). <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-18/epidemiology-of-aortic-valve-stenosis-as-and-of-aortic-valve-incompetence-ai>
- [9] Hoffman JIE, Kaplan S (2002) The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 39:1890–1900
- [10] Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH (2018) Organe des Kreislaufsystems und ihre Leitungsbahnen. PROMETHEUS Innere Organe. Georg Thieme Verlag: Stuttgart
- [11] Stanger O (2020) Ausgewählte Aspekte: Aortenklappe und Aortenwurzel. *Kompodium der modernen Herzchirurgie beim Erwachsenen*. Springer Vienna: Vienna, 95–112
- [12] Fughelli P, Stella A, Sterpetti A V. (2019) Antonio Maria Valsalva (1666–1723). *Circ Res* 124:1704–1706
- [13] Sahasakul Y, Edwards WD, Naessens JM, Tajik AJ (1988) Age-related changes in aortic and mitral valve thickness: Implications for two-dimensional echocardiography based on an autopsy study of 200 normal human hearts. *Am J Cardiol* 62:424–430

- [14] Rutkovskiy A, Malashicheva A, Sullivan G, Bogdanova M, Kostareva A, Stenslkken KO, Fiane A, Vaage J (2017) Valve interstitial cells: The key to understanding the pathophysiology of heart valve calcification. *J Am Heart Assoc* 6
- [15] Daut J (2019) Herzmechanik. In: Brandes R, Schmidt R, Lang F (Hrsg) *Physiologie des Menschen*. Springer-Lehrbuch. Berlin, Heidelberg, Springer 165–186
- [16] Lansac E, Lim H-S, Shomura Y, Lim KH, Rice NT, Centa I Di, Youssefi P, Goetz W, Duran CMG (2019) Aortic valve opening and closure: the clover dynamics. *Ann Cardiothorac Surg* 8:35161–35361
- [17] Ranga A, Bouchot O, Mongrain R, Ugolini P, Cartier R (2006) Computational simulations of the aortic valve validated by imaging data: evaluation of valve-sparing techniques☆. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 5:373–378
- [18] Sperandio M, Schubert R, Brandes R (2019) Spezielle Kreislaufabschnitte, 273–281
- [19] Dweck MR, Boon NA, Newby DE (2012) Calcific Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 60:1854–1863
- [20] Zheng KH, Tzolos E, Dweck MR (2020) Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiol Clin*. W.B. Saunders
- [21] Flesch M (2011) Erworbene Herzklappenfehler. In: Erdmann E (Hrsg) *Klinische Kardiologie*. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 425–451
- [22] Piper W (2013) Innere Medizin. Springer-Lehrbuch. (W. Piper, Hrsg.). Berlin, Heidelberg, Springer
- [23] Steffel J, Luescher T (2011) Herz-Kreislauf. Springer-Lehrbuch. Berlin, Heidelberg, Springer
- [24] Lapp H, Krakau I (Hrsg) (2014) 12.3 Druckgradienten. *Das Herzkatheterbuch*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 4., vollst
- [25] Grimard BH, Safford RE, Burns EL (2016) Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 93:371–8
- [26] Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F, Otto CM (2017) Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 18:254–275
- [27] Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F, Otto CM (2017) Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 18:254–275
- [28] Fedak PWM, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J (2002) Clinical and Pathophysiological Implications of a Bicuspid Aortic Valve. *Circulation* 106:900–904
- [29] Piper W (2007) Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems. *Innere Medizin*, 1–184
- [30] Sievers H-H, Misfeld M (2006) Erworbene Vitien der Aortenklappe. In: Ziemer, G.; Haverich A: (Hrsg) *Herzchirurgie-Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*. Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, 3. Aufl. 601–630

- [31] Klappentypen und operative Techniken des Klappenersatzes (2007) Praxis der Echokardiographie
- [32] Sievers H-H, Misfeld M (2010) Erworbene Vitien der Aortenklappe. In: Ziemer, G.; Haverich A: (Hrsg) Herzchirurgie. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 3. Aufl. 601–634
- [33] Moritz A, Steinseifer U, Kobinia G, Neuwirth-Riedl K, Wolters H, Reul H, Wolner E (1992) Closing sounds and related complaints after heart valve replacement with St Jude Medical, Duromedics Edwards, Bjork-Shiley Monostrut, and Carbomedics prostheses. *Heart* 67:460–465
- [34] Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, Franco-Cereceda A, Sartipy U (2016) Aortic valve replacement with mechanical vs. biological prostheses in patients aged 50–69 years. *Eur Heart J* 37:2658–2667
- [35] Jung B, Sjögren J (2018) Prosthetic valves. In: Baumgartner H (Hrsg) ESC CardioMed. Oxford University Press, 1689–1700
- [36] Kueri S, Kari FA, Fuentes RA, Sievers H-H, Beyersdorf F, Bothe W (2019) The Use of Biological Heart Valves: Types of Prosthesis, Durability and Complications. *Dtsch Arztebl Int* 116:423–430
- [37] McClure RS, Narayanasamy N, Wiegerinck E, Lipsitz S, Maloney A, Byrne JG, Aranki SF, Couper GS, Cohn LH (2010) Late Outcomes for Aortic Valve Replacement With the Carpentier-Edwards Pericardial Bioprosthesis: Up to 17-Year Follow-Up in 1,000 Patients. *Ann Thorac Surg* 89:1410–1416
- [38] Chan V, Jamieson WRE, Germann E, Chan F, Miyagishima RT, Burr LH, Janusz MT, Ling H, Fradet GJ (2006) Performance of bioprostheses and mechanical prostheses assessed by composites of valve-related complications to 15 years after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131:1267–1273
- [39] Little SH, Oh JK, Gillam L, Sengupta PP, Orsinelli DA, Cavalcante JL, Chang JD, Adams DH, Zorn GL, Pollak AW, Abdelmoneim SS, Reardon MJ, et al. (2016) Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement Versus Surgical Valve Replacement in Patients at High Risk for Surgery. *Circ Cardiovasc Interv* 9
- [40] Götz W, Mendler N, Lange R (2009) Homograft Bank in der Herzchirurgie. In: Wintermantel E, Ha S-W (Hrsg) Medizintechnik. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1467–1478
- [41] Gerosa G, Ross DN, Brucke PE, Dziatkowiak A, Mohammad S, Norman D, Davies J, Sbarbati A, Casarotto D (1994) Aortic valve replacement with pulmonary homografts. Early experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:424–36; discussion 436–7
- [42] Eriksson MJ, Källner G, Rosfors S, Ivert T, Brodin L-Å (1998) Hemodynamic performance of cryopreserved aortic homograft valves during midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol* 32:1002–1008
- [43] Melina G, De Robertis F, Gaer JA, Angeloni E, El-Hamamsy I, Bahrami T, Pepper JR, Takkenberg JJM, Yacoub MH (2019) Long-term survival after xenograft versus

- homograft aortic root replacement: Results from a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 161:57–65
- [44] Haverich A, Wilhelmi M (2010) Kardiovaskuläres “tissue engineering”. *Herzchirurgie*. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 111–133
- [45] Fischlein T, Schütz A, Haushofer M, Frey R, Uhlig A, Detter C, Reichart B (1995) Immunologic reaction and viability of cryopreserved homografts. *Ann Thorac Surg* 60:S122–S126
- [46] Vogt F, Böll BM, Boulesteix A-L, Kilian E, Santarpino G, Reichart B, Schmitz C (2013) Homografts in aortic position: does blood group incompatibility have an impact on patient outcomes?†. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 16:619–624
- [47] Nägele H, Döring V, Rödiger W, Kalmár P (2000) Aortenklappenersatz mit Homografts Eine Übersicht. *Herz* 25:651–658
- [48] 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
- [49] Krane M, Boehm J, Prinzing A, Ziegelmueller J, Holfeld J, Lange R (2021) Excellent Hemodynamic Performance After Aortic Valve Neocuspidization Using Autologous Pericardium. *Ann Thorac Surg* 111:126–133
- [50] Unai S, Ozaki S, Johnston DR, Saito T, Rajeswaran J, Svensson LG, Blackstone EH, Pettersson GB (2023) Aortic Valve Reconstruction With Autologous Pericardium Versus a Bioprosthesis: The Ozaki Procedure in Perspective. *J Am Heart Assoc* 12
- [51] Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, Uchida S, Takatoh M, Kiyohara N (2018) Midterm outcomes after aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 155:2379–2387
- [52] Ozaki S (2019) Ozaki Procedure: 1,100 patients with up to 12 years of follow-up. *The Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 27:454–454
- [53] Mylonas KS, Tasoudis PT, Pavlopoulos D, Kanakis M, Stavridis GT, Avgerinos D V. (2023) Aortic valve neocuspidization using the Ozaki technique: A meta-analysis of reconstructed patient-level data. *Am Heart J* 255:1–11
- [54] Duran CMG, Gallo R, Kumar N (1995) Aortic Valve Replacement with Autologous Pericardium: Surgical Technique. *J Card Surg* 10:1–9
- [55] Gasparyan VC (2000) Method of determination of aortic valve parameters for its reconstruction with autopericardium: An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119:386–387
- [56] Gasparyan V (2020) Gasparyan Method of Total Autologous Reconstruction of the Aortic Valve. *Braz J Cardiovasc Surg* 35:821
- [57] Mazine A, El-Hamamsy I, Verma S, Peterson MD, Bonow RO, Yacoub MH, David TE, Bhatt DL (2018) Ross Procedure in Adults for Cardiologists and Cardiac Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 72:2761–2777
- [58] Um KJ, McClure GR, Belley-Cote EP, Gupta S, Bouhout I, Lortie H, Alraddadi H, Alsagheir A, Bossard M, McIntyre WF, Lengyel A, Eikelboom JW, et al. (2018) Hemodynamic outcomes of the Ross procedure versus other aortic valve

- replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 59:462–470
- [59] El-Hamamsy I, Eryigit Z, Stevens L-M, Sarang Z, George R, Clark L, Melina G, Takkenberg JJ, Yacoub MH (2010) Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *The Lancet* 376:524–531
- [60] Aboud A, Charitos EI, Fujita B, Stierle U, Reil J-CC, Voth V, Liebrich M, Andreas M, Holubec T, Bening C, Albert M, Fila P, et al. (2021) Long-Term Outcomes of Patients Undergoing the Ross Procedure. *J Am Coll Cardiol* 77:1412–1422
- [61] Etnel JRG, Grashuis P, Huygens SA, Pekbay B, Papageorgiou G, Helbing WA, Roos-Hesselink JW, Bogers AJJC, Mokhles MM, Takkenberg JJM (2018) The Ross Procedure: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Microsimulation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 11:e004748
- [62] Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T, Lancellotti P, Sondergaard L, Ludman PF, Tamburino C, Piazza N, Hancock J, et al. (2017) Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: A consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 38:3382–3390
- [63] Sharifulin R, Bogachev-Prokophiev A, Demin I, Afanasyev A, Ovcharov M, Pivkin A, Sapegin A, Zhuravleva I, Karaskov A (2021) Allografts and xenografts for right ventricular outflow tract reconstruction in Ross patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 59:162–169
- [64] Deutsche Stiftung Organtransplantation (2021) Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2020 (Zugriff vom 03.01.2022). <https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht 2020.pdf>
- [65] Filova E, Burdikova Z, Stankova L, Hadraba D, Svindrych Z, Schornik D, Bacakova L, Chlup H, Gultova E, Vesely J, Horny L, Zitny R, et al. (2013) Collagen structures in pericardium and aortic heart valves and their significance for tissue engineering. 2013 E-Health and Bioengineering Conference (EHB). IEEE, 1–4
- [66] Scharfschwerdt M, Misfeld M, Sievers H-H (2004) The Influence of a Nonlinear Resistance Element Upon In Vitro Aortic Pressure Tracings and Aortic Valve Motions. *ASAIO Journal* 50:498–502
- [67] Caus T, Chabry Y, Nader J, Fusellier JF, De Bruux JL (2023) Trends in SAVR with biological vs. mechanical valves in middle-aged patients: results from a French large multi-centric survey. *Front Cardiovasc Med* 10
- [68] Etnel JRG, Huygens SA, Grashuis P, Pekbay Begüm, Papageorgiou G, Roos-Hesselink JW, Bogers AJJC, Takkenberg JJM (2019) Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in Nonelderly Adults. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 12

- [69] Korteland NM, Etnel JRG, Arabkhani B, Mokhles MM, Mohamad A, Roos-Hesselink JW, Bogers AJJC, Takkenberg JJM (2017) Mechanical aortic valve replacement in non-elderly adults: meta-analysis and microsimulation. *Eur Heart J* 38:3370–3377
- [70] Sievers H-H, Stierle U, Charitos EI, Takkenberg JJM, Hörer J, Lange R, Franke U, Albert M, Gorski A, Leyh RG, Riso A, Sachweh J, et al. (2016) A multicentre evaluation of the autograft procedure for young patients undergoing aortic valve replacement: update on the German Ross Registry. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 49:212–218
- [71] Delmo Walter EM, de By TMMH, Meyer R, Hetzer R (2012) The future of heart valve banking and of homografts: perspective from the Deutsches Herzzentrum Berlin. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 4:97–108
- [72] Van den Eynde J, Sá MPBO, Callahan CP, Dimagli A, Vervoort D, Kampaktsis PN, Zhigalov K, Ruhparwar A, Weymann A (2021) Right ventricular outflow tract reconstruction with Medtronic Freestyle valve in the Ross procedure: A systematic review with meta-analysis. *Artif Organs* 45:338–345
- [73] Koh M, Yagihara T, Uemura H, Kagisaki K, Hagino I, Ishizaka T, Kitamura S (2005) Long-term outcome of right ventricular outflow tract reconstruction using a handmade tri-leaflet conduit. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 27:807–814
- [74] Ando M, Takahashi Y (2009) Ten-year experience with handmade trileaflet polytetrafluoroethylene valved conduit used for pulmonary reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 137:124–131
- [75] Miyazaki T, Yamagishi M, Nakashima A, Fukae K, Nakano T, Yaku H, Kado H (2007) Expanded polytetrafluoroethylene valved conduit and patch with bulging sinuses in right ventricular outflow tract reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 134:327–332
- [76] Miyazaki T, Yamagishi M, Maeda Y, Taniguchi S, Fujita S, Hongu H, Yaku H (2018) Long-term outcomes of expanded polytetrafluoroethylene conduits with bulging sinuses and a fan-shaped valve in right ventricular outflow tract reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 155:2567–2576
- [77] Chang T-I, Chang C-I (2013) An Efficient Way to Make a Trileaflet Conduit for Pulmonary Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* 96:e163–e165
- [78] Chang T-I, Hsu K-H, Luo C-W, Yen J-H, Lu P-C, Chang C-I (2020) In vitro study of trileaflet polytetrafluoroethylene conduit and its valve-in-valve transformation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 30:408–416
- [79] Kim H, Sung SC, Chang YH, Lee HD, Park JA (2013) A New Simplified Technique for Making Tricuspid Expanded Polytetrafluoroethylene Valved Conduit for Right Ventricular Outflow Reconstruction. *Ann Thorac Surg* 95:e131–e133
- [80] Chang T-I, Hsu K-H, Li S-J, Chuang M-K, Luo C-W, Chen Y-J, Chang C-I (2021) Evolution of pulmonary valve reconstruction with focused review of expanded polytetrafluoroethylene handmade valves. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 32:585–592

- [81] Jiang W-J, Cui Y-C, Li J-H, Zhang X-H, Ding H-H, Lai Y-Q, Zhang H-J (2015) Is autologous or heterologous pericardium better for valvuloplasty? A comparative study of calcification propensity. *Tex Heart Inst J* 42:202-8
- [82] Koechlin L, Eckstein FS (2021) Aortic Valve Neocuspidization Using Autologous Pericardium (Ozaki Procedure): an Alternative to Aortic Valve Replacement in Adult Cardiac Surgery? *Curr Anesthesiol Rep* 11:318-325
- [83] Seybold-Epting W, Chiariello L, Hallman GL, Cooley DA (1977) Aneurysm of Pericardial Right Ventricular Outflow Tract Patches. *Ann Thorac Surg* 24:237-240
- [84] Duran CG (1995) Autologous Pericardium Revisited. In: Cernaianu Aurel C., and DelRossi AJ (Hrsg) *Cardiac Surgery*. Springer US: Boston, MA, 93-102
- [85] Kumar SP, Prabhakar G, Kumar M, Kumar N, Shahid M, Ali ML, Becker A, Duran CM (1995) Comparison of fresh and glutaraldehyde-treated autologous stented pericardium as pulmonary valve replacement. *J Card Surg* 10:545-551
- [86] Shomura Y, Okada Y, Nasu M, Koyama T, Yuzaki M, Murashita T, Fukunaga N, Konishi Y (2013) Late Results of Mitral Valve Repair With Glutaraldehyde-Treated Autologous Pericardium. *Ann Thorac Surg* 95:2000-2005
- [87] Yamashita H, Ozaki S, Iwasaki K, Kawase I, Nozawa Y, Umezu M (2012) Tensile Strength of Human Pericardium Treated with Glutaraldehyde. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 18:434-437
- [88] Jiang W-J, Cui Y-C, Li J-H, Zhang X-H, Ding H-H, Lai Y-Q, Zhang H-J (2015) Is Autologous or Heterologous Pericardium Better for Valvuloplasty? A Comparative Study of Calcification Propensity. *Tex Heart Inst J* 42:202-208
- [89] Kaneko S, Isoda S, Aoyama T, Goda M, Yasuda S, Shibuya T, Matsumura M, Mitsui H, Okudela K, Suzuki S, Machida D, Masuda M (2022) Rapid anticalcification treatment for glutaraldehyde-fixed autologous tissue in cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Surg* 17:138
- [90] Gardin C, Morciano G, Ferroni L, Mikus E, Tripodi A, Pin M, Tremoli E, Albertini A, Zavan B (2021) Biological Characterization of Human Autologous Pericardium Treated with the Ozaki Procedure for Aortic Valve Reconstruction. *J Clin Med* 10:3954
- [91] Komarov R, Chernov I, Enginiev S, Sá MPBO, Tarasov D (2019) The Russian Conduit - Combining Bentall and Ozaki Procedures for Concomitant Ascending Aorta Replacement and Aortic Valve Neocuspidization. *Braz J Cardiovasc Surg* 34:618-623
- [92] Raju V, Padmanabhan C, Baird CW (2021) Alternative Uses of the Ozaki Technique: Aortic Valved Conduit in a Bentall Operation and Right Ventricle-to-Pulmonary Artery Conduit. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 12:406-410
- [93] Kreutzer C, Blunda C, Kreutzer G, Schlichter AJ (2003) The autologous pericardial valved conduit for right ventricular outflow tract reconstruction. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 8:146-149
- [94] Schlichter AJ, Kreutzer C, Mayorquim R de C, Simon JL, Román MI, Vazquez H, Kreutzer EA, Kreutzer GO, Jonas SRA (2000) Five- to fifteen-year follow-up of fresh autologous pericardial valved conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119:869-879

- [95] Sharifulin R, Bogachev-Prokophiev A, Demin I, Afanasyev A, Ovcharov M, Pivkin A, Sapegin A, Zhuravleva I, Karaskov A (2021) Allografts and xenografts for right ventricular outflow tract reconstruction in Ross patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 59:162–169
- [96] Saisho H, Scharfschwerdt M, Schaller T, Sadat N, Aboud A, Ensminger S, Fujita B (2022) Ex vivo evaluation of the Ozaki procedure in comparison with the native aortic valve and prosthetic valves. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 35:199
- [97] Sadat N, Scharfschwerdt M, Schaller T, Aboud A, Saisho H, Ensminger S, Fujita B (2022) Functional performance of 8 small surgical aortic valve bioprostheses: an in vitro study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 62
- [98] Yarbrough WM, Mukherjee R, Ikonomidis JS, Zile MR, Spinale FG (2012) Myocardial remodeling with aortic stenosis and after aortic valve replacement: Mechanisms and future prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 143:656–664
- [99] Carabello BA, Paulus WJ (2009) Aortic stenosis. *The Lancet* 373:956–966
- [100] Gould KL, Carabello BA (2003) Why Angina in Aortic Stenosis With Normal Coronary Arteriograms? *Circulation* 107:3121–3123
- [101] Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL (1982) Decreased Coronary Reserve. *New England Journal of Medicine* 307:1362–1366
- [102] Breisch EA, White FC, Bloor CM (1984) Myocardial characteristics of pressure overload hypertrophy. A structural and functional study. *Lab Invest* 51:333–42
- [103] Gaasch WH, Zile MR, Hoshino PK, Weinberg EO, Rhodes DR, Apstein CS (1990) Tolerance of the hypertrophic heart to ischemia. Studies in compensated and failing dog hearts with pressure overload hypertrophy. *Circulation* 81:1644–1653
- [104] Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP (1990) Prognostic Implications of Echocardiographically Determined Left Ventricular Mass in the Framingham Heart Study. *New England Journal of Medicine* 322:1561–1566
- [105] Hein S, Arnon E, Kostin S, Schönburg M, Elsässer A, Polyakova V, Bauer EP, Klövekorn W-P, Schaper J (2003) Progression From Compensated Hypertrophy to Failure in the Pressure-Overloaded Human Heart. *Circulation* 107:984–991
- [106] Chan V, Rubens F, Boodhwani M, Mesana T, Ruel M (2014) Determinants of persistent or recurrent congestive heart failure after contemporary surgical aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis* 23:665–70
- [107] Saisho H, Scharfschwerdt M, Schaller T, Sadat N, Aboud A, Ensminger S, Fujita B (2022) Ex vivo evaluation of the Ozaki procedure in comparison with the native aortic valve and prosthetic valves. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 35
- [108] Uebing A (2002) Influence of the pulmonary annulus diameter on pulmonary regurgitation and right ventricular pressure load after repair of tetralogy of Fallot. *Heart* 88:510–514
- [109] Zhou D, Pan W, Jilaihawi H, Zhang G, Feng Y, Pan X, Liu J, Yu S, Cao Q, Ge J (2019) A self-expanding percutaneous valve for patients with pulmonary regurgitation and an enlarged native right ventricular outflow tract: one-year results. *EuroIntervention* 14:1371–1377

- [110] Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, Monin J-LL, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL, Sicari R, Vahanian A, et al. (2010) European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *European Journal of Echocardiography* 11:223–244
- [111] Pragt H, van Melle JP, Verkerke GJ, Mariani MA, Ebels T (2020) Pulmonary versus aortic pressure behavior of a bovine pericardial valve. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 159:1051-1059.e1
- [112] Saisho H, Geisler I, Scharfschwerdt M, Sadat N, Zhang X, Puehler T, Ensminger S, Fujita B, Aboud A (2024) *Ex vivo* evaluation of 3 different right ventricular outflow tract substitutes. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 65
- [113] Mercer-Rosa L, Yang W, Kutty S, Rychik J, Fogel M, Goldmuntz E (2012) Quantifying pulmonary regurgitation and right ventricular function in surgically repaired tetralogy of Fallot: a comparative analysis of echocardiography and magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 5:637–43
- [114] Krakau I, Lapp H (2014) 19.4 Pulmonalklappenstenose. In: Lapp H, Krakau I (Hrsg) *Das Herzkatheterbuch*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart
- [115] Chen J, Lin Y, Kang B, Wang Z (2014) Indexed effective orifice area is a significant predictor of higher mid- and long-term mortality rates following aortic valve replacement in patients with prosthesis-patient mismatch. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 45:234–240

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Anatomie der Herzklappen.....	8
Abbildung 2: Materialvorbereitung für den Konduit aus rein synthetischem Material.....	20
Abbildung 3: Fixierung der ePTFE-Tasche am Nadir des angezeichneten Annulus.....	21
Abbildung 4: Annähen der ePTFE-Tasche	21
Abbildung 5: Fertiger Konduit, Ansicht von der Seite und von oben.....	22
Abbildung 7: Verschließen des Konduits mithilfe eines Hegarstiftes	22
Abbildung 8: Ausstechen der Kommissurnähte durch die Filz-Pledgets.....	22
Abbildung 6: Fixierung der Kommissuren.....	22
Abbildung 9: Materialvorbereitung Konduit aus Dacron und Perikard.....	23
Abbildung 10: angenähte Taschen aus Perikard mit gesetzten Kommissurnähten.....	23
Abbildung 11: fertiger Konduit, Ansicht von oben.....	24
Abbildung 12: Materialvorbereitung Konduit aus Perikard vor dem Schluss.....	24
Abbildung 13: Perikardkonduit mit fixierten Taschen und vorgelegten Kommissurnähten	24
Abbildung 14: verschlossener Perikardkonduit vor Anbringen der Filz-Pledgets	25
Abbildung 15: fertiger Perikardkonduit, Ansicht von oben	25
Abbildung 16: Schematische Zeichnung des Pulsduplikators [66].....	25
Abbildung 17: Beispielhafte Druck-Volume-Kurve	28
Abbildung 18: Vergleich der maximalen Druckgradienten in mmHg der 3 Studiengruppen in den verschiedenen Flusseinstellungen. Werte mit * zeigen eine signifikante Abweichung mit $p < 0,05$	30
Abbildung 19: Vergleich der mittleren Druckgradienten in mmHg der 3 Studiengruppen in den verschiedenen Flusseinstellungen. Werte mit * zeigen eine signifikante Abweichung mit $p < 0,05$	32
Abbildung 20: Vergleich der effektiven Klappenöffnungsfläche in cm^2 der 3 Studiengruppen in den verschiedenen Flusseinstellungen. Werte mit * zeigen eine signifikante Abweichung mit $p < 0,05$	34
Abbildung 21: Schließ-, Leck- und Regurgitationsvolumina	40
Abbildung 22: Öffnungs- und Schließverhalten der drei Gruppen.....	49

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfehlung zur Graduierung der Schwere der Aortenklappenstenose. Nach Baumgartner, Hung et al. (2017) [27].....	11
Tabelle 2: Schlagvolumina der einzelnen Hubeinstellungen.....	27
Tabelle 3: Maximaler Druckgradient.....	30
Tabelle 4: Paarweiser Vergleich des maximalen Druckgradienten in den unterschiedlichen Einstellungen (p-Werte angepasst nach Bonferroni-Holm).....	31
Tabelle 5: Mittlerer Druckgradient	32

Tabelle 6: Paarweiser Vergleich des mittleren Druckgradienten in den unterschiedlichen Einstellungen (p-Werte angepasst nach Bonferroni-Holm).....	33
Tabelle 7: Effektive Klappenöffnungsfläche.....	34
Tabelle 8: Paarweiser Vergleich der effektiven Öffnungsflächen in den unterschiedlichen Einstellungen (p-Werte angepasst nach Bonferroni-Holm).....	35
Tabelle 9: Schließvolumen.....	36
Tabelle 10: Paarweiser Vergleich des Schließvolumens in den unterschiedlichen Einstellungen (p-Werte angepasst nach Bonferroni-Holm).....	36
Tabelle 11: Leckagevolumen.....	37
Tabelle 12: Paarweiser Vergleich des Leckagevolumens in den unterschiedlichen Einstellungen (p-Werte angepasst nach Bonferroni-Holm).....	37
Tabelle 13: Regurgitationsvolumina.....	38
Tabelle 14: Paarweiser Vergleich des Regurgitationsvolumens in den unterschiedlichen Einstellungen (p-Werte angepasst nach Bonferroni-Holm).....	38
Tabelle 15: mittlere Regurgitationsfraktion in Prozent (Standardabweichungen in Klammern)	39
Tabelle 16: Paarweiser Vergleich der Regurgitationsfraktion in den unterschiedlichen Einstellungen (p-Werte angepasst nach Bonferroni-Holm).....	39

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben:

Zuallererst bei meinem Doktorvater PD Dr. Aboud für die Idee zur Thematik dieser Arbeit und für die wertvolle Unterstützung bei der Durchführung des Projekts. Er festigte meine Begeisterung für die Chirurgie und nahm mich zu den ersten Ross-Operationen mit, was mich stets von der klinischen Relevanz des Projektes überzeugt hat, und inspirierte mich insbesondere durch den verantwortungsbewussten und menschlichen Umgang mit seinen Patienten.

Prof. Dr. Stephan Ensminger gilt mein besonderer Dank für die Betreuung als Doktorvater in der Anfangszeit, für das Überlassen der Materialien, die Möglichkeit der Labornutzung und insbesondere für die Förderung der chirurgischen Ausbildung als Direktor der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie.

Bei meinem Laborpartner Hiroyuki Saisho möchte ich mich unter anderem für die Geduld und Motivation bedanken, mit welcher er mir bei dem Erlernen der Technik zur Seite stand. Die gemeinsame Arbeit im Labor hat mir stets viel Freude bereitet.

Ein großer Dank gilt auch Dr. rer. hum. biol. Michael Scharfschwerdt für die Unterstützung bei der Laborarbeit. Er war mir insbesondere im Umgang mit der Messtechnik eine große Hilfe, und stand bei Problemen stets mit einer Lösung zur Seite.

Weiterhin möchte ich mich bei PD Dr. Buntaro Fujita für die große Unterstützung insbesondere in der Datenauswertung bedanken und bei Prof. Dr. Thomas Pühler für das wertvolle Feedback zu dieser Arbeit.

Bei C.T. möchte ich mich für die wundervollen gemeinsamen Studienjahre, für die motivierenden Gespräche über unsere berufliche Zukunft und für den stetigen Ansporn zur Fertigstellung dieser Arbeit bedanken.

Zuletzt gilt mein größter Dank meinen Eltern, Schwestern, Großeltern und meiner gesamten Familie. Ohne sie könnte ich heute nicht hier stehen.