

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

Entwicklung und Evaluation eines pulsatilen
Linksherz-Simulators zur funktionellen Untersuchung
nativer und artifizierter Herzklappen

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -



vorgelegt von

Michael Scharfschwerdt
aus Lübeck
2009

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

2. Berichterstatter/-in: Prof. Dr. med. Hartmut Gehring

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juni 2009

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 15. Juni 2009

gez. Prof Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Allgemeines	3
1.2	Historischer Überblick	6
1.3	Untersuchung nativer Herzklappen	8
1.4	Zielsetzung und Aufgabenstellung	10
2	Material und Methoden	11
2.1	Material und Präparation	11
2.2	Versuchsaufbau	11
2.3	Anpassung des arteriellen Systems	12
2.4	Datenerfassung und -auswertung	14
2.4.1	Hämodynamische Parameter	14
2.4.2	Dimensionen der Aortenwurzel	15
2.4.3	Öffnungs- und Schließverhalten	16
2.5	Versuchsdurchführung	17
2.6	Statistik	18
3	Ergebnisse	19
3.1	Vorversuche	19
3.1.1	Dehnungselement	19
3.1.2	Widerstandselement	19
3.1.3	Druckverlauf	20
3.2	Hämodynamische Messungen	22
3.3	Dimensionale Veränderungen	24
3.4	Öffnungs- und Schließverhalten	25
3.5	Nachuntersuchungen	28
4	Diskussion	29
4.1	Zum Thema	29
4.2	Dehnungselement, Widerstand	30
4.3	Druck- und Flußverlauf	31
4.4	Messungen	33
4.4.1	Hämodynamik	33
4.4.2	Dehnungsfähigkeit	35
4.4.3	Klappenbewegung	36
4.5	Schlußfolgerungen	37

5	Zusammenfassung	39
----------	------------------------	-----------

Anhang

A	Literaturverzeichnis	40
B	Abbildungsverzeichnis	47
C	Tabellenverzeichnis	48
D	Messwert-Tabellen	49
E	Danksagungen	54
F	Lebenslauf	55
G	Publikationen	57

Einleitung

1.1 Allgemeines

Der Ersatz oder die Rekonstruktion geschädigter Herzklappen ist der zweithäufigste herzchirurgische Eingriff. So wurden im Jahre 2007 allein in Deutschland mehr als 21.000 isolierte Herzklappenoperationen durchgeführt, mit jährlich steigender Tendenz [35]. Gründe für eine Herzklappen-Operation sind Stenosen der Klappen, bedingt durch Kalzifizierung oder Missbildung der Klappensegel und Insuffizienzen, z.B. durch Dilatation der Klappenbasis oder Prolaps der Klappensegel. Diese Vitien führen zu einer erhöhten Volumen- bzw. Druckbelastung der jeweiligen Herzkammer, welche unbehandelt zu einer pathologischen Erweiterung der Kammer und Herzinsuffizienz führen kann [6, 86, 87]. Bei Mitralklappen-Insuffizienzen treten durch die Überdehnung des linken Vorhofes auch Herzrhythmusstörungen auf, in Form atrialer Fibrillation [34, 81]. Am häufigsten von pathologischen Veränderungen betroffen ist die Aortenklappe, welche mehr als 68 % aller Herzklappenoperationen ausmacht, gefolgt von der Mitralklappe mit etwa 35 %, bei beiden vermutlich bedingt durch die höhere Druckbelastung im linken gegenüber dem rechten Kreislauf. Pulmonal- und Trikuspidalklappe sind mit jeweils weniger als einem Prozent deutlich seltener operationspflichtig [35].

In vielen Fällen ist eine Rekonstruktion der erkrankten Herzklappe zur Wiederherstellung der Hämodynamik nicht mehr möglich, so dass diese ersetzt werden muß. Dazu kommen seit der ersten Implantation einer künstlichen Klappe durch Hufnagel im Jahre 1954 [40] verschiedene Formen mechanischer Ventile (Kugel-Käfig-Prothesen, Kippscheibenprothesen, heute vornehmlich Zweiflügelklappen) zum Einsatz. Mechanische Herzklappen zeichnen sich durch eine hohe Langlebigkeit aus, erfordern jedoch aufgrund der Thrombogenität der Materialien eine lebenslange Antikoagulation. Das kombinierte Risiko von Blutungen und Thrombembolien beträgt dabei etwa 4 % pro Patientenjahr [1]. Auch das Vorhandensein eines Klappengeräusches und das Auftreten von Hämolyse sind von Nachteil [46, 59]. In jüngerer Zeit werden daher vermehrt auch biologische Substitute verwendet, welche nach ihrer Herkunft eingeteilt werden in Xenografts (Konstrukte aus Rinderperikard und komplette Herzklappen vom Schwein), Allografts (kryopreservierte Herzklappen von menschlichen Spendern) oder Autografts (körpereigene Pulmonalklappe als Aortenklappenersatz im Rahmen der sogenannten Ross-OP [65]). Vorteile der Bioprothesen sind die guten hämodynamischen Eigenschaften und ihre sehr geringe Thrombogenität, nachteilig ist jedoch die begrenzte Lebensdauer. Bei Implantation in Aortenposition und Patienten jünger als 65 Jahre beträgt die Reoperationsrate aufgrund von Klappenversagen nach 15 Jahren 26 %, bei Mitralklappen sogar 44 % [36]. Hauptursachen sind Kalzifizierung der Klappensegel und mechanisch sowie immunologisch bedingte Degeneration des Materials [16]. Dennoch steigt der Anteil der bioprothetischen Herzklappen stetig an und liegt zur Zeit bei etwa 75 % bei Aorten- und 23 % bei Mitralklappen,

bezogen auf die Gesamtzahl der Eingriffe. Mitralklappen werden hauptsächlich rekonstruiert (57 % der Fälle), im Vergleich ist aber auch hier die Zahl der Bioprothesen größer als die der mechanischen Ersatzklappen [35].



Abb. 1.1: Verschiedene Formen heute verwendeter künstlicher Herzklappen (von links: mechanische Zweiflügelklappe, gerahmte Perikard-Bioprothese und glutaraldehydfixierte Herzklappe vom Schein)

Für die Weiterentwicklung künstlicher Herzklappen sowie zur Erweiterung rekonstruktiver Verfahren sind Erkenntnisse über die Funktion und Dynamik der nativen Klappen von großer Bedeutung. Im Vergleich zu den heute gebräuchlichen artifiziellen Substituten (siehe Abb. 1.1) zeichnet sich eine gesunde native Herzklappe durch einen sehr geringen Strömungswiderstand (d.h. geringer Energieverlust), kompetentes Schlußverhalten sowie einer normalerweise lebenslangen Haltbarkeit aus, bei minimalem Materialaufwand. Dabei spielen strukturelle und auch funktionelle Gegebenheiten eine Rolle [92]. So zeigen Untersuchungen, dass z.B. die Geometrie der Aortenklappe (mit Taschenklappensegel und Sinus von Valsalva als Einheit) für die Verteilung der Kräfte zwischen Segel und Wand relevant ist [7, 33], wobei durch diese Konfiguration die Belastung des Klappensegels reduziert wird. Auch die dreidimensionale Form der Klappensegel trägt zur Stress-Reduktion bei. Gegenüber flach gebauten Klappensegeln, wie sie bei den Perikard-Prothesen zu finden sind, zeigt sich bei einem entsprechend modellierten Segel eine um 34 % geringere Belastung an den Kommissuren [54].

Die Dynamik der Aortenwurzel trägt ebenso zur Funktion und Stabilität der Klappe bei. Die Zunahme des Durchmessers in der Systole, bedingt durch das Zusammenwirken von ansteigendem Druck in der Aorta und der Elastizität der Gefäßwand, unterstützt den Öffnungsprozess der Aortenklappe aktiv und bewirkt gleichzeitig eine Streckung des freien Segelrandes im geöffneten Zustand [63]. Ohne diese flexible Interaktion, z.B. bei Bioprothesen mit festem artifiziellen Rahmen, aber auch bei schwerer Arteriosklerose oder prothetischem Ersatz der Aortenwurzel, ist die Bewegung der Klappensegel unregelmäßig und von starker Faltenbildung des Segelrandes gekennzeichnet [26, 47]. Diese Deformationen erhöhen die Belastung der Klappensegel und führen zu verstärkter Kalzifizierung und Degeneration der Klappe [64, 77]. In vergleichenden Untersuchungen konnte ein signifikanter Unterschied im Kalzifizierungsgrad zwischen gerahmten (37 % der gesamten Segelfläche nach 10^7 Zyklen) und flexiblen Bioprothesen (16 %) gezeigt werden [24]. Die Flexibilität einer Klappe begünstigt

auch die Hämodynamik. Mit 3-5 mmHg mittlerem transvalvulären Druckgradienten [27, 73] zeigen pulmonale Autografts und zum Zeitpunkt der Implantation auch Allografts im Vergleich ähnlich günstige Strömungseigenschaften wie die native Aortenklappe und auch bei den Bioprothesen erweisen sich die flexibleren ungerahmten Klappen gegenüber den gerahmten mit einem um durchschnittlich 3,5 mmHg niedrigeren Gradienten als vorteilhaft [48].

Ein weiterer, sehr interessanter Aspekt ist das besondere Schließverhalten der nativen Aorten- bzw. Pulmonalklappe. Begünstigt durch ihre feine Struktur öffnet die Klappe schnell bis zur maximalen Öffnung, um dann unmittelbar entgegen der noch ansteigenden Strömung bereits wieder langsam zu schließen (siehe hierzu auch Abb. 2.3). Im Verlauf der Systole verringert sich dabei die Öffnungsfläche auf etwa die Hälfte [39, 83]. Dieser Vorgang unterstützt einen schnellen finalen Klappenschluß mit geringen Rückflußvolumina, welches bei höheren Herzfrequenzen (und damit verkürzter Diastole) eine ausreichende Befüllung des Ventrikels gewährleistet. Allgemein wird dieses Schließverhalten der Wirkung von Strömungswirbeln in den Sinus hinter den Klappensegeln zugeschrieben [8], dies versucht man z.B bei einer neuen dreiflügeligen mechanischen Herzklappe auszunutzen [56]. Darüberhinaus hat auch die Form und Dynamik der linksventrikulären Ausflussbahn einen Einfluß auf den Klappenschluß. Die Klappe stellt den engsten Querschnitt der Ausflussbahn dar, die Strömungsgeschwindigkeit ist hier am höchsten und demnach der Druck in der Flüssigkeit niedrig (Satz von Bernoulli: die Summe der potentiellen und kinetischen Energie bleibt konstant), wodurch die Segel nach innen gezogen werden [2]. Auch dieser Effekt wird bei einer experimentellen Herzklappe bereits angewendet, hier jedoch bei umgekehrter Flügelbewegungsrichtung zur Verbesserung der Öffnung [93].

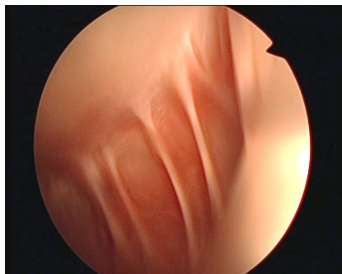


Abb. 1.2: Endoskopische Aufnahme einer Aortenklappe unter Systemdruck. Erkennbar sind aortal gelegene tragende Kollagenfaserbündel, welche die diastolische Belastung des Klappensegels aufnehmen. (Photo: Klinik für Herzchirurgie)

Für die Funktionalität von Herzklappen ist auch die Betrachtung der Materialeigenschaften der nativen Klappen wichtig. Diese bestehen technisch gesehen aus einem Verbundwerkstoff, komponiert aus verschiedenen Materialien, welche jeweils einzelne Funktionen übernehmen [25]. So sorgt z.B. die Endothelschicht für eine glatte, strömungsgünstige und athrombogene Oberfläche, die bindegewebigen Strukturen für die Dichtigkeit und die verschiedenen elastischen Fasern (Elastin, Kollagen) für den Halt der Klappe. Dies ermöglicht optimale Funktion bei minimalen Materialeinsatz. Der Hauptanteil der Belastung wird dabei von wenigen kräftigen Kollagenbündeln übernommen, die in der Gefäßwand verankert sind (Abb. 1.2). Das dazwischen liegende Klappengewebe ist dünn (0,01 - 0,05 mm), woraus sich auch die große

Beweglichkeit der nativen Klappensegel ergibt [23, 25]. Bei mechanischen Ersatzklappen ist eine solche Adaption beim derzeitigen Stand der Technik nicht möglich, durch das Fehlen geeigneter Werkstoffe. Bei Bioprothesen liegt in der Anlage das gleiche Kompositmaterial zugrunde, diese Strukturen werden jedoch durch den Fixierungsprozeß beeinträchtigt und morphologisch verändert [75], in Abhängigkeit der Faktoren bei der Fixierung [29, 90].

Aus den genannten Zusammenhängen ergibt sich die Notwendigkeit detaillierter Studien der biologischen Herzklappen und ihrer Substitute. Neben Untersuchungen am Menschen (Tomographien, Katheter-Untersuchungen, Echokardiographie) und Experimenten am Versuchstier kommen dafür auch Kreislaufsimulatoren zum Einsatz. Diese zeichnen sich durch eine gute Zugänglichkeit zum Untersuchungsobjekt (Möglichkeit der Manipulationen der Herzklappe während der Messungen) und einer guten Reproduzierbarkeit der Messungen (keine individuellen Abweichungen zwischen Versuchstieren oder -personen) aus. Die Platzierung von Sensoren ist außerhalb des Körpers einfacher und präziser und durch die Verwendung durchsichtiger Blutersatzflüssigkeiten besteht die Möglichkeit einer qualitativ wie auch zeitlich hochauflösenden bildlichen Darstellung der Herzklappe, wie sie in vivo nicht realisierbar ist. Abhängig von der Ausgestaltung des Modells können so sehr detaillierte Ergebnisse gewonnen werden und geeignete Kreislaufsimulatoren tragen erheblich zur Reduktion von Tierversuchen bei.

1.2 Historischer Überblick

Schon Leonardo da Vinci (1452 - 1519) bediente sich eines Modell-Aufbaus für seine Untersuchungen zur Funktion der Aortenklappe [44]. Abb. 1.3 zeigt eines seiner Arbeitsblätter, auf dem rechts oben das Schema eines Versuchsaufbaus zu erkennen ist. Es handelt sich hier um ein Glasmodell, nach einem Wachsabguss der Aortenwurzel eines Ochsen. Obwohl auf dieser Seite keine näheren Angaben zum Versuchsablauf gemacht wurden, kann aus anderen Studien da Vincis darauf geschlossen werden, das zur Visualisierung der Strömung von ihm Getreidekörner oder eingefärbtes Wasser verwendet wurden [31]. In wie weit da Vinci bei diesen Studien auch die Eigenschaften des Kreislaufsystemes berücksichtigt hat, ist nicht bekannt.

Eine erste Beschreibung des arteriellen Systems als hydraulische Zirkulation, bestehend aus einem Volumenspeicher und einem Strömungswiderstand, stammt von dem Physiologen Otto Frank aus dem Jahr 1899 [30]. Das einfache, aber auch heute noch gebrauchte 2-Element-Modell wurde dann 1930 von Broemser und Ranke [12] um einen zusätzlichen Widerstand für die Aortenklappe und die proximale Aorta erweitert, als Grundlage für die nichtinvasive Ermittlung von kardialen Parametern, z.B. der Bestimmung des Schlagvolumens. Mit dem Aufkommen von Herzklappen-Operationen am offenen Herzen nach der erfolgreichen Einführung der Herz-Lungen-Maschine entstanden auch erste Kreislauf-Simulatoren für Studien der Funktion der nativen Herzklappen zur Verbesserung der rekonstruktiven Maßnahmen. So be-

schreibt erstmalig McMillan 1952 einen einfachen Testaufbau, bei dem ein nativer Ventrikel postmortem von der Herzspitze her über eine ventilgesteuerte Druckquelle perfundiert wurde, um damit das Öffnungs- und Schließverhalten von gesunden und pathologisch veränderten Aortenklappen mit Hilfe von Filmaufnahmen zu untersuchen [58]. Einen ähnlichen Aufbau verwendete Davilla 1956 zur Beobachtung der Mitralklappe, dieses Modell besaß bereits einen pulsatilen Kolbenantrieb und ein einfaches arterielles System [22].



Abb. 1.3: Studien zur Aortenklappe von Leonardo da Vinci.

(RL19082 recto, ©The Royal Collection/Windsor Castle, England)

Die Antriebssysteme dieser frühen Modelle wurden im Laufe der Jahre vielfach modifiziert und verbessert, alle Modelle besaßen jedoch noch das biologische Herz als zentrales Element und waren für die Untersuchung der darin enthaltenen Herzklappen vorgesehen [11, 45]. Mit der Entwicklung von künstlichen Ersatzklappen entstand die Notwendigkeit vergleichender Untersuchungen vor einer Implantation [5], doch erst in den siebziger Jahren gelangten vollständig artifizielle Kreislaufsimulatoren zur Reife [19, 80]. Einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung moderner Kreislauf-Simulatoren stellt hier eine Arbeit von Westerhof et al. aus dem Jahr 1971 dar, welche grundlegend die Konstruktion eines an die Kreislaufphysiologie angepaßten arteriellen Nachlastmodells beschreibt [91]. Davon ausgehend begannen zuerst strömungsdynamische und funktionelle Untersuchungen der sich verbreitenden mechanischen Herzklappen, aber auch schon an ersten Entwürfen biologischer Ersatzklappen, ähnlich den heutigen ungerahmten Perikardklappen [79]. Ab den achtziger Jahren werden Bioprothesen systematisch untersucht [28].

Neben den Studien zur Hämodynamik verschiedener künstlicher Herzklappen werden entsprechend gestaltete Kreislauf-Simulatoren heutzutage z.B. auch für Untersuchungen der Langzeithaltbarkeit (große Zyklenzahl bei hohen Schlagfrequenzen) [17, 41, 66] oder der Kalzifizierung biologischer Herzklappen [32] eingesetzt. Ebenso kommen Simulatoren in der Entwicklung und Evaluation von Herzunterstützungssystemen zum Einsatz [62]. Zusammen mit computergestützten Simulationen führt man auch direkte Studien des Kreislaufsystems

durch, z.B bei prothetischem Ersatz der Aorta. Da artifizielle Simulatoren keine Aussagen über Veränderungen der Herzfunktion bei Klappenersatz bzw. Eingriffen in das arterielle System geben können, werden heutzutage teilweise auch wieder isolierte biologische Herzen in solche Systeme integriert, in Funktion einer 'lebenden' Pumpe [3, 38].

1.3 Untersuchung nativer Herzklappen

Bedingt durch die im Vergleich zu artifiziellen Herzklappen sehr feinen Strukturen der nativen Klappensegel, insbesondere die der Aorten- und Pulmonalklappe, interagieren diese sehr viel sensibler mit dem sie umströmenden Fluid, so dass eine möglichst präzise Simulation der natürlichen Strömungsverhältnisse für die Untersuchung solcher nativer Klappen erforderlich wird. Ebenso ist ein adäquater Verlauf des ventrikulären und arteriellen Druckes von Bedeutung, da das Verhalten der Taschenklappen auch durch die zyklische Dehnung der elastischen Gefäßwand beeinflusst wird. Dabei ist der Druckverlauf in einem Kreislaufsystem weniger abhängig vom Volumenverlauf (der charakteristische Volumenausstoß des Herzens läßt sich z.B. mit einem entsprechend angesteuerten Pumpkolben verhältnismäßig leicht realisieren) als hauptsächlich von den Eigenschaften des nachfolgenden vaskulären Systems. Dieses auch oft mit dem Begriff 'Windkessel' bezeichnete System ist in der Natur ein komplexes Zusammenspiel einer Vielzahl von parallel und hintereinander geschalteten volumen-elastischen Elementen und Strömungswiderständen, von der Aorta bis hin zu den Arteriolen und den Kapillargefäßen [60, 61], welches die Fortleitung des Blutes vom Herzen weg in verschiedener Weise beeinflusst. Ein Teil des in der Systole ausgeworfenen Blutes (ca. 50 %) wird dabei vorübergehend gespeichert, hauptsächlich in der Aorta, und erst während der Diastole abhängig von den Widerständen weiter geleitet. Der ursprünglich pulsatile Strom wandelt sich so im Laufe des Weges zurück zum Herzen in einen fast gleichmäßigen Fluss des Blutes in der Vena cava um. Die größten Widerstände finden sich dabei im Bereich der terminalen Arterien und Arteriolen (45 - 50 % des Gesamtwiderstandes), der Kapillargefäße (25 - 30 %) und der Venolen (3 - 4 %). Auf das verbleibende venöse System entfallen nur ca. 3 % des gesamten Widerstandes [15].

In vereinfachter Form läßt sich das vaskuläre System so als Kombination aus dem peripheren Widerstand und der aortalen Volumendehnbarkeit darstellen. Die Beziehung zwischen dem Druck und dem Volumenstrom ergibt sich dabei wie folgt:

$$Q(t) = \frac{P(t)}{R} + C \frac{dP(t)}{dt}$$

Hierbei ist Q der Volumenstrom aus dem Herzen, P der Druck in der Aorta, R der periphere Widerstand und C die Volumendehnbarkeit der Aorta. Streng genommen repräsentieren die Parameter R und C zusammengesetzte Werte des gesamten vaskulären Systems. Betrachtet man dieses System vom Herzen aus, kommt noch ein Strömungswiderstand für die Herzklappe und die proximale Aorta hinzu [12]. Neuere Untersuchungen zeigen, dass zudem auch die

Massenträgheit des Blutes einen Effekt auf die Windkesselfunktion hat [14, 78]. Dabei wird zu Beginn der Systole der Beschleunigung der Blutes zunächst ein Widerstand entgegengesetzt, im späteren Verlauf behält das Blut dann trotz bereits verlangsamter Herzkontraktion sein Bewegungsmoment bei. In diesem Sinne wird für den proximalen Zweig entsprechend ein induktiver Widerstand eingefügt. Abb. 1.4 zeigt die heute gebräuchlichen Windkessel-Modelle. Dabei sind R_p der periphere und R_c der sog. charakteristische Widerstand, L der Massenträgheits-Widerstand und C das Volumenspeicherelement (Compliance).

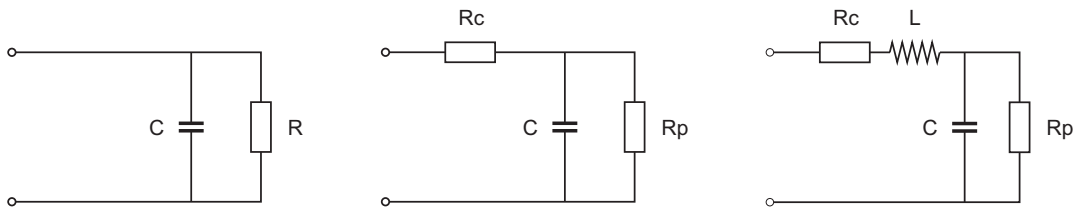


Abb. 1.4: Verschiedene Modelle des arteriellen Systems [30, 12, 78]

Für den Aufbau eines Kreislauf-Simulators, welcher für die Untersuchung von Herzklappen vorgesehen ist, ergibt sich der charakterische Widerstand aus der zu untersuchenden Klappe und der Massenträgheitswiderstand durch das strömende Medium selbst.

Neben den genannten Faktoren spielen in einem Kreislaufsystem auch die Art der Wellenausbreitung und Wellenreflexionen für den Druckverlauf eine Rolle. Die Pulswelle breitet sich im Gefäßsystem schneller aus als der Volumenfluß, abhängig von der Elastizität und der Größe des jeweiligen Gefäßes, die Ausbreitungsgeschwindigkeit beträgt dabei in der Aorta 4 bis 6 m/s, in kleineren Gefäßen bis zu 10 m/s [15]. An allen Orten, an denen der Widerstand im Verlauf abrupt ansteigt (z.B. an der Bifurkation der abdominalen Aorta und an den Kapillaren) wird die Pulswelle reflektiert und gelangt noch während der Systole zurück zum Herzen. Durch Überlagerung erhöht sich die Amplitude des Aortendruckes gegenüber einem rein durch den Volumenstrom bewirkten Druckverlauf [53]. Die Verzögerung des Volumenstroms gegenüber dem Druck wie auch die Wellenausbreitung hängen unmittelbar mit dem Dehnungsvermögen der Gefäße, besonders dem der thorakalen Aorta zusammen. In den oben gezeigten Modellen, und häufig auch in Lehrbüchern so angegeben, wird die Druck-Volumen-Beziehung der Aorta als lineares Verhältnis angenommen (üblicher Wert ca. 1 ml/mmHg beim Erwachsenen). Verschiedene Studien zeigen hier jedoch eine progressive Abnahme der Dehnbarkeit mit steigendem Druck, assoziiert mit den elastischen Eigenschaften der Kollagene [4, 57, 71]. Dies bedeutet, dass sich das elastische Verhalten des Systems im Verlauf des Zyklus verändert, mit Einfluss sowohl auf den Volumenstrom wie auch auf den Druck. Solche Faktoren und auch Abhängigkeiten von der Geometrie (Strömungsgeschwindigkeiten, Abstände zu Reflexionspunkten oder Wellenverstärkung bei Resonanz [88]) sollten bei einer Nachbildung des arteriellen Systems mit berücksichtigt werden.

1.4 Zielsetzung und Aufgabenstellung

Aufgrund der Komplexität des natürlichen Kreislaufsystems kann dieses *in vitro* nur in sehr begrenzter Form aufgebaut werden. Bei den meisten in der Literatur aufgeführten Kreislaufsimulatoren wird dieser arterielle Teil durch ein einzelnes oder wenige volumen-elastische Elemente und einfache Strömungswiderstände wie Lochblenden oder Klemmschläuche realisiert [43, 68, 69, 72], welche, wie auch die eigenen Vorversuche zeigen, den Druckverlauf der Aorta nicht in der charakteristischen Weise abbilden. Hierbei zeigt sich häufig in der zweiten Hälfte der Systole ein unphysiologischer Abfall des Aortendruckes, dessen Ursachen und Auswirkungen im Folgenden noch näher untersucht werden. *In natura* steigt der Druck in der proximalen Aorta in der zweiten Systolenhälfte hingegen an, es kann daher davon ausgegangen werden, dass sich diese Unterschiede im Druckverlauf bei der Untersuchung nativer Klappen und ungerahmter Bioprothesen wegen ihrer elastischen Eigenschaften ungünstig auswirken. Nur wenige, sehr komplex aufgebaute Modelle erreichen natürlichen Werten entsprechende Druck- und Flußverläufe [70], bei diesen Systemen erschwert jedoch die große Zahl der zu justierenden Elemente die Einhaltung gleichbleibender Versuchsbedingungen über einen längeren Zeitraum bzw. bei zeitlich auseinander liegenden Messungen.

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines pulsatilen Linksherz-Simulators, welcher einerseits die natürlichen Druckverläufe soweit darstellen sollte, dass die Untersuchung nativer Herzklappen und biologischer Substitute möglich wird, andererseits mit möglichst wenig variablen Elementen arbeitet, um für lang angelegte vergleichende Untersuchungen einen hohen Grad der Reproduzierbarkeit der Messungen zu gewährleisten. Als Basis diente hierbei ein Modell mit einem kurvengesteuerten Kolbenpumpenantrieb und einem konventionellen arteriellen System, bestehend aus einer Luftkammer zur Simulation der aortalen Volumendehnbarkeit, einer Flüssigkeitsäule für den konstanten diastolischen Gegendruck und einer Lochblende als peripherem Widerstand. Zur Aufgabe gehörten die Konstruktion bzw. Auswahl und Beschaffung der Komponenten, der Aufbau eines solchen Simulators inklusive der notwendigen Messtechnik und die Vermessung des Systems. Anschließend sollte durch Modifikationen der Bauteile des arteriellen Nachlastsystem der aortale Druckverlauf innerhalb des Systems einem physiologischen Verlauf angenähert werden. Zur Evaluation dieses Modells wurden an nativen porcinen Aortenklappen verschiedene funktionelle Parameter wie Druckverlauf, Volumenstrom, Klappenbewegungen und dynamische Durchmesseränderungen auf unterschiedlichen Ebenen der Aortenwurzel vermessen und mit Daten nativer Klappen aus der Literatur verglichen.

Material und Methoden

2.1 Material und Präparation

Für alle Versuche mit nativen Klappen wurden Aortenklappen von Schweinen verwendet. Diese sind aufgrund ihrer nahezu gleichen Anatomie und den vergleichbaren physiologischen Verhältnissen als Ersatz für humane Herzklappen gut geeignet [74]. Die Schweineherzen wurden am Morgen des Versuchstages in der Norddeutschen Fleischzentrale Lübeck unmittelbar nach der Schlachtung der Tiere entnommen und anschließend die Aortenwurzel mit dem klappentragenden Apparat unter Beibehaltung eines etwa 1 cm breiten Muskelrandes proximal der Klappe herauspräpariert. An diesem Muskelrand wurde dann zur späteren Befestigung in der Versuchsapparatur eine 1,5 cm lange Dacron-Gefäßprothese (Hemashield Platinum, Boston Scientific Corp., Wayne, USA) in fortlaufender Technik angenäht. Die Koronararterien wurden jeweils mit einer Ligatur verschlossen, anschließend wurde die Aorta 3 cm oberhalb des sinutubulären Überganges abgesetzt und zur distalen Befestigung mit Hilfe von Kabelbindern auf einen zylindrischen Anschlußstück fixiert. Bis zum Beginn der Versuche wurden die so vorbereiteten Aortenwurzeln in physiologischer Kochsalzlösung gelagert.

2.2 Versuchsaufbau

Für die Untersuchungen der Funktionalität biologischer Herzklappen wurde in Eigenleistung an der Klinik für Herzchirurgie ein neuartiger Linksherz-Simulator entwickelt [67], welcher die wesentlichen Funktionen und Bestandteile des natürlichen Herzens nachbildet.

Der grundlegende Aufbau des Simulators ist in Abb. 2.2 dargestellt: Ein offenes Reservoir (1) mit einstellbarer Flüssigkeitshöhe stellt den atrialen Vordruck bereit. Von dort aus gelangt die Flüssigkeit über zwei parallel angeordnete selbststeuernde Scheiben-Ventile (2), welche die Mitralklappe darstellen, in einen kurzhubigen Membrankolben (3), der von einer der natürlichen Volumenkurve des Herzens angepassten Steuerscheibe (4) angetrieben wird. Der Antrieb ist frequenzvariabel und durch Austausch der Steuerscheiben können verschiedenen Schlagvolumina eingestellt werden. Eine einstellbare Luftkammer (5) am Pumpenausgang simuliert die Elastizität des Ventrikels, eine weitere Kammer unmittelbar unterhalb der Klappenebene (nicht dargestellt) ahmt die Strömungsverhältnisse der linksventrikulären Ausflussbahn nach. Die zu untersuchenden Herzklappen werden oberhalb davon freistehend zwischen den zwei Halterungen in einem Testraum (6) montiert, welcher bedarfsweise mit physiologischer Kochsalz-Lösung befüllt werden kann, um eine Austrocknung des biologischen Materials zu vermeiden. Oberhalb der Klappenhalterung befindet sich eine Umlenk-Kammer (7) mit einem optischen Fenster, welches eine Beobachtung und Dokumentation der Klappenbewegung ermöglicht. Das arterielle Nachlastsystem des Simulators ist aus drei Elementen aufgebaut: einer

höhenvariablen Flüssigkeitssäule (8), welche für einen konstanten diastolischen Gefäßdruck sorgt, einer justierbaren Luftkammer (9) zur Simulation der charakteristischen Dehnbarkeit der Aorta und einem speziell entwickelten peripheren Widerstandselement (10). Am oberen Ende der Säule befindet sich ein Überlauf (11), von dem aus die Flüssigkeit wieder zurück in das atriale Reservoir gelangt.

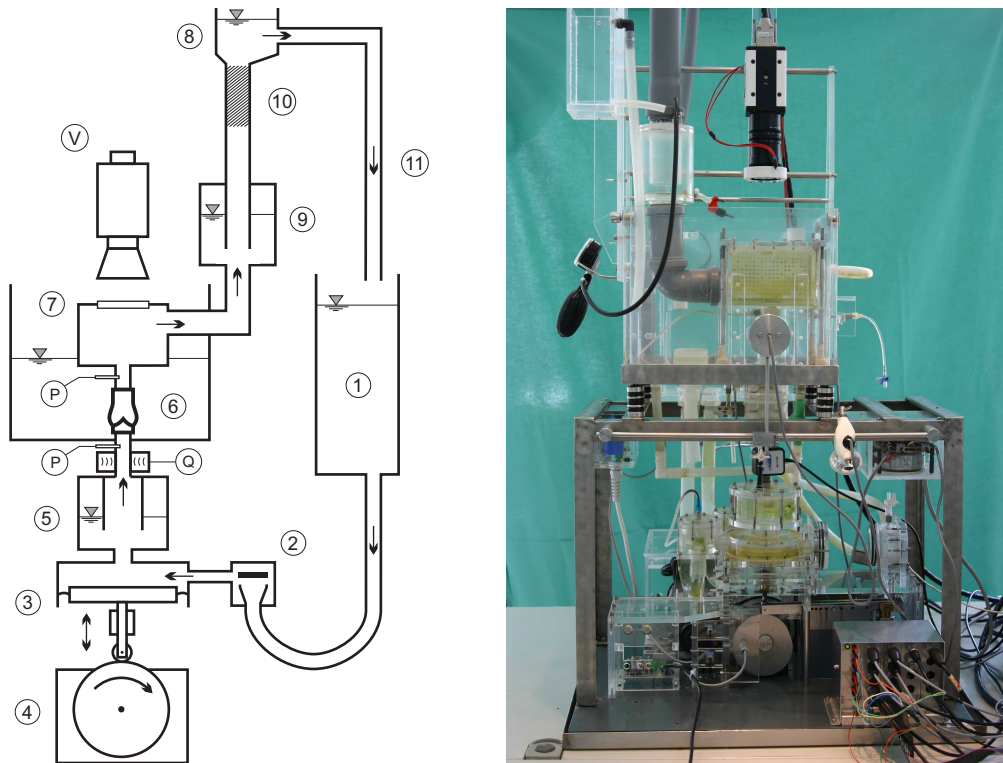


Abb. 2.1: Schematische Darstellung des Linksherz-Simulators (links) und fertiger Aufbau (rechts). (1) atriale Vorlast, (2) Mitralklappe (3) Kolben, (4) elektrischer Antrieb mit Steuerscheibe, (5) Ventrikel-Compliance, (6) Testraum mit Klappe, (7) Umlenk-Kammer mit Sichtscheibe, (8) höhenvariable Flüssigkeitssäule, (9) Aorten-Compliance, (10) peripherer Widerstand, (11) Rücklauf, (P) Druckmessung, (Q) Volummessung, (V) Videokamera

2.3 Anpassung des arteriellen Systems

Zu Beginn der Arbeit war im arteriellen Teil des Kreislauf-Simulators noch eine einfache ge-
lochte Platte als peripherer Widerstand eingebaut sowie eine zylindrische Luftkammer mit
einstellbarem Luftvolumen zur Simulation der aortalen Dehnbarkeit. Bei den ersten Mes-
sungen mit diesem System zeigte sich ein nicht-physiologischer Druckverlauf, gekennzeichnet
durch eine Absenkung des aortalen Druckes ab etwa einem Drittel der Systole und starken

Oszillationen (vergl. auch Abb. 3.3 a). Ein Druckverlauf dieser Art ist für Untersuchungen biologischer Klappen nicht akzeptabel.

Zur Verbesserung des Modells wurde zunächst eine Anpassung des Dehnungselementes angestrebt, welches in der vorliegenden Form einer luftgefüllten Kammer nur eine lineare Druck-Dehnungs-Charakteristik besitzt, im Gegensatz zum druckabhängigen nichtlinearen Verlauf bei der nativen Aorta. So zeigen beispielsweise mathematische Simulationen eines Modells unter Verwendung eines entsprechend angepassten Elementes deutlich bessere Ergebnisse in Bezug auf den Druckverlauf [57]. Zur Anpassung ist es notwendig, den genauen Druck-Dehnungsverlauf der Aorta zu ermitteln. Dafür wurden aus frischen Schweine-Aorten mit Hilfe eines speziellen Zweiklingen-Messers 3 mm breite und 2 cm lange Proben in Umfangsrichtung herausgeschnitten und an einer Kraft-Dehnungs-Messvorrichtung bis zur maximalen Ausdehnung vermessen. Aus den ermittelten Daten wurden mit Hilfe des Laplace'schen Gesetzes ($\sigma = p \cdot d / 2w$, mit σ Wandspannung, p Innendruck, d Durchmesser und w Wanddicke des Gefäßes) die jeweiligen Druck-Dehnungs-Verläufe berechnet und aus 19 Proben in 5%-Dehnungs-Schritten ein Mittelwert gebildet. Gleiche Messungen wurden dann auch an einer Membran aus elastischen Kunststoff (Polyurethan, $n = 12$) vorgenommen, als ein mögliches Material für das Dehnungselement. Dabei stellte sich jedoch heraus, dass dieser Kunststoff für die Simulation des arteriellen Systems nicht in Frage kommt, aufgrund einer im Vergleich zur Aorta praktisch gegensätzlichen Dehnungs-Charakteristik. Dies gilt ebenso für andere elastische Materialien wie Silikon oder Kautschuk.

Aus diesem Grunde wurde die Modifikation des Dehnungselementes wieder verworfen und stattdessen die Möglichkeit eines dynamisch veränderlichen Widerstandes untersucht. Zur Dämpfung der Oszillationen im Druckverlauf waren probeweise zuerst ein feinmaschiges Netzgewebe und später ein Einsatz aus offenporigen Schaumstoff in das Rohr der arteriellen Flüssigkeitssäule eingebracht worden. Dabei zeigte sich für das Maschengewebe kein Effekt, bei Verwendung des Schaumstoffes hingegen wurde die Amplitude der Schwingung geringer und auch der vorher beobachtete Druckabfall in der Systole war weniger ausgeprägt, insbesondere bei der Montage des Einsatzes im oberen Ende der Säule, wo dieser dann wie ein peripherer Widerstand arbeitet. Daraufhin wurde der ursprüngliche Lochscheiben-Widerstand ganz entfernt und verschiedene Schaumstoffe mit unterschiedlichen Porengrößen (0,7 bis 1,2 mm), Dichte (16 bis 23,5 kg/m³), sowie Elemente verschiedener Länge (5 bis 15 cm) vermessen. Schrittweise konnte so zunächst der angestrebte systolische Druck von 120-125 mmHg erreicht werden und durch Variation insbesondere der Elastizität des Schaumstoffes auch eine Anpassung des systolischen Druckverlaufes an vergleichbar physiologische Verhältnisse. Der Schaumstoff-Einsatz war bei diesen Messungen innerhalb der Säule nur am oberen Ende gegen das Herausrutschen gesichert, ansonsten bis auf die Reibung gegenüber der Rohrwand frei beweglich. Durch die Verwendung eines durchsichtigen Rohrstückes konnte gut beobachtet werden, wie das elastische Material während der Systole durch den Staudruck des Flüssigkeitsstroms komprimiert wurde. Es war zu vermuten, dass sich dabei wegen einer Änderung der Porengröße infolge der Kompression auch die Charakteristik des Widerstandes im

Verlauf der Systole verändert, mit dem beobachteten positiven Effekt auf den Druckverlauf. Zur Überprüfung der Widerstandscharakteristik wurden daher abschließend die statischen Druckdifferenzen über dem Element bei verschiedenen Flussraten von 2 bis 18 L/min gemessen und mittels polynomischer Regression analysiert. Vergleichend dazu ergeben sich für einen konventionellen Strömungswiderstand die Druckdifferenzen aus $\Delta p = z \cdot \rho / 2 \cdot w^2$ (mit z Widerstandsbeiwert, ρ Dichte der Flüssigkeit, w Strömungsgeschwindigkeit)[9].

Das endgültige Widerstandselement besteht aus einem 10 cm hohen zylindrischen Block aus kompressiblen, offenporigen Kunststoffmaterial (Eulastic HR23, Kabelwerk Eupen, Belgien), mit einer Porengröße von ca. 0,9 mm, einem spezifischen Gewicht von 21 kg/m³ und einem Deformationskoeffizienten von 0,5 N/mm. Der Durchmesser des Elements beträgt 5,2 cm, bei einem Rohrdurchmesser von 5,0 cm. Mit diesem Widerstand wurden alle nachfolgenden Untersuchungen durchgeführt.

2.4 Datenerfassung und -auswertung

2.4.1 Hämodynamische Parameter

Druckwerte wurden mit Hilfe zweier kapazitiver Druckaufnehmer Envec Ceracore M (Endress+Hauser, Maulburg, Deutschland) gemessen. Diese waren für den linksventrikulären Druck 4 cm unterhalb und für den aortalen Druck 6 cm oberhalb der Klappe angebracht (Abb. 2.2, P). Dieser Abstand wurde gewählt, um mögliche Verfälschungen der Druckmessungen durch Wirbelbildung hinter der Klappe auszuschließen. Die Druckaufnehmer waren dabei so kalibriert, dass der durch die Höhendifferenz bedingte hydrostatische Druckunterschied ausgeglichen wurde. Die Sensoren waren firmenseitig auf einen Messbereich von -20 bis +160 mmHg eingestellt, die Auflösung liegt bei 0,02 mmHg. Der Volumenfluss durch die Klappe wurde mit einem Ultraschall-Flussmeßgerät TS-410 (Transonic Inc., Ithaca, USA) erfasst, dessen Sensor direkt unterhalb der Klappe montiert war (Abb. 2.2, Q). Dieser Sensor misst den Volumenfluss durch Differenzen in der Laufzeit des Ultraschallsignals zwischen dem Sender und Empfänger und kann Volumenflüsse bis zu 20 L/min erfassen. Der Sensor arbeitet bidirektional, mit einer Auflösung von 2 ml/min.

Die Druck- und Flusswerte wurden mittels eines Analog-Digital-Wandlers erfasst und aufgezeichnet. Die Messfrequenz betrug 500 Werte pro Sekunde. Pro Messung wurden mindestens zehn aufeinander folgende Herzzyklen aufgezeichnet (zur Mittelwertbildung), bei gleichzeitiger Videoaufnahme je zwei Herzzyklen, aufgrund der begrenzten Bildspeicherkapazität der Kamera. Hier wurden dann entsprechend mehrere Messungen nacheinander durchgeführt. Die Auswertung der Daten erfolgte gemäß der internationalen Norm für die Testung von Herzklappen (ISO 5840 [42]). Als klappenspezifische Parameter wurden der mittlere Druckgradient über die Klappe (entspr. dem Mittelwert der positiven Druckdifferenzen in der Systole), der maximale Druckgradient, das Schließvolumen (entspr. dem Volumen, welches während der Schließbewegung der Klappe zurück in den linken Ventrikel fließt) und das Leckvolumen in

der Diastole ermittelt. Zur Beurteilung des Kreislaufsystems wurden zusätzlich die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt max., entspr. der größten Steigung der Aortendruckkurve zu Beginn der Ejektionsphase), der maximale und mittlere Aortendruck sowie verschiedene Zeitabstände wie die Zeitdauer bis zum Erreichen des maximalen Flusses, die Dauer des Vorwärtsflusses und der Zeitpunkt sowie die Dauer des Klappenschlusses ausgewertet.

Aus den aufgenommenen Daten können auch die spezifischen Werte des arteriellen Systems ermittelt werden. Für die Berechnung der Impedanzen wurden die Druck- und Flußverläufe mit Hilfe der Software Mathcad (Mathsoft Inc., Cambridge, USA) über eine Fast-Fourier-Transformation in ihre einzelnen Frequenzanteile zerlegt und der jeweilige Quotient aus Druck- gegen Flußamplitude gebildet. Der Mittelwert der Impedanzen von der zweiten bis zwölften Vielfachen (ausgehend von Literaturangaben) der Grundfrequenz entspricht der charakteristischen Impedanz der proximalen Aorta, der Gesamtimpedanz bei 0 Hertz abzüglich der charakteristischen Impedanz entspricht dem peripheren Widerstand [91].

2.4.2 Dimensionen der Aortenwurzel

Für die Messungen von Durchmesser- und Längenveränderungen der nativen Aortenwurzel während des Herz-Zyklus wurden auf Höhe des sinutubulären Übergangs (STJ), an den Kommissuren (COM), in der Mitte der Sinus von Valsalva (SIN) und auf Höhe des chirurgischen Annulus (ANN) jeweils drei Ultraschall-Mikrometer (Sonometrics Corp., London, Kanada) von außen mit einem Faden an die Aortenwurzel angeheftet. Die genaue Anordnung der Mikrometer-Kristalle ist in Abb. 2.2 dargestellt. Bei den Sensoren handelt es sich um sehr leichte Kristalle (Gewicht ca. 20 mg) mit einem Durchmesser von 1 mm, welche bidirektional Abstände untereinander mit einer Ausflösung von 0,06 mm erfassen können.

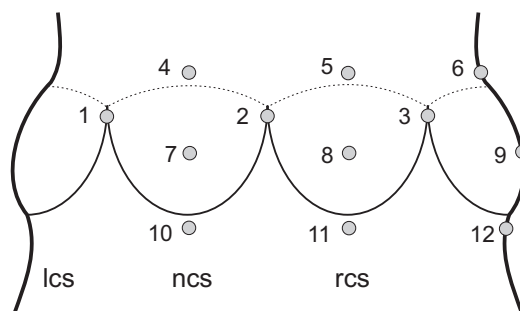


Abb. 2.2: Anordnung der Ultraschall-Mikrometer

Die Aufzeichnungsfrequenz betrug 180 Werte pro Sekunde. Mit Hilfe eines parallel aufgenommenen Triggersignals konnten die Mikrometermessungen bedarfsweise mit den Druck-, Fluss- und Videodaten synchronisiert werden. Aufgezeichnet wurden jeweils gleichzeitig die Abstände der Sensoren einer Ebene zueinander. Diese Messung wurde dreimal pro Ebene durchgeführt. Aus den drei Distanzen, welche die Seiten a, b und c eines Dreiecks darstellen,

konnte dann mit Hilfe der Heron'schen Flächenformel und des Sinussatzes [13] der Radius R des Umkreises berechnet werden:

$$R = \frac{a \cdot b \cdot c}{4 \cdot \sqrt{s \cdot (s - a)(s - b)(s - c)}} \quad \text{mit} \quad s = \frac{(a + b + c)}{2}$$

Aus diesen Werten wurden Durchmesser bzw. Querschnittsfläche der jeweiligen Ebene bei maximalen systolischem und minimalen diastolischem Druck ermittelt. Die prozentualen Veränderungen der Wurzeldimensionen werden in Bezug auf den diastolischen Wert angegeben. Darüberhinaus wurden die Distanzen zwischen den Mikrometern 4 - 10, 5 - 11 und 6 - 12 (siehe Abb. 2.2) vermessen und daraus die jeweiligen Höhenveränderungen des nichtkoronaren (ncs), rechkoronaren (rcs) und linkskoronaren Aortensinus (lcs) bestimmt als Maß für die Längenveränderungen der Aortenwurzel während des Zyklus.

2.4.3 Öffnungs- und Schließverhalten

Mittels einer Hochgeschwindigkeitskamera Motionscope HR-1000 (Redlake Imaging Corp., Morgan Hill, USA) konnten die Bewegungen der Aortenklappensegel während jeweils zweier aufeinander folgenden Zyklen aufgezeichnet werden. Die Kamera befand sich senkrecht oberhalb der montierten Aortenklappen (Abb. 2.2, V).

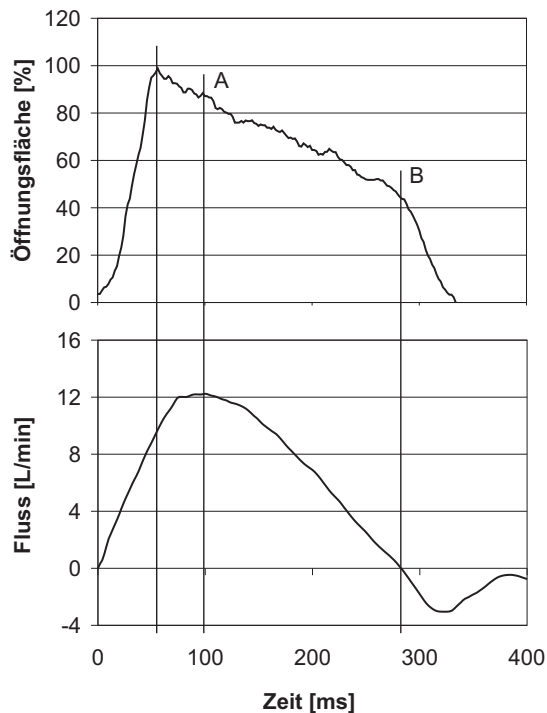


Abb. 2.3: Zur Auswertung des Öffnungs- und Schließverhaltens einer Aortenklappe: Maximale Klappenöffnung, Öffnungsfläche bei maximalem Fluss (A) und am Ende der Ejektionsphase (B). Oben: Bestimmung der Öffnungsfläche aus Dreiecksflächen.

Die Aufzeichnung erfolgte bei den Versuchen mit einer Rate von 500 Bildern pro Sekunde simultan zur Messung der Druck- und Flusswerte. Die Videosequenzen wurden anschließend digitalisiert und in eine Folge von Einzelbildern überführt. Mit Hilfe einer selbstentwickelten

Bildanalyse-Software wurde dann bildweise die Bewegung der einzelnen Klappensegel vermessen und daraus die prozentuale Klappenöffnungsfläche in Bezug auf die maximale Öffnung berechnet. Hierbei ergibt sich die Öffnungsfläche näherungsweise aus der Addition der Flächen von sechs Dreiecken, welche jeweils durch den gemessenen Abstand zwischen Segelmitte und Klappenzentrum (L), dem halben Durchmesser der Klappe (R) und dem halben Winkel zwischen den Kommissuren (α) bestimmt wurden. Abb. 2.3 zeigt exemplarisch die Entwicklung der Klappenöffnungsfläche über eine Systole und den dazugehörigen Volumenstrom. Für den Vergleich mit dem Verhalten der natürlichen Aortenklappe [39, 50, 82, 83, 85] wurden folgende spezifische Öffnungsflächen- bzw. Flusswerte und Zeitabstände analysiert: Die initiale Öffnungsfläche am Übergang von isovolumetrischer Kontraktion zur Ejektionsphase, die Dauer des Öffnungsvorganges bis zur maximalen Klappenöffnung und der Volumenfluss zu diesem Zeitpunkt, des Weiteren die Klappenöffnungsfläche bei maximalem Volumenfluss (Fläche A) und die Öffnungsfläche am Ende der Ejektionsphase (Fläche B). Darüber hinaus wurden für alle Phasen des Öffnungs- und Schließvorganges die zeitlichen Abstände ausgewertet, gerechnet jeweils von Beginn der Ejektionsphase.

2.5 Versuchsdurchführung

Die Untersuchungen wurden bei einer Herzfrequenz von 64 pro Minute und einem Schlagvolumen von 55 ml durchgeführt. Der Vorhofdruck betrug 5 - 6 mmHg, der voreingestellte diastolische Druck 80 mmHg. Als Testflüssigkeit wurde 0,9%ige physiologische Kochsalzlösung mit einer Dichte von 1,05 g/ml und einer Viskosität von 0,9 mPa·s verwendet. Die Versuche wurden für die ersten zwei Versuchsreihen bei 37 °C, für die beiden anderen Reihen bei Umgebungstemperatur durchgeführt.

Für die Evaluation des Modells (Vergleich mit Daten nativer Klappen) wurden vier Versuchsreihen durchgeführt. Dabei wurden in einer initialen 1. Reihe ($n = 12$) allgemeine Messungen zum Druckverlauf, zur Klappenbewegung und den zyklischen Dimensionsveränderungen (in dieser ersten Reihe nur auf Ebene der Kommissuren) durchgeführt. Diese Messreihe diente zur Überprüfung und Justierung aller Funktionen des Simulators. In einer 2. Reihe ($n = 18$) wurden dann ausführlich die zyklische Dimensionsänderungen in allen Ebenen vermessen, sowie zusätzlich die longitudinale Dehnung. Um den möglichen Einfluss der Arbeitstemperatur innerhalb des Kreislauf-Simulators auf Parameter wie das Dehnungsverhalten der Aortenwurzel und das Bewegungsmuster der Taschenklappensegel zu ermitteln, wurden in einer 3. Reihe ($n = 12$) noch einmal die Dimensionsänderungen für alle Ebenen vermessen und in einer 4. Reihe ($n = 8$) nochmals die Klappenbewegungen. In allen Messreihen wurden Druck- und Flußverläufe zur Beurteilung der Hämodynamik der Klappen aufgenommen.

2.6 Statistik

Die Meßreihen wurden zum Teil parallel zu weiteren Untersuchungen durchgeführt, dadurch bedingt variiert die Gruppenstärke.

Die im folgenden dargestellten Werte sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Vergleiche der hämodynamischen und dimensionalen Werte der vier Messreihen untereinander wurden parameterweise nach dem allgemeinen linearen Modell durchgeführt, im Falle von Signifikanzen wurde der Tukey-Test als Folgetest benutzt.

Die Gegenüberstellung mit physiologischen Daten aus der Literatur erfolgt deskriptiv.

Ergebnisse

3.1 Vorversuche

3.1.1 Dehnungselement

Abb. 3.1 zeigt den für eine Modifikation des arteriellen Dehnungselementes ermittelten Druck-Dehnungsverlauf von frischen Schweine-Aorten und einer Membran aus Polyurethan. Deutlich erkennbar ist eine gegenläufige Charakteristik des Kunststoffes. Für den Bereich physiologischer Drücke weist dieser eine im Vergleich zur Aorta sehr geringe Dehnbarkeit auf (nur 10 % gegenüber 60 % bei ca. 200 mmHg), bei hohen Drücken hingegen ist die Dehnbarkeit überproportional groß.

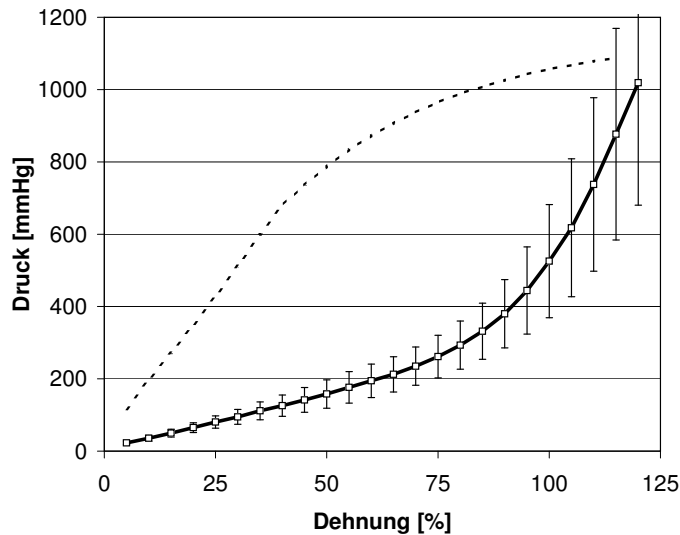


Abb. 3.1:
Druck-Dehnungsverlauf
der Aorta (dicke Linie)
und eines Kunststoffes
(gestrichelt)

Der Dehnungsverlauf der Aorta zeigt erwartungsgemäß eine hohe Dehnbarkeit bei niedrigen Drücken und progressiv abnehmende Werte bei steigendem Druck. Der Verlauf ist qualitativ vergleichbar mit physiologischen Charakteristika [53], die ermittelten Dehnungswerte sind im Vergleich etwas niedriger als Literaturangaben (gemessene 25 % bei 80 mmHg und 40 % bei 120 mmHg gegenüber 33 % bzw. 44% [55]).

3.1.2 Widerstandselement

Für die Anpassung des arteriellen Systems an naturnahe Verhältnisse wurde in das Modell ein kompressibles Widerstandselement integriert. Die Ergebnisse der statischen Messungen zur Bestimmung der Charakteristik dieses Widerstandes sind in Abb. 3.2 dargestellt:

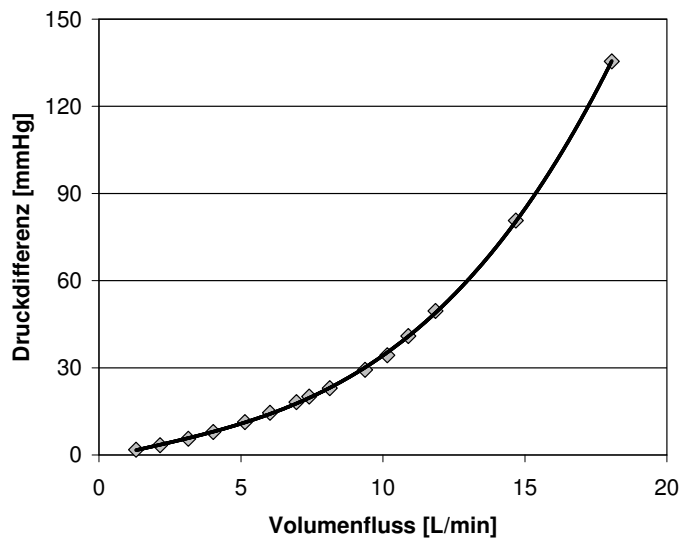


Abb. 3.2:
Charakteristik des
Widerstandselementes

Die Analyse des Kurvenverlaufes weist für das Element einen in 3. Ordnung vom Volumenstrom abhängigen Verlauf der Druckdifferenz über den Widerstand aus. Die polynomische Regression ergab für die Druckdifferenz $\Delta p = 0,0208Q^3 + 0,0833Q^2 + 2,3017Q - 1,2502$ (mit Q Volumenstrom), der Korrelationsfaktor beträgt $r = 0,9998$.

3.1.3 Druckverlauf

Die anfänglichen Messungen des Aortendruckverlaufes, bei denen verschiedene Schaumstoff-Einsätze als peripherer Widerstand variiert wurden, waren jeweils einzelne Messungen, deren Ergebnisse hier nicht explizit dargestellt sind. Abb. 3.3 zeigt exemplarisch den Druckverlauf im arteriellen Teil des Systems bei Verwendung des endgültigen Widerstandselements (Kurve b). Im Vergleich dazu ist der Druckverlauf mit einer konventionellen Lochplatte als Widerstand dargestellt (Kurve a), beide an der gleichen Aortenwurzel aufgenommen. Nach einem vergleichbaren frühsystolischen Druckanstieg fällt hier der Druck noch vor Erreichen eines adäquaten Maximaldruckes im weiteren Verlauf der Systole stark ab, wohingegen sich bei dem dynamisch-kompressiblen Widerstandselement eine gleichmäßiger Verlauf des Druckes über die Systole einstellt, welcher in der Ejektionsphase angenähert einem physiologischen Verlauf (Kurve c) folgen kann. In der Rückflußphase fällt auch hier der Druck stärker ab als es in vivo zu beobachten ist und pendelt sich dann nach Klappenschluß auf den von der Flüssigkeitssäule vorgegebenen diastolen Druck ein.

Abb. 3.4 zeigt die dazugehörigen Flussverläufe und Klappenbewegungen für beide Widerstandsvarianten. Für den Volumenstrom ergeben sich sowohl in der Amplitude wie auch beim zeitlichen Verlauf der systolischen Ejektion keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Varianten. Bei den Bewegungen der Taschenklappensegel zeigt sich bei Verwendung des konventionellem Widerstandes im Vergleich ein etwas unregelmäßigerer Verlauf gegenüber dem dynamischen Widerstand, mit einer geringeren Öffnungsfläche in der mittleren Systole (Fläche A: 76,5 % der maximalen Öffnungsfläche, gegenüber 90,6 %), die anderen spezifischen

Öffnungswerte sind miteinander vergleichbar (siehe auch Tab. 3.4). Die gegenüberstellenden Messungen mit beiden Widerstandsvarianten wurden noch an zwei weiteren Aortenwurzeln durchgeführt, mit vergleichbarem Ergebnis.

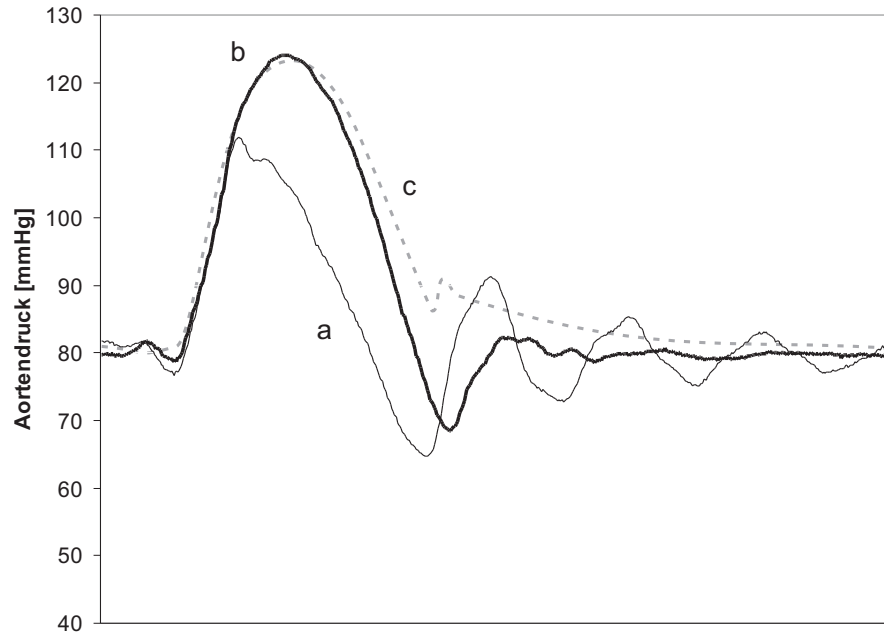


Abb. 3.3: Druckverläufe in der Aorta ascendens. (a) mit konventionellem Widerstand, (b) mit dynamischem Widerstand, (c) idealer physiologischer Verlauf

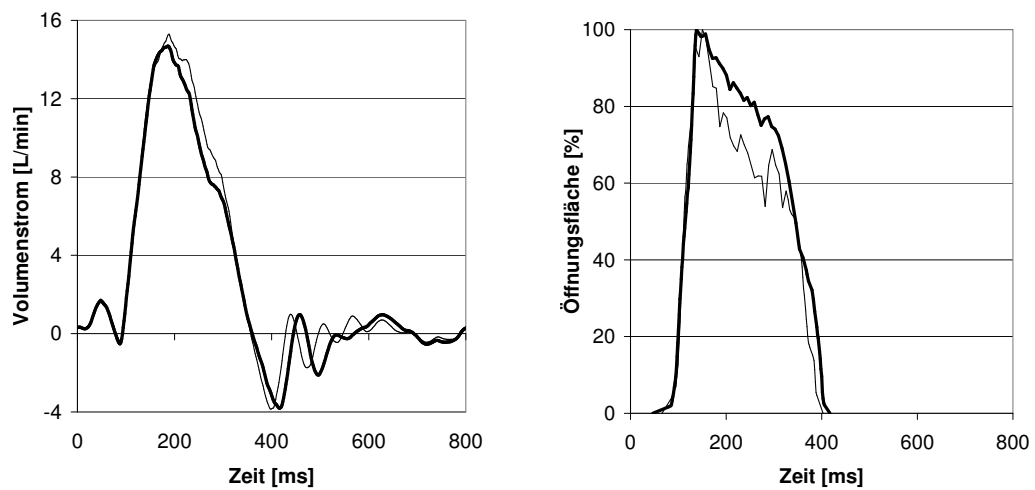


Abb. 3.4: Vergleich des Flussverläufe (links) und Öffnungsflächen (rechts) bei konventionellem Widerstand (dünne Linien) und dynamischem Widerstand (dicke Linien)

Aus den Daten dieser drei Messungen wurden die in Abb. 3.5 dargestellten spezifischen Werte der beiden arteriellen Systeme ermittelt:

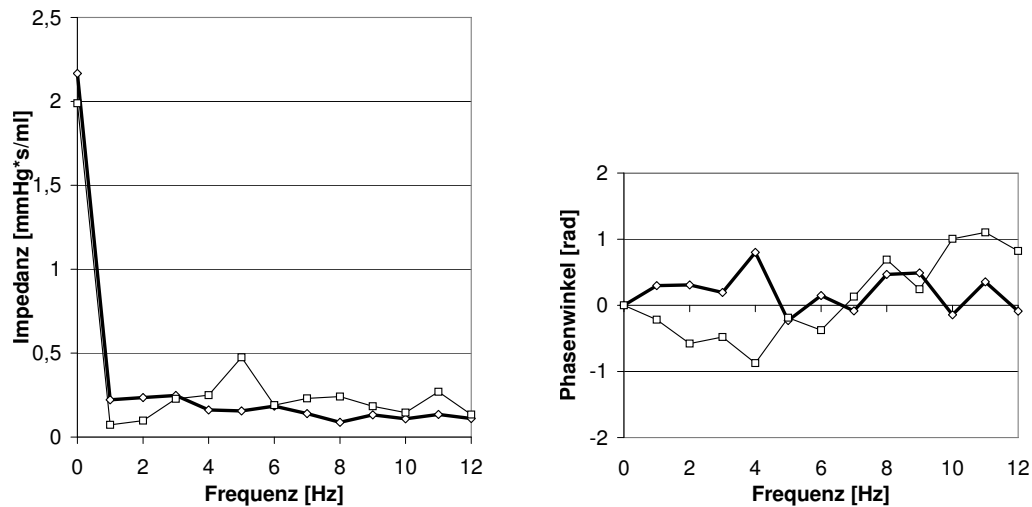


Abb. 3.5: Vergleich von Impedanz und Phasenwinkel bei konventionellem Widerstand (dünne Linien) und dynamischem Widerstand (dicke Linien)

Die berechneten Werte für den peripheren Widerstand betragen $1,699 \pm 0,07$ mmHg-s/ml bei konventionellem Widerstand und $2,063 \pm 0,19$ mmHg-s/ml bei dynamischen Widerstand und liegen damit für beide Konfigurationen höher als die in der Literatur angegebenen Werte. Für Erwachsene werden hier Werte von 0,86 bis 1,26 mmHg-s/ml [60, 61, 70] beschrieben. Bei der charakteristischen Impedanz liegt der Wert bei Verwendung des dynamischen Widerstandes mit $0,076 \pm 0,02$ mmHg-s/ml im Bereich der physiologischen Daten (0,036 - 0,068 mmHg-s/ml), bei einem konventionellen Widerstand ergibt sich mit $0,139 \pm 0,01$ mmHg-s/ml ein höherer Wert.

3.2 Hämodynamische Messungen

In der ersten Messreihe konnte fünf Proben wegen unzureichender Druckverläufe nicht verwertet werden, ebenso eine der zweiten Messreihe. Bei drei weiteren Messungen der zweiten Reihe war der elektronische Datenaufnehmer defekt. Je eine Messung der zweiten und der vierten Messreihe wurden wegen einer offensichtlichen Stenose der Klappe verworfen, eine Klappe der dritten und eine der vierten Messreihe zeigten einen atypischen, verlangsamten Klappenschluß und wurden ebenfalls ausgeschlossen (Einzelwerte der Messungen siehe Tab. D.3 im Anhang). Die Ergebnisse der hämodynamischen Messungen sind in Tab. 3.1 aufgeführt. Für die transvalvulären Druckgradienten und das Schließvolumen ergaben sich dabei keine Unterschiede zwischen den Messreihen, lediglich im Vergleich des mittleren Gradienten

zwischen der ersten und vierten Reihe war ein Unterschied feststellbar (ca. 1,8 mmHg; $p = 0,013$). Ein Einfluss der Arbeitstemperatur (37 °C für die beiden ersten Reihen und 20 °C in Folge) konnte ebenfalls nicht festgestellt werden. In der ersten und zweiten Reihe zeigten je 4 Klappen und in der dritten Reihe eine Klappe geringgradige Insuffizienzen (0,22 - 0,94 ml/Diastole), die Mehrzahl der untersuchten Klappen war ohne messbare Leckagen.

	Mittlerer Druckgradient [mmHg]	Spitzen- [mmHg]	Schließvolumen [ml]	Druckanstieg [mmHg/s]
1. Reihe (n = 7)	4,77 ± 1,03	12,30 ± 1,02	-2,97 ± 0,76	876,4 ± 107,2
2. Reihe (n = 13)	5,74 ± 1,13	14,21 ± 3,48	-3,04 ± 0,72	654,3 ± 140,7
3. Reihe (n = 9)	5,24 ± 0,60	12,56 ± 1,97	-2,99 ± 0,70	676,9 ± 172,2
4. Reihe (n = 6)	6,56 ± 0,26	14,99 ± 1,34	-3,13 ± 0,79	866,7 ± 82,0

Tab. 3.1: Ergebnisse der hämodynamischen Messungen

Die ermittelten Werte sind vergleichbar mit denen von aortalen Homografts ($5,5 \pm 2,1$ mmHg mittlerer bzw. $11,4 \pm 4,6$ mmHg maximaler Druckgradient [27]) und Autografts ($3,7 \pm 2,1$ mmHg bzw. $7,4 \pm 6,2$ mmHg [73]) aus echokardiographischen Untersuchungen. Werte für Schließvolumina lassen sich lediglich in vitro ermitteln, hier werden für frisch entnommene aortale Homografts vergleichbarer Größe Werte zwischen 1,4 und 3,6 ml angegeben [89]. Unterschiede zwischen den Messreihen ergaben sich bei der maximalen aortalen Druckanstiegsgeschwindigkeit. Die Werte der 1. und 4. Reihe decken sich mit Daten aus der Literatur (898 ± 373 mmHg/s [76]), die der 2. und 3. Reihe sind kleiner (p -Werte: 0,013 bzw. 0,046 gegenüber der 1. Reihe und 0,019 der zweiten gegenüber der 4. Reihe), liegen aber noch im Bereich der Streuung des Vergleichswertes.

Die folgenden Werte wurden als Parameter der Funktionalität des artifiziellen arteriellen Systems erhoben, mögliche Gruppenunterschiede wurden bei der Mittelwertbildung nicht berücksichtigt. Der maximale Aortendruck betrug im Mittel $133,3 \pm 6,1$ mmHg und war damit höher als ursprünglich angestrebt, der mittlere Aortendruck lag bei $89,5 \pm 1,4$ mmHg. Die Auswertung des zeitlichen Ablaufes der simulierten Herzschläge ergab für die Gesamtdauer eines Zyklus $0,941 \pm 0,002$ s (gemessen wurde jeweils vom Beginn einer Ejektionsphase zur nächsten), dies entspricht mit einer Frequenz von 63,8 Schlägen pro Minute dem voreingestellten Wert. Die Dauer der Ejektionsphase betrug $0,288 \pm 0,016$ s (entspr. $30,6 \pm 1,7$ % der Zyklendauer), die Zeit vom Beginn des Vorwärtsflusses bis zum Maximalwert des Flusses betrug $0,099 \pm 0,013$ s (entspr. $34,4 \pm 3,6$ % der Ejektionsdauer). Zusätzlich wurde, abweichend von der normgerechten Bestimmung des Schließvolumens wie oben [42], noch der

Zeitabstand zwischen dem Beginn des Rückflusses und dem ersten (stärksten) Minimum der Flusskurve ermittelt, da dieser Wert in Zusammenhang mit dem finalen Klappenschluss zu stehen scheint. Hier ergab sich ein Wert von $0,040 \pm 0,006$ s ($0,027 - 0,05$ s; zum Vergleich siehe Kap. 3.4).

3.3 Dimensionale Veränderungen

Die Ergebnisse der Messungen der Durchmesseränderungen der Aortenwurzel während des Herz-Zyklus zeigt Tab. 3.2. Dabei konnten in der ersten Messreihe vier Messungen wegen zu starker Störungen des Mess-Signals nicht verwertet werden, in der zweiten und dritten Messreihe je zwei Messungen (Einzelwerte siehe Tab. D.4). Der statistische Vergleich zwischen der 2. und 3. Messreihe, mit unterschiedlichen Temperaturen, ergab keine Unterschiede. Die Reihen wurden daher bei der Mittelwertbildung zusammengefasst.

	Durchmesser [mm]		Differenz	
	Systole	Diastole	[mm]	[%]
STJ (n = 17)	$32,39 \pm 3,23$	$29,00 \pm 2,53$	$3,39 \pm 1,04$	$11,62 \pm 3,07$
COM (n = 32)	$36,30 \pm 2,89$	$30,63 \pm 2,35$	$5,57 \pm 0,92$	$17,87 \pm 2,63$
SIN (n = 15)	$41,58 \pm 4,64$	$38,46 \pm 4,26$	$3,12 \pm 0,76$	$8,10 \pm 1,87$
ANN (n = 18)	$39,00 \pm 4,05$	$38,11 \pm 4,01$	$0,89 \pm 0,30$	$2,35 \pm 0,74$

Tab. 3.2: Größenänderung der Aortenwurzel während des Zyklus

Die Ebenen unterscheiden sich signifikant in ihrer relativen Ausdehnung während der Systole ($p < 0,001$ für alle Vergleiche), die stärkste Dehnung ist dabei an den Kommissuren zu beobachten (ca. 18 % für einen Druckbereich von 80 bis 130 mmHg). Dies gilt entsprechend auch bei den absoluten Werten, für Sinus und sinutubulären Übergang stellt sich dort jedoch kein Unterschied dar.

Die Gegenüberstellung mit Daten aus der Literatur zeigt für die Expansion des sinutubulären Übergangs Werte von 11 % [55] und 17,1 % [51] bzw. 14 - 29 % [33] Ausdehnung über den Zyklus, für die Kommissuren Werte von 16 % [10] bzw. 28 % [51] und für die Sinus von Valsalva 13 - 17 % [33, 51]. Die gemessenen Dehnungen liegen damit am unteren Rand der beschriebenen Werte. Ein wesentlicher Unterschied zu natürlichen Werten zeigt sich in der Ebene des chirurgischen Annulus. Im Modell ergibt sich eine Vergrößerung des Durchmessers während der Systole (um 2,35 %), in vivo hingegen wird der Durchmesser der Aortenwurzel-Basis in einer Größenordnung von 9 - 22 % kleiner [21, 84].

Tab. 3.3 zeigt die longitudinalen Veränderungen der Dimensionen der nativen Aortenwurzel während eines Herz-Zyklus. Diese Werte wurden nur in der 2. Messreihe erhoben (Einzelwerte Tab. D.5), da die Anordnung der Sonomikrometer bei den späteren Messungen aus Gründen einer genaueren Zuordnung der Ebenen geändert wurde.

	Höhe [mm]		Differenz	
	Systole	Diastole	[mm]	[%]
nCS (n = 10)	16,65 ± 1,79	15,63 ± 1,39	1,02 ± 0,55	6,41 ± 3,19
rCS (n = 13)	18,64 ± 3,83	17,25 ± 3,62	1,29 ± 0,78	8,32 ± 4,23
lCS (n = 14)	19,48 ± 3,19	18,51 ± 3,01	0,91 ± 0,41	4,86 ± 2,06

Tab. 3.3: Größenänderung der Aortenwurzel in Längsrichtung

Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Aortenwurzel während der Systole auch der Länge nach ausdehnt, tendenziell mit Unterschieden zwischen den einzelnen Abschnitten, dies ließ sich jedoch nur bei den relativen Differenzen zwischen dem rechts- und linkskoronaren Sinus statistisch belegen ($p = 0,024$). In vivo zeigt sich dieses asymmetrische Verhalten der Aortenwurzel deutlicher. Nach Lansac et al. vergrößert sich die Länge des nichtkoronaren Sinus im Verlauf des Zyklus um $5,1 \pm 0,6$ %, die des rechtskoronaren um $11,5 \pm 1,0$ % und des linkskoronaren Sinus um $8,7 \pm 1,4$ % [52] und führt dabei zu einer Veränderung der Neigung gegenüber der Annulus-Ebene, was bei den vorliegenden Messungen nicht untersucht werden konnte. Im Vergleich liegen die ermittelten Dehnungswerte, wie bei den radialen Messungen, im unteren Bereich der angegebenen Daten. Eine andere (in vitro-) Studie beschreibt für die longitudinale Ausdehnung höhere Werte [38]. Dort wird eine um 15 ± 8 % kleinere diastolische Länge gegenüber der Systole angegeben (entspr. umgerechnet 17,6 % Ausdehnung), bei jedoch stark variierenden Charakteristika der einzelnen Aortenwurzeln.

3.4 Öffnungs- und Schließverhalten

Anhand der Videoaufzeichnungen mit hoher Bildrate und synchroner Messung von Volumenstrom und transvalvulären Druck konnten die Phasen des Öffnungs- und Schließvorgangs der Aortenklappen im vorliegenden Kreislaufsimulator sehr detailliert untersucht werden. Dabei waren bis auf zwei Klappen der ersten Messreihe (wegen Fehler bei der Aufzeichnung) alle vorgesehenen Aortenklappen verwertbar, zusätzlich wurde je zwei weitere aus der 2. und 3. Messreihe mit aufgenommen. Wie bereits bei den vorigen Messungen zeigte sich bezüglich der zwei Arbeitstemperaturen kein Unterschied zwischen den Messreihen, die dargestellten

Ergebnisse in Tab. 3.4 sind zusammengefaßte Mittelwerte, gegenübergestellt den Daten aus verschiedenen Tierversuchsstudien.

	Messungen	Literaturangaben			
		[39]	[50]	[82, 83]	[85]
Init. Öffnung [%]	$4,6 \pm 2,0$	8	-	$13,2 \pm 5,6$	-
Dauer [ms]	$48,3 \pm 10,9$	$36,2 \pm 8,9$	$26,6 \pm 0,8$	$17,6 \pm 1,6$	$30,0 \pm 5,6$
Fluss [%]	$73,1 \pm 4,4$	75	$41,2 \pm 3,8$	-	72 ± 17
Fläche A [%]	$78,6 \pm 5,7$	-	-	-	92 ± 8
Fläche B [%]	$55,3 \pm 4,1$	$54,7 \pm 6,8$	$71,8 \pm 7,7$	$52,6 \pm 7,5$	22 ± 17

Tab. 3.4: Öffnungs- und Schließverhalten der nativen Aortenklappe

Ähnliche Werte finden sich auch in einer neueren echokardiographischen Studie [37]. Für die Dauer des Öffnungsvorganges der Aortenklappe wird dort ein Wert von 76 ± 30 ms angegeben, für die Öffnungsfläche zum Ende der Ejektionsphase (Fläche B) 68 ± 12 % der maximalen Öffnung. Abb. 3.6 zeigt exemplarisch die beobachteten Öffnungsflächen zu den markanten Zeitpunkten des Zyklus:

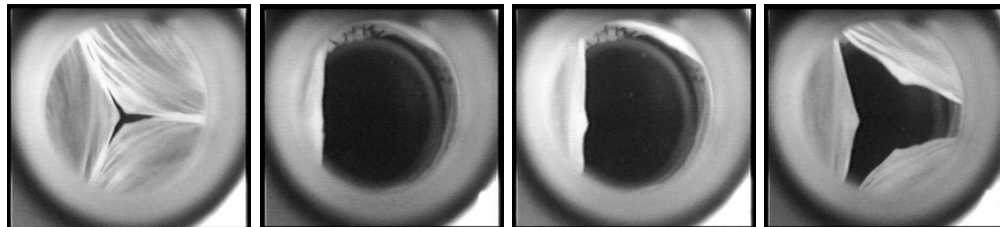


Abb. 3.6: Öffnungsverhalten der nativen Aortenklappe (von links: Öffnung zum Ende der isovolumetrischen Kontraktion, maximale Klappenöffnung, Öffnung zum Zeitpunkt des maximalen Vorwärtsflusses und zum Beginn des Rückflusses)

Bei der Auswertung zeigte sich in Abweichung zum beschriebenen Protokoll, dass die Fläche B (in der Literatur allgemein der Übergang zwischen der langsamen, mittelsystolischen und der schnellen finalen Schließbewegung) nicht mit dem Ende der Ejektionsphase und damit dem Beginn des Rückflusses übereinstimmt. In den Aufzeichnungen ließ sich dieser Punkt bei fast allen Klappen vor dem Beginn des Rückflusses identifizieren, nach $0,259 \pm 0,029$ s (siehe Tab. D.6). Der Rückfluß begann erst nach $0,296 \pm 0,019$ s, die zu diesem Zeitpunkt ermittel-

ten Öffnungsflächen betragen dann $33,8 \pm 6,8 \%$ des Maximalwertes. Anhand der Abb. 3.7 läßt sich das enge Zusammenspiel der untersuchten Parameter und deren Bedeutung für die Funktion der nativen Aortenklappe demonstrieren.

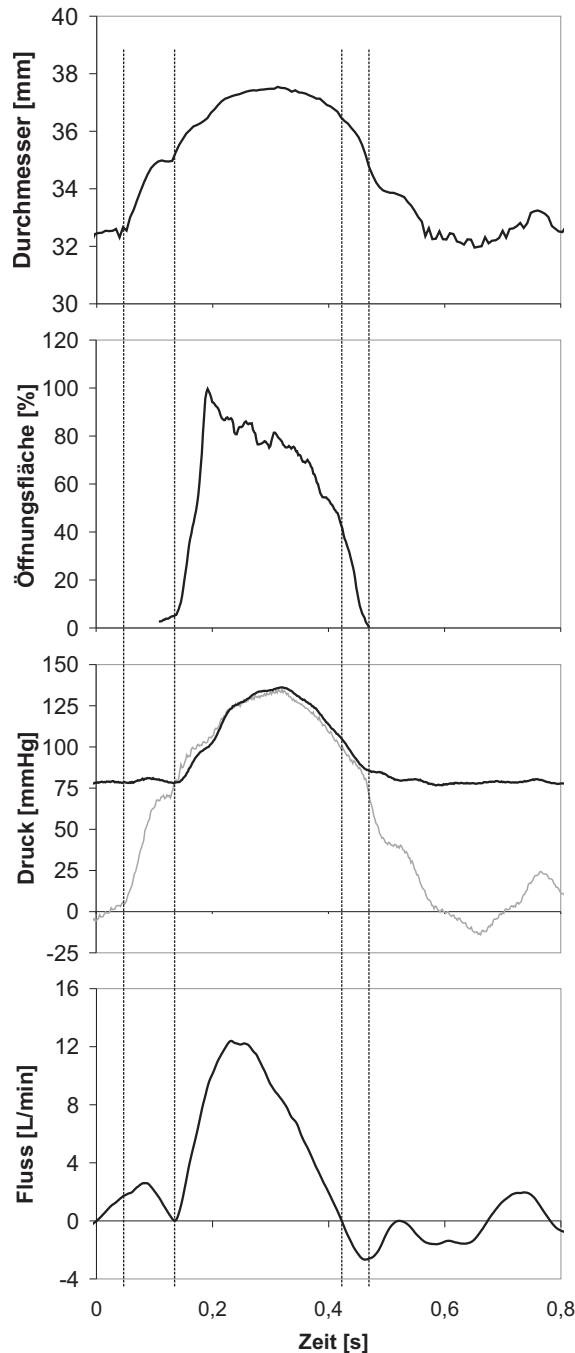


Abb. 3.7: Zusammenhang der aufgezeichneten Parameter am Beispiel einer vollständig vermessenen Aortenklappe: (von oben) die Ausdehnung der Kommissuren im Verlauf eines Zyklus, die systolische Öffnung und das Schließverhalten der Aortenklappe, linksventrikulärer bzw. Aortendruck und der Fluss durch die Klappe. Die vertikalen Linien markieren den Beginn der isovolumetrischen Kontraktion, den Beginn des Vorwärtsflusses, sowie das Ende der Ejektionsphase und den Zeitpunkt des endgültigen Klappenschlusses.

Bereits mit dem Beginn der isovolumetrischen Kontraktion dehnt sich die Aortenwurzel, dem steigenden linksventrikulären Druck folgend, im Bereich der Kommissuren aus (oberes Bild), in Folge entsteht eine erste Klappenöffnung (gemessen $4,6 \pm 2 \%$), noch ohne messbaren Vor-

wärtsfluss [82]. Übersteigt der linksventrikuläre den Aortendruck (3. Bild von oben), setzt der Vorwärtsfluss ein (unteres Bild), die Klappe öffnet sich schnell ($48,3 \pm 11$ ms) bis zur maximalen Öffnung und erreicht diese vor dem Fluss-Maximum [39, 85]. Die fortschreitende Expansion der Aortenwurzel unterstützt diesen Vorgang und hält dabei den freien Segelrand gerade und faltenfrei (Abb. 3.6). Unmittelbar darauf beginnt sich die native Klappe wieder langsam zu schließen, gegen den Vorwärtsfluss [85] und erreicht zum Ende der Ejektionsphase hin eine verbleibende Öffnung von nur noch rund der Hälfte ihrer maximalen Öffnung [39, 83], wie es in Abb. 3.6 erkennbar ist. Mit Beginn des Rückflusses schließt sich die Klappe nun schnell ($40,0 \pm 10$ ms), die gleichzeitige Verringerung des Durchmessers der Wurzel wirkt unterstützend. Die Klappe ist vollständig geschlossen mit Erreichen des stärksten Rückflusses, ein Vergleich mit den Zeitwerten aus Kap. 3.2 zeigt bei allen auch bildweise ausgewerteten Klappen eine gute Übereinstimmung dieses Zeitpunktes (Abweichungen von $-0,008$ bis $+0,012$ s, $n = 10$) zum beobachteten Klappenschluß.

3.5 Nachuntersuchungen

Im Hinblick auf zukünftliche Verbesserungen des Kreislaufsimulators wurde abschließend noch einmal der Einfluss der Aortendehnbarkeit auf die Qualität der Druckkurven untersucht.

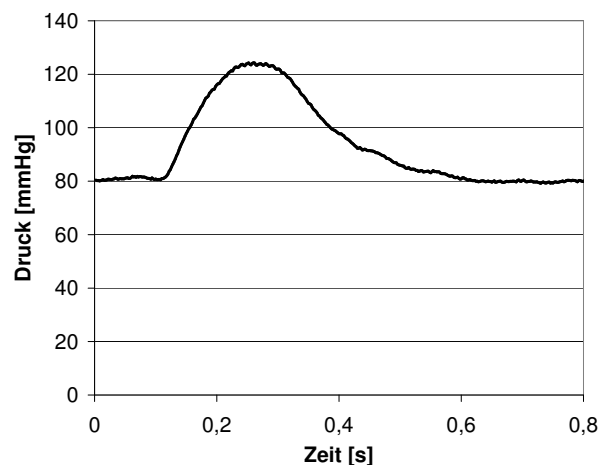


Abb. 3.8: Druckverlauf in der Aorta ascendens mit thorakaler Aorta als Element des Kreislaufsystems

Abb. 3.8 zeigt exemplarisch einen Druckverlauf, für den anstelle der Umlenkammer (Abb. 2.2, 7) eine vollständige thorakale Aorta in das System eingesetzt wurde. Erkennbar ist ein exponentieller Verlauf des Druckes in der Diastole, wie er auch in vivo zu finden ist, im Vergleich mit den vorigen Messungen ist der Druckverlauf insgesamt gleichförmiger.

Diskussion

4.1 Zum Thema

Seit dem Beginn der Herzklappen-Chirurgie werden für Studien nativer und artifizierter Herzklappen auch Kreislauf-Simulatoren eingesetzt [22, 58], welche zur Nachbildung der arteriellen Seite das von Otto Frank [30] eingeführte und später von Brömser und Ranke [12] erweiterte Windkessel-Modell verwenden. Dieses besteht aus einer Kombination von Volumenspeicherelementen und Strömungswiderständen (im einfachsten Fall je ein Element, siehe Abb. 1.4), die sich technisch als Teile einer hydraulischen Zirkulation aufbauen lassen, ein Hauptgrund für die verbreitete Anwendung. Bei vielen der kompakten Systeme zeigt sich aber trotz sorgfältig justierter Charakteristik des arteriellen Systems [68, 72] und adäquatem Volumenverlauf ein unphysiologischer systolischer Verlauf des aortalen und auch linksventrikulären Druckes [43, 68, 69, 72], der nach anfänglich regulären Anstieg in der frühen Ejektionsphase noch vor Erreichen des Maximaldruckes wieder abfällt. Ein Verlauf dieser Art zeigte sich zu Beginn dieser Arbeit auch bei dem hier vorgestellten Kreislauf-Simulator (siehe Abb. 3.3, a). Zurückzuführen ist dies vermutlich auf den Einfluss der Massenträgheit des Fluids in starren artifizierten Systemen. In der Ejektionsphase wirft das Herz bzw. entsprechend eingerichtete Kreislaufsimulatoren das Blut mit starker Beschleunigung aus (ca. 70 % des Volumens bereits im ersten Drittel der Systole [2]), danach verlangsamt sich die Kontraktion des Herzmuskels bzw. die Bewegung des Pumpkolbens, die Flüssigkeit hingegen behält ihre Geschwindigkeit vorerst bei, nur allmählich gebremst durch den peripheren Widerstand. Ein rigides Antriebssystem wie eine Kolbenpumpe folgt der Bewegung des Fluids nicht und als Folge des Auseinanderstrebens vermindert sich der Druck zwischen Antrieb und Flüssigkeitssäule. In vivo tritt dieser Effekt durch die Beweglichkeit des Herzens und der Aorta im Thorax nicht auf. Außerdem wird ein Teil des Volumens unmittelbar nach Austritt aus dem Ventrikel bereits in der proximalen Aorta aufgefangen und abgebremst. Eine solche enge räumliche Verbindung des Volumenspeichers mit der zu untersuchenden Herzklappe läßt sich in den Kreislauf-Simulatoren wegen der notwendigen Halterungen für die Klappe, der Platzierung von Sensoren und Beobachtungsmöglichkeiten meist nicht realisieren.

Für Untersuchungen biologischer Herzklappen ist ein adäquater Druckverlauf jedoch erforderlich. Aufgrund der Elastizität der umgebenden Strukturen wird das Verhalten insbesondere der nativen Aorten- bzw. Pulmonalklappe von dem Innendruck im gesamten Bereich des Ausflustraktes beeinflusst [63, 82], da dieser direkt das Maß der Ausdehnung bestimmt. Die zyklischen Veränderungen der radialen und auch axialen Dimensionen [21, 33, 51, 52] wirken dabei auf das Öffnungs- und Schließverhalten der Klappen ebenso ein wie auf den Strömungswiderstand und die Rückflußvolumina. Dies gilt analog auch für alle flexiblen (ungerahmten) Bioprothesen. Ein Beispiel für das komplexe Zusammenspiel der beteiligten Faktoren

zeigt sich in Abb. 3.7. Unter diesem Aspekt war eines der vordringlichen Ziele dieser Arbeit das Erreichen eines artifiziellen Druckverlaufes, welcher dem physiologischen Verlauf soweit nahe kommt, dass das Verhalten nativer Herzklappen hinsichtlich Strömungseigenschaften, Dehnungs- und Bewegungscharakteristika im Kreislauf-Simulator vergleichbar zu natürlichen Verhältnissen bleibt. Dies konnte durch die beschriebene Modifikation des arteriellen Nachlastsystems (Verwendung eines dynamisch veränderlichen peripheren Widerstandes) erreicht werden. Da die Aortenklappe die am häufigsten operierte Klappe des menschlichen Herzens ist [35], wurden diese Weiterentwicklung und alle Untersuchungen für Werte der systemischen Zirkulation durchgeführt und aus Gründen der besseren Verfügbarkeit (im 'frischen' Zustand) an porcinen Aortenklappen. Diese sind funktionell hinreichend mit humanen Klappen vergleichbar [74].

4.2 Dehnungselement, Widerstand

Ursprünglich war auch eine Anpassung des Volumenspeicherelementes vorgesehen, welches sich in theoretischen Simulationen [57] als aussichtsreich erwiesen hat. Auch die eigenen Untersuchungen mit vollständigen nativen thorakalen Aorten als Element des arteriellen Systems zeigen sehr gute Ergebnisse für den Druckverlauf (siehe Abb. 3.8). Die bauliche Umsetzung ist allerdings aufgrund der starken Nichtlinearität des aortalen Druck-Dehnungsverlaufs (Abb. 3.1) kaum möglich. Die im vorliegenden Aufbau des Kreislauf-Simulators (und auch üblicherweise) eingesetzte Luftkammer weist nach dem allgemeinen Gasgesetz ($p \cdot V = \text{konst.}$) in jeder Bauform nur eine strikt lineare Druck-Dehnungs-Beziehung auf, speichert also im Bereich physiologischer Drücke weniger Volumen als die Aorta. Noch größere Abweichungen dazu ergeben sich bei den elastischen Kunststoffen (hier Polyurethan). Bei ca. 200 mmHg ergibt sich nur ein Sechstel der Dehnung verglichen mit der Aorta (10 % gegenüber 60 %), die Zunahme des Volumens in einem zylindrischen Gefäß beträgt dann 21 %, gegenüber mehr als 150 % bei der Aorta. Aufgrund einer solchen Diskrepanz zwischen den Werten wurde die Verwendung von Kunststoffen für einen arteriellen Volumenspeicher ausgeschlossen.

Die ermittelten Werte beim Druck-Dehnungsverlauf der Schweine-Aorten sind im Vergleich mit Dehnungswerten der natürlichen Aorta etwas zu niedrig. In der Literatur wird für die Aorta bei einer Druckzunahme von 0 - 80 mmHg eine Dehnung von durchschnittlich 33 %, für 0 - 120 mmHg eine Dehnung von 44 % angegeben [55]. Beim dargestellten Dehnungsverlauf der porcinen Aorta liegen die Werte bei 25 % bzw. 40 % bei 80 und 125 mmHg. Der Unterschied ist gering und läßt sich möglicherweise darauf zurückführen, dass die Aortenwand beim Schwein mit durchschnittlich gemessenen $2,37 \pm 0,19$ mm dicker und damit auch steifer ist als beim Menschen ($1,7 \pm 0,3$ mm [49]). Unabhängig von diesen absoluten Werten weisen die porcine und humane Aorta ein vergleichbares progressiv ansteigendes Druck-Dehnungs-Verhältnis auf, zurückzuführen auf den ähnlichen inneren Aufbau, mit Elastin und Kollagen als wechselwirkende bestimmende elastische Faktoren [4, 71]. Die Konstruktion eines ver-

gleichbaren hydraulischen Bauelementes für einen Kreislauf-Simulator erfordert vermutlich ebensolche im Verbund wirkende Materialkombinationen. In Ermangelung einer geeigneten Lösung wurde die ursprüngliche Luftkammer beibehalten, auch weil diese sehr einfach und präzise durch Variation des Luftvolumens auf unterschiedliche (reguläre und pathologische) Charakteristika justierbar ist.

Entscheidenden Einfluß auf die Kontur des Druckverlaufes hat im vorliegenden Fall das neu in das System integrierte Widerstandselement aus leicht deformierbarem Schaumstoff. Wiederholte Messungen mit unterschiedlichen Materialeigenschaften zeigten, dass ein Schaumstoff mit einer Porengröße von 0,9 mm und einem Deformationskoeffizienten von 0,5 N/mm am besten geeignet erscheint. Dabei bestimmt die Porengröße das Widerstandsmaß, die Deformation das Maß der möglichen Widerstandsänderung. Die resultierenden systolischen Druckverläufe kommen einem theoretischen physiologischen Verlauf gut nahe. Der absolute Wert des Widerstandes kann durch die Länge des Elementes variiert werden. Durch die offen feinporige Struktur, ähnlich einem Netz von Arteriolen, eignet sich ein derartiger Schaumstoff gut als Äquivalent eines peripheren Widerstandes, wie es z.B. von Pantalos et al. für deren Versuchsaufbau beschrieben wird [62]. Dort als fest eingebauter Widerstand, dessen Wert durch Kompression mit einer verstellbaren Druckplatte erhöht werden kann. In ähnlicher Weise erhöht sich auch der Widerstandswert des eingesetzten Elementes, hier erfolgt die Kompression jedoch zyklisch während jeder Systole, durch den Stau des Fluids vor dem Widerstand. Die ermittelte Kennlinie des Elementes zeigt eine entsprechende Zunahme der Druckdifferenz in 3. Ordnung zum Fluß (siehe Abb. 3.2). Während der Messungen konnte beobachtet werden, dass sich das Schaumstoff-Element in der Systole um ca. 1 cm zusammenschiebt, es ist zu vermuten, dass diese Kompression die Erhöhung des Widerstandswertes bewirkt, die Flüssigkeitssäule dadurch abgebremst und der Druck in der zweiten Hälfte der Systole erhalten wird.

4.3 Druck- und Flußverlauf

Bei dem anfangs aufgebauten arteriellen System (mit gelochter Platte als peripherem Widerstand) ergab sich wie oben beschrieben ein systolischer Druckverlauf mit einer abfallenden Charakteristik ab etwa einem Drittel der Ejektionsphase (Abb. 3.3, a). Der dabei erreichte systolische Druck betrug in dieser Konfiguration nur etwa 110 mmHg, trotz eines rechnerisch ausreichenden Wertes für den peripheren Widerstand. Der frühsystolische Druckanstieg ist hingegen mit den anderen Messungen vergleichbar. Eine Gegenüberstellung mit dem Verlauf des Volumenstroms (Abb. 3.4) zeigt, dass der Beginn der Druckverringerung wie vermutet etwa mit dem Erreichen des maximalen Flusses zusammenfällt.

Durch die Verwendung des dynamisch-kompressiblen Widerstandes konnte dieser Druckabfall vollständig vermieden werden (Abb. 3.3, b). Der Aortendruck zeigt nun einen stetigen Verlauf und erreicht den angestrebten maximalen Druckwert von 125 mmHg in der zweiten Hälfte

der Systole, wie es typisch *in vivo* zu beobachten ist [53]. Jedoch ohne die charakteristische zweite Welle, die im Körper durch Reflektion entsteht, was in dem Simulator aufgrund der abweichenden geometrischen Verhältnisse nicht darstellbar ist. Auch der diastolische Verlauf der Druckkurve weicht vom physiologischen Bild ab. *In vivo* wird das von der Aorta gespeicherte Volumen in der Diastole abhängig vom Strömungswiderstand allmählich abgegeben, der Druck zeigt einen exponentiell abfallenden Verlauf, aus dem sich rechnerisch die Charakteristik des Volumenspeichers ableiten läßt [57]. Im vorliegenden Fall sinkt der Aortendruck mit Beginn des Rückflusses gleich auf den durch die Höhe der Flüssigkeitssäule eingestellten Wert ab, obwohl in dem System ein vergleichbarer Volumenspeicher (eingestellt 1 ml/mmHg) integriert ist. Möglicherweise spielt hier die Anordnung des Volumenspeichers innerhalb des System eine Rolle (vergl. auch Abb. 3.8). Dieser liegt im Kreislaufsimulator aus baulichen Gründen relativ entfernt vom eigentlichen Ausflusstrakt und den Druckmesspunkten, eine räumlich nähere Anordnung wäre vermutlich günstiger.

Die Werte für den peripheren Widerstand sind in den vorliegenden Messungen sowohl für den ursprünglichen als auch den neu entwickelten Strömungswiderstand höher als solche für die humane systemische Zirkulation angegeben [60, 61]. Dabei war im vorliegenden System der periphere Widerstand so abgestimmt, dass ein systolischer Druck von 120-130 mmHg erreicht wurde, wie er durchschnittlich beim Menschen vorherrscht. Das Auswurfvolumen pro Zyklus war mit 55 ml jedoch geringer als die etwa 70 ml, wie es für einen Erwachsenen normalerweise vorliegt [2]. Der totale periphere Widerstand errechnet sich näherungsweise aus dem Quotienten des mittleren arteriellen Druckes und des mittleren Flusses [14, 78], eingesetzt ergibt sich so für das kleinere Volumen ein höherer Widerstandswert, wie vorliegend. Der berechnete Wert des sog. charakteristischen Widerstandes entspricht bei Verwendung des dynamischen Widerstandselementes annähernd physiologischen Daten, für den konventionellen Widerstand ist der Wert höher, hier zeigt sich untypisch ein erhöhter Einzelwert bei 5 Hz, welcher sich entsprechend im Mittelwert auswirkt. Abweichungen zu den natürlichen Werten ergeben sich beim Phasenverlauf im System mit dem neuen Widerstand. Normalerweise sind die Phasenwinkel beim Menschen (und auch allen anderen Säugetieren) für niedrige Frequenzen negativ [60], d.h. der Druck läuft dem Fluss hinterher, ein solches Bild ist auch im ursprünglichen System zu beobachten (siehe Abb. 3.5). Beim neuen System ist der Phasenwinkel auch bei diesen niedrigen Frequenzen bereits positiv, möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Flüssigkeit durch den dynamischen Widerstand in der Systole 'abgebremst' wird, der Druck nun zeitgleich mit dem Fluss oder sogar früher ansteigt. Dieser Zusammenhang zwischen dem Volumenfluss und dem örtlichen Druckverlauf ist nicht zu verwechseln mit der (schnelleren) Ausbreitung der Pulswelle durch das System bei inkompressiblen Medien.

Die Flußverhältnisse werden durch die beiden unterschiedlichen Ausführungen des peripheren Widerstandes nicht beeinflusst. Der durch die Form der Antriebsscheibe der Kolbenpumpe und der Einstellung der ventrikulären Luftkammer vorgegebene Volumenausstoß verläuft bei den Widerstandsvarianten nahezu identisch, dies gilt sowohl für die Amplitude als auch für den zeitlichen Ablauf (Abb. 3.4). Die Kontur ist dem natürlichen Volumenverlauf angelehnt

[15]. Auch bei den Klappenbewegungen ist nur ein geringer Unterschied zwischen den beiden Modellen feststellbar. Öffnungs- und Schließgeschwindigkeit sind nahezu identisch, lediglich in der mittleren Systole ist die Öffnungsfläche bei der konventionellen Variante kleiner und die Taschenklappensegel bewegen sich unregelmäßiger. Dies ist möglicherweise bedingt durch eine geringere Dehnung der Aortenwurzel bei einem in diesem Fall geringeren Innendruck, Untersuchungen dazu waren in dem Stadium der Arbeit nicht durchgeführt worden.

4.4 Messungen

4.4.1 Hämodynamik

Bei der Auswertung der hämodynamischen Parameter gab es eine Abweichung gegenüber der internationalen Norm [42]. In der ISO 5840, Absatz 3.33, wird der mittlere Druckgradient der Klappe als arithmetisches Mittel der Druckdifferenzen zwischen Aorta und Ventrikel während der gesamten Ejektionsphase definiert. Dies gilt in einem modernen Kreislauf-Simulator mit physiologischem Druckverlauf nur für z.B. mechanische Herzklappen mit hohen Gradienten, bei denen ein positiver Druckunterschied für die gesamte Dauer des Vorwärtsflusses besteht. Bei Klappen mit niedrigen Gradienten übersteigt der physiologische aortale Druck bereits im Verlauf der Ejektionsphase wieder den ventrikulären Druck (siehe hierzu auch Abb. 3.7), die Differenz wird dann negativ. Ein über die gesamte Ejektionsdauer berechneter Mittelwert würde so für eine objektive Beurteilung der Herzklappe zu niedrig ausfallen. Aus diesem Grund wurden die mittleren Gradienten nur aus den positiven Druckunterschieden berechnet, wie es klinisch allgemein üblich. Der maximale Gradient wird hiervon nicht beeinflusst.

Erfreulicherweise ergab sich für die beiden unterschiedlichen Arbeitstemperaturen (20 °C und 37 °C) für alle Messungen kein statistisch signifikanter Unterschied, was somit für alle Arten von Herzklappen Untersuchungen bei einfacher Umgebungstemperatur erlaubt. Die ermittelten maximalen und mittleren Druckgradienten der nativen porcinen Aortenklappen waren mit durchschnittlich 13,5 mmHg bzw. 5,5 mmHg erwartungsgemäß niedrig und decken sich mit Werten von aortalen Homografts und Autografts [27, 73]. Auch die Schließvolumina entsprechen Werten aus der Literatur [89], wobei sich aufgrund der elastischen Eigenschaften bei nativen Klappen vermuten läßt, dass die Werte neben dem Schließverhalten der Klappensegel auch von der Größe und möglicherweise dem Grad der Elastizität abhängig sind. Der Vergleichswert ist für Klappen von 22 mm Durchmesser angegeben, was der durchschnittlichen Größe der verwendeten porcinen Klappen entspricht. Auf eine vergleichende Auswertung von Leckvolumina wurde bei den vorliegenden Messungen verzichtet, da gesunde native Aortenklappen normalerweise keine Insuffizienzen aufweisen und auch bei den getesteten Klappen fanden sich nur bei 7 von 34 ausgewerteten Klappen geringgradige Leckagen. Dabei ließen sich anhand der Bildaufzeichnungen keine sichtbaren Öffnungen erkennen, eine andere mögliche Ursache für Leckvolumen wären auch undichte Nähte an den Prothesen unterhalb der Klappe.

Einschränkend sei hier zu erwähnen, dass die Messungen aus Gründen der Visualisierung der Klappen mit physiologischer Kochsalzlösung als Medium durchgeführt wurden. Diese weist eine niedrigere Viskosität als Blutplasma auf (0,9 mPa·s gegenüber ca. 3 mPa·s), so dass die ermittelten Werte für die Druckgradienten im Vergleich kleiner ausfallen. Eine Alternative wäre die Beimengung von Glycerin (ca. 30 %) zur Viskositätssteigerung. Dieses hinterläßt jedoch sehr zähe Rückstände im gesamten Aufbau, die sich schwer entfernen lassen, ebenso könnte das poröse Widerstandselement verstopfen. Auf die Anwendung wurde verzichtet. Für vergleichende Studien sollten die systematischen Abweichungen nur geringe Bedeutung haben, da sie bei allen Untersuchungsobjekten gleichermaßen auftreten.

Neben den klappenspezifischen Parametern wurden auch verschiedene Werte zur Beurteilung der Funktion des Kreislauf-Simulators erfasst. Die Druckanstiegsgeschwindigkeit ist dabei das Maß für die Stärke des Volumenauswurfs (in vivo die Kontraktilität des Herzens, üblicherweise am ventrikulären Druck während der isovolumetrischen Kontraktionsphase gemessen), bei einer artifiziellen Pumpe ein Indikator für die adäquate Nachbildung des natürlichen Verlaufes. Hier wurde der Wert am Aortendruck während der Ejektionsphase (dem tatsächlichen Volumenauswurf) ermittelt. Dabei waren Unterschiede zwischen den vier Messreihen zu beobachten. In der ersten und letzten Reihe war der Wert für die aortale Druckanstiegsgeschwindigkeit mit etwa 870 mmHg/s vergleichbar mit Literaturangaben [76], die Werte der 2. und 3. Messreihe waren signifikant niedriger. Alle Einstellungen am Kreislauf-Simulator, insbesondere die Justierung der ventrikulären Luftkammer in ihrer Funktion als elastischer Anteil des Ventrikels (bei einer praktisch unendlich hohen Kontraktilität der starren Kolbenpumpe), waren in den Messreihen gleich, als mögliche Ursachen für die Unterschiede kommen nur Leckagen an der Befestigung unterhalb der Klappe (Volumenverlust), eine unzureichend stabile Befestigung (durch Bewegung in der Prothese würde dann ventrikelseitig zusätzlich Volumen aufgenommen werden) oder eine andere Dehnbarkeit der Aortenwurzeln in Frage. Für Letzteres ergeben aber die Werte der Dehnungsmessungen kein Indiz.

Der systolische Aortendruck war mit durchschnittlich 133 mmHg in allen Messungen höher als angestrebt, dies deutet darauf hin, dass der Widerstand des Systems insgesamt noch zu groß ist, hier wurde mittlerweile ein entsprechend gekürztes peripheres Element mit geringerem Widerstand installiert. Der arterielle Mitteldruck war mit knapp 90 mmHg niedriger als der native Wert von etwa 100 mmHg, dies ist eine Folge des nicht physiologischen diastolischen Druckverlaufes, der Anteil des Druckes im sonst exponentiell abfallenden Verlauf fehlt in der Mittelwertberechnung. Die Auswertung des zeitlichen Ablaufes der aufgezeichneten Herzschläge bestätigt die in der Konstruktion vorgesehenen Werte. Die Frequenz betrug 64 Zyklen pro Minute, die Ejektionsphase entsprach dabei ca. 30 % des Zyklus. Eingestellt war eine Systolendauer von 35 % der Zyklendauer, welche noch die isovolumetrische Kontraktion und die Rückflussphase bis zum Klappenschluss beinhaltet. Der Verlauf der Flusskurve entspricht ebenfalls den Vorgaben, bei dem der maximale Volumenausstoß bei etwa einem Drittel der Ejektionsphase erreicht werden sollte. Die Zeitdauer vom Beginn der Phase bis zum maximalen Fluß liegt bei 34 % der Phasendauer.

Ein neuer Aspekt bei der Ermittlung der hämodynamischen Parameter einer Herzklappe zeigt sich bei der Analyse des Klappenschlusses. Für flexible biologische Klappen muß im Vergleich zu mechanischen Substituten die Auswertung des Schließvolumens als Teil der Regurgitation überdacht werden. Wie die Messungen zeigen, ergibt sich eine starke Korrelation zwischen dem ersten Minimum der Flußkurve und dem beobachteten Klappenschluss aus den Videoaufzeichnungen. Nach Norm wird das Schließvolumen als die Fläche (das Integral) zwischen der Flußkurve und der Null-Linie in dem Intervall vom Übergang in den Rückfluß bis zum erneuten Erreichen der Null-Linie (bei kompetenten Klappen) berechnet, bei insuffizienten Klappen wird die rechte Grenze des Intervalls durch Anlegen einer Tangente an die Flußkurve bestimmt (ISO 5840, Abb. 1). Der tatsächliche Klappenschluss erfolgt den Messungen zufolge bei der nativen Aortenklappe jedoch früher. Dies bedeutet, dass nur etwa die Hälfte des Volumens im Sinne einer Regurgitation während der Schlußphase zurück in den Ventrikel strömt, der folgende Anteil offensichtlich nur die Klappentaschen ausfüllt und in der Aorta verbleibt. Dieser Anteil kann somit nicht als Volumen- und damit Energieverlust der Klappe bewertet werden. Ähnliches sollte zumindest auch für ungerahmte Bioprothesen gelten, die Bedingungen bei gerahmten biologischen Klappen müßten noch näher untersucht werden.

4.4.2 Dehnungsfähigkeit

Die Messungen der dimensional Veränderungen der Aortenwurzel während des Herzschlages zeigen deutlich die hohe Dehnungsfähigkeit biologischer Klappen. Mit rund 18 % Zunahme des Durchmessers zwischen Diastole und Systole ist die Ausdehnung der Aortenwurzel im Bereich der Kommissuren (genauer: im Dreieck zwischen den Segelanheftungsrändern) im Vergleich am größten. In der Literatur werden dort sogar Werte bis zu 28 % angegeben [51]. Die Dehnung der Sinus und der Aorta in Höhe des sinutubulären Überganges sind mit 8 % und 12 % niedriger, was sich damit erklären läßt, das dort nur die aortale Druckdifferenz von etwa 40 mmHg zwischen Diastole und Systole wirkt, während der Bereich unter den Kommissuren von der Druckamplitude im Ventrikel (ca. 120 mmHg) beeinflusst wird. Außerdem wirken in der Diastole Kräfte auf die Klappensegel und weiter auf die Kommissuren, bedingt durch den Druckunterschied zwischen Aorta und Ventrikel bei geschlossener Klappe. Der Unterschied zwischen Sinus und sinutubulären Übergang ergibt sich nur relativ, aufgrund des größeren Durchmessers der Sinus (38 mm gegenüber 29 mm, außen gemessen), die absoluten Durchmesseränderungen sind gleich. Die ermittelten Werte für diese Ebenen sind mit denen aus der Literatur vergleichbar [33, 51, 55], liegen aber tendenziell im unteren Wertebereich, was sich auch schon bei der Ermittlung der Druck-Dehnungskennlinie der porcinen Aorta in den Vorversuchen gezeigt hat. In der Ebene des chirurgischen Klappenannulus verhält sich das Modell unterschiedlich zur natürlichen Aortenwurzel. Im Modell dehnt sich der Annulus während der Systole gering aus, in Folge des ventrikulären Druckanstieges, in vivo hingegen verringert sich der Durchmesser der Klappenbasis im Verlauf der Systole [21, 84]. Tatsäch-

lich liegt die gedachte Linie des chirurgischen Annulus außer am Übergang zum anterioren Mitralklappensegel im Myokard und diese Anteile der Basis kontrahieren in der Systole. Die Angaben in der Literatur dazu sind allerdings unterschiedlich und es bestehen Unterschiede in der Komposition des linksventrikulären Ausflusstraktes bei Menschen und Versuchstieren [20, 84]. Im Modell ist die Klappenbasis passiv, für weitere Studien wird in Zukunft ein außenliegender Kompressionsring die Kontraktion der Muskulatur simulieren.

Die gemessenen longitudinalen Dehnungswerte sind vergleichbar mit Literaturdaten, auch konnte tendenziell das beschriebene asymmetrische Dehnungsverhalten beobachtet werden [52]. Statistisch ließ sich dies jedoch nur zwischen dem rechts- und linkskoronaren Sinus nachweisen. Die größte Ausdehnung findet sich dabei im rechtskoronaren Sinus (8 % gemessen bzw. 11 % im Vergleich). In einer anderen zum Vergleich herangezogenen Studie wird für die Längsausdehnung ein deutlich höherer Wert von fast 18 % angegeben [38], allerdings war in dem Aufbau das schlagende Herz in einer Apparatur aufgehängt. Es kann vermutet werden, daß durch das Eigengewicht dabei eine zusätzliche Längendehnung auftritt.

4.4.3 Klappenbewegung

Ein wichtiges Kriterium für die Güte des neuen Kreislaufsystems war das Öffnungs- und im Besonderen das Schließverhalten der nativen Aortenklappe, welches aufgrund der feinen Struktur der Taschenklappensegel stark von äußeren Faktoren beeinflusst wird [2, 8, 82]. Im Gegensatz zu prothetischen biologischen Herzklappen zeigt die native Aortenklappe und ähnlich wohl auch die Pulmonalklappe ein einzigartiges Bewegungsverhalten (siehe Abb. 2.3 und auch Abb. 3.7), dessen unterschiedliche Phasen in verschiedenen Tierversuchsstudien [39, 50, 83, 82] und neuerlich auch echokardiographischen Untersuchungen dokumentiert sind [37]. Es war das Bestreben während dieser Arbeit, dieses charakteristische Verhalten im Kreislauf-Simulator möglichst naturgetreu nachvollziehen zu können, um später Veränderungen z.B. bei Eingriffen an der Klappe und der Aorta entsprechend erkennen zu können. Ein Vergleich der ermittelten Werte (Tab. 3.4) zeigt eine gute Übereinstimmung mit den Angaben der einschlägigen Literatur. So läßt sich zum Ende der isovolumetrischen Kontraktion bereits die initiale Öffnung erkennen (Abb. 3.6, linkes Bild), mit gemessenen Werten von ca. 5 % etwas kleiner als beschrieben. Es folgt eine schnelle Öffnung der Klappe, hier in durchschnittlich 48 ms, dieser Wert ist deutlich größer als die Literaturangaben. Häufig lagen aber auch die Herzfrequenzen bei den Versuchstieren höher (70 bis 150 pro Minute), was möglicherweise einen Einfluß auf die Öffnungsgeschwindigkeit hat. Eine Untersuchung des Öffnungsverhalten bei verschiedenen Frequenzen wurde im Rahmen der Arbeit nicht durchgeführt, dies ist Teil einer Folgearbeit. Die Aortenklappe erreicht ihre maximale Öffnung vor dem maximalen Fluss (dieser wird erst nach ca. 99 ms erreicht, siehe auch Kap. 3.2), die Klappe schließt sich bereits langsam wieder und hat zu dem Zeitpunkt nur noch eine Öffnung von gemessenen 79 % der maximalen Fläche. Dieser Wert wird in der Literatur nur von einem Autor angegeben und beträgt dort 92 % [85]. Im weiteren Verlauf der Ejektions-

phase setzt sich dieser allmähliche Schließvorgang fort, bis die Klappe nur noch zu 55 % geöffnet ist. Der ermittelte Wert deckt sich gut mit den Vergleichswerten, wobei dieser am Übergang zwischen der langsamen Schließbewegung in der mittleren Systole zum schnellen finalen Schließbewegung gemessen wurde. Bei den vorliegenden Messungen liegt dieser Punkt im Mittel 40 ms vor dem Beginn des Rückflusses, abweichend von beschriebenen Protokoll. Auch van Steenhoven et al. beschreiben, dass der schnelle Klappenschluss bereits vor Ende der Ejektionsphase einsetzt, die Klappe hat dann eine noch kleinere Öffnungsfläche von gemessenen 34 % (22 % [85]). Dies ließ sich für den großen Teil der untersuchten Klappen finden (als Ausnahme nicht in Abb. 2.3, jedoch in Abb. 3.7 zu erkennen). Der zeitliche Zuordnung der verschiedenen Messwerte liegt im vorliegenden System im Bereich weniger Millisekunden, somit erscheint ein Zeitversatz als Ursache nicht plausibel, einschränkend ist zu sagen, daß die Festlegung des Punktes subjektiv vom Untersucher abhängig ist und bei unregelmäßigem Flächenverlauf nicht eindeutig identifiziert werden kann. Der folgende endgültige Klappenschluss verläuft ähnlich schnell wie die Öffnung (ca. 40 ms), Werte dazu sind in der Literatur nicht angegeben.

Einige Einschränkungen der beschriebenen Messungen der Öffnungsflächen sind zu nennen. Da der Abbildungsmaßstab bei den einzelnen Messungen zur optimalen Darstellung der jeweiligen Klappe an der Kamera unterschiedlich eingestellt werden muß und dieser Wert nicht bestimmbar ist, kann die Klappenöffnungsfläche nicht als absolute Fläche in cm^2 angegeben werden, was für vergleichende Untersuchungen wünschenswert wäre. Weiterhin wird bei der Berechnung von einigen Annahmen ausgegangen (z.B. gleicher Winkel und gleiche Größen der Klappensegel), was weder für porcine noch für humane Klappen genau zutrifft [52]. Dadurch ergibt sich in den Werten ein systematischer Fehler. Zur genaueren Bestimmung der Öffnungsflächen wurde daher bereits in Zusammenarbeit mit dem Institut für Signalverarbeitung und Prozeßrechenstechnik der Universität zu Lübeck ein neuartiges Bildverarbeitungsprogramm erarbeitet, welches Segelränder und eingeschlossene Öffnungsfläche aus den Videodaten identifizieren kann und bildpunktgenaue Flächenwerte ausgibt [18].

4.5 Schlußfolgerungen

Anhand der durchgeführten Messungen von linksventrikulären und aortalen Druckverläufen, dimensional Größenänderungen und Klappenöffnungsflächen läßt sich der enge Zusammenhang dieser Parameter untereinander für die reibungslose Funktion der nativen Aortenklappe demonstrieren (Abb. 3.7). So zeigt sich z.B eine direkte Abhängigkeit des kommissuralen Durchmessers von Ventrikeldruck und daraus resultierend eine Wirkung auf die Aortenklappe, die sich vor Beginn der Ejektionsphase öffnet. Analog wird die Ausdehnung des Sinus und der Aorta am sinutubulären Übergang vom systolischen Aortendruck bestimmt, die Größenzunahme unterstützt den Klappenöffnungsprozess und bewirkt gleichzeitig eine Streckung des freien Segelrandes im geöffneten Zustand [63](siehe dazu auch Abb. 3.6). Dies bestä-

tigt die Aussage der Aufgabenstellung, dass eine adäquate Darstellung des Druckverlaufes innerhalb eines Kreislaufsystems eine notwendige Voraussetzung für Untersuchungen von biologischen Herzklappen ist. Bei ungerahmten artifiziellen Bioprothesen wird der Einfluß bedingt durch die niedrigere Dehnungsfähigkeit geringer, die Auswirkungen bei Bioprothesen mit festen Rahmen bedarf weiterer Untersuchungen. Hier ist zu erwarten, dass ebenso wie bei den mechanischen Ersatzventilen bedingt durch das starre Außengerüst keine physiologische Segelbeweglichkeit mehr gegeben ist.

Die Einführung des neuen peripheren Widerstandes in das arterielle System des Kreislauf-Simulators hat eine entscheidende Verbesserung des Druckverlaufes bewirkt, systolisch nimmt der Druck nun einen Verlauf, der dem physiologischen ähnlich ist. Eine weitere Verbesserung wären durch den Einsatz eines Volumenspeichers mit aortaler Druck-Dehnungscharakteristik möglich, wie die Nachuntersuchungen zeigen. Mit einer nativen thorakalen Aorta im System ergibt sich ein vollständig systolisch und diastolisch adäquater Verlauf des aortalen Druckes (Abb. 3.8). Bedauerlicherweise läßt sich diese komfortable Lösung praktisch nicht nutzen, da die geschlossene Aorta keine visuelle Beobachtung der untersuchten Klappe zuläßt.

Die vorgestellten Ergebnisse der Messungen an nativen porcinen Aortenklappen sind mit den Literaturdaten vergleichbar. Hinsichtlich hämodynamischer Parameter, wie Druckgradienten, Schließ- und Leckvolumina, Dehnungsverhalten im Verlauf des Zyklus auf verschiedenen Ebenen der Aortenwurzel und den Klappenbewegungen konnten keine oder nur geringfügige Unterschiede zu den Werten nativer Klappen *in vivo* festgestellt werden. Unter Beachtung anatomischer Unterschiede zwischen porcinen und humanen Herzklappen und biochemischen Einflüssen, die sich außerhalb des Körpers nicht darstellen lassen, ist das vorgestellte System ausreichend befähigt für auch komplexere Untersuchungen nativer Herzklappen, z.B. deren Verhalten nach rekonstruktiven chirurgischen Maßnahmen. Aufgrund der zufriedenstellenden Ergebnisse wurden mit dem vorgestellten System bereits solche weiteren Untersuchungen in der Klinik für Herzchirurgie durchgeführt, zu Verfahren des klappenerhaltenden Aorten-Ersatzes [26]. Die Eignung des vorgestellten Kreislauf-Simulators für Untersuchungen nativer Herzklappen mit ihren sensiblen Strukturen macht dieses System ebenso geeignet für artifizielle biologische und mechanische Klappen, auch wenn dies im Rahmen der Arbeit nicht explizit untersucht worden ist.

Zusammenfassung

Für funktionelle Studien nativer und artifizieller Herzklappen werden neben Untersuchungen am Menschen (Tomographie, Echokardiographie) und Experimenten am Versuchstier auch Kreislauf-Simulatoren eingesetzt. Besonders für die feinstruktrierten hochflexiblen nativen Klappen ist dabei jedoch die adäquate Darstellung des physiologischen Druckverlaufs wichtig, welcher von den komplexen Eigenschaften des arteriellen Systems bestimmt wird. Dieses kann in geeigneter Form in vitro nur mit sehr begrenzten Mitteln aufgebaut werden.

Im Rahmen einer eigenen Entwicklung eines Kreislaufs-Simulators für Untersuchungen der Funktion nativer Herzklappen an der Klinik für Herzchirurgie zeigte sich die Verwendung eines speziellen dynamisch variablen Strömungswiderstandes in der Simulation des arteriellen Systems als geeignet, annähernd physiologische Druckverhältnisse zu generieren. Um die Tauglichkeit des Systems zu beurteilen, wurden an porcinen Aortenklappen klappenspezifische Parameter wie Druckgradienten, Schließ- und Leckvolumina bestimmt und mit experimentellen Daten aus der Literatur verglichen. Zusätzlich wurde das Öffnungs- und Schließverhalten der Klappen simultan aufgezeichnet, ebenso in verschiedenen Ebenen die dynamischen Veränderungen in den Dimensionen der Aortenwurzeln während des Zyklus.

Die Messungen ergaben für die Druckgradienten $5,5 \pm 1$ mmHg, Schließvolumina von $3 \pm 0,7$ ml, vergleichbar mit Werten von Homo- oder Autografts. Die zyklische Ausdehnung der Aortenwurzel betrug für den sinutubulären Übergang $11,6 \pm 3$ %, für die Kommissuren $17,9 \pm 2,6$ % und für die Sinus $8,1 \pm 1,9$ %, die Werte lagen damit am unteren Rand der Vergleichswerte. Besonderer Wert wurde wegen des spezifischen Verhaltens der natürlichen Aortenklappe auf den Vergleich der Klappenbewegungsparameter gelegt. Die initiale Öffnung betrug $4,6 \pm 2$ % der maximalen Fläche, die Öffnungszeit betrug 48 ± 10 ms, bei einem Fluss von 73 ± 4 % des maximalen Wertes, zum Zeitpunkt des maximalen Fluss betrug die Klappenöffnung 79 ± 6 %, zum Ende der Ejektionsphase 55 ± 4 %. Die Werte sind vergleichbar mit Literaturangaben.

Aus den gewonnenen Werten läßt sich ein enger Zusammenhang zwischen den Parametern ableiten. Der Druckverlauf beeinflusst bei einer nativen Aortenklappe direkt die Ausdehnung der Kommissuren und der Aorta und wirkt so unmittelbar auf die Bewegung der Klappe ein. Dies bestätigt die Notwendigkeit eines adäquaten Druckverlaufes im Kreislaufsystem. Die gute Übereinstimmung der Meßergebnisse mit Daten der nativen Aortenklappe zeigt, dass die Bedingungen im vorliegenden Aufbau ausreichend die natürlichen Bedingungen simulieren, um Untersuchungen an biologischen Herzklappen durchzuführen zu können. Diese Eignung macht das System ebenso verwendbar für artifizielle biologische und mechanische Klappen, auch wenn dies im Rahmen der Arbeit nicht explizit untersucht worden ist.

Literaturverzeichnis

- [1] Akins CW. Results with mechanical cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg* 60, 1836–1844 (1995)
- [2] Antoni H. Mechanik der Herzaktion. In: Schmidt RF, Thews G, Lang F, (Hrsg.). *Physiologie des Menschen*. 28. Aufl., 498–561, Springer Verlag, Berlin (2000)
- [3] Araki Y, Usui A, Kawaguchi O, Saito S, Song MH, Akita T, et al. Pressure-volume relationship in isolated working heart with crystalloid perfusate in swine and imaging the valve motion. *Eur J Cardiothorac Surg* 28, 435–442 (2005)
- [4] Armentano RL, Barra JG, Levenson J, Simon A, Pichel RH. Arterial wall mechanics in conscious dogs: Assessment of viscous, inertial, and elastic moduli to characterize aortic wall behavior. *Circ Res* 76, 468–478 (1995)
- [5] Aymerich DF, Castillo-Olivares JL. A manual pulse duplicator to test heart valves before implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 66, 25–28 (1973)
- [6] Ballo P, Mondillo S, Motto A, Faraguti SA. Left ventricular midwall mechanics in subjects with aortic stenosis and normal chamber function. *J Heart Valve Dis* 15, 639–650 (2006)
- [7] Beck A, Thubrikar MJ, Robicsek F. Stress analysis of the aortic valve with and without the sinuses of Valsalva. *J Heart Valve Dis* 10, 1–11 (2001)
- [8] Bellhouse BJ, Bellhouse FH. Mechanism of closure of the aortic valve. *Nature* 217, 86–87 (1968)
- [9] Bohl W. *Technische Strömungslehre*. 10. Aufl., 119–171, Vogel Buchverlag, Würzburg (1994)
- [10] Brewer R, Deck JD, Capati B, Nolan SP. The dynamic aortic root: Its role in aortic valve function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 72, 413–417 (1976)
- [11] Broeckner K. Improved design of a pulse duplicator to study the natural heart valves. *Dis Chest* 51, 11–17 (1967)
- [12] Broemser P, Ranke OF. Ueber die Messung des Schlagvolumens des Herzens auf unblutigem Weg. *Z Biol* 90, 467–507 (1930)
- [13] Bronstein IN, Semendjajew KA. *Taschenbuch der Mathematik*. 20. Aufl., 253–257, Verlag Harry Deutsch, Frankfurt (1983)

- [14] Burattini R, di Salvia PO. Development of systemic arterial mechanical properties from infancy to adulthood interpreted by four-element windkessel models. *J Appl Physiol* 103, 66–79 (2007)
- [15] Busse R. Gefäßsystem und Kreislaufregulation. In: Schmidt RF, Thews G, Lang F, (Hrsg.). *Physiologie des Menschen*. 28. Aufl., 498–561, Springer Verlag, Berlin (2000)
- [16] Butany J, Leong SW, Cunningham KS, D’Cruz G, Carmichael K, Yau TM. A 10-year comparison of explanted Hancock-II and Carpentier-Edwards supraannular bioprostheses. *Cardiovasc Pathol* 16, 4–13 (2007)
- [17] Campbell A, Baldwin T, Peterson G, Bryant J, Ryder K. Pitfalls and outcomes of accelerated wear testing of mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis* 5, S124–S132 (1996)
- [18] Condurache AP, Hahn T, Scharfschwerdt M, Mertins A, Aach T. Video-based measuring of quality parameters for tricuspid xenograft heart valve implants. *IEEE Trans Biomed Eng* (2008)
- [19] Cornhill JF. An aortic-left ventricular pulse duplicator used in testing prosthetic aortic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 73, 550–558 (1977)
- [20] Crick SJ, Sheppard MN, Ho SY, Gebstein L, Anderson RH. Anatomy of the pig heart: Comparison with normal human cardiac structure. *J Anat* 193, 105–119 (1998)
- [21] Dagum P, Green R, Nistal FJ, Daughters GT, Timek TA, Foppiano LE, et al. Deformational dynamics of the aortic root: Modes and physiologic determinants. *Circulation* 100, II54–II62 (1999)
- [22] Davilla JC, Trout RG, Sunner JE, Glover RP. A simple mechanical pulse duplicator for cinematography of cardiac valves in action. *Ann Surg* 143, 544–551 (1956)
- [23] de Hart J, Peters GM, Schreurs PJG, Baaijens FPT. Collagen fibers reduce stresses and stabilize motion of aortic valve leaflets during systole. *J Biomech* 37, 303–311 (2004)
- [24] Deiwick M, Glasmacher B, Pettenazzo E, Hammel D, Castellón W, Thiene G, et al. Primary tissue failure of bioprostheses: New evidence from in vitro tests. *Thorac Cardiovasc Surg* 49, 78–83 (2001)
- [25] Doehring TC, Kahelin M, Vesely I. Mesostructures of the aortic valve. *J Heart Valve Dis* 14, 679–686 (2005)
- [26] Erasmi A, Sievers HH, Scharfschwerdt M, Eckel T, Misfeld M. In vitro hydrodynamics, cusp bending deformation and root distensibility for different types of aortic valve sparing operations: Remodeling, sinus prosthesis and reimplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130, 1044–1049 (2005)

- [27] Eriksson MJ, Källner G, Rosfors S, Ivert T, Brodin LA. Hemodynamic performance of cryopreserved aortic homograft valves during midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol* 32, 1002–1008 (1998)
- [28] Fisher J, Reece IE, Wheatley DJ. In vitro evaluation of six mechanical and six bioprosthetic valves. *Thorac Cardiovasc Surg* 34, 157–162 (1986)
- [29] Flomenbaum MA, Schoen FJ. Effects of fixation back pressure and antimineralization treatment on the morphology of porcine aortic bioprosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105, 154–164 (1993)
- [30] Frank O. Die Grundform des arteriellen Pulses. *Z Biol* 37, 483–586 (1899)
- [31] Gharib M, Kremers D, Koochesfahani MM, Kemp M. Leonardo's vision of flow visualization. *Exp Fluids* 33, 219–223 (2002)
- [32] Glasmacher B, Deiwick M, Reul H, Knesch H, Keus D, Rau G. A new in vitro test for calcification of bioprosthetic valves. *Int J Artif Organs* 20, 267–271 (1997)
- [33] Grande KJ, Cochran RP, Reinhall PG, Kunzelman KS. Stress variations in the human aortic root and valve: The role of anatomic asymmetry. *Ann Biomed Eng* 26, 534–545 (1998)
- [34] Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik AJ, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: Determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol* 40, 84–92 (2002)
- [35] Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, et al. Cardiac surgery in Germany during 2007: A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 56, 328–336 (2008)
- [36] Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: Final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 36, 1152–1158 (2000)
- [37] Handke M, Heinrichs G, Beyersdorf F, Olschewski M, Bode C, Geibel A. In vivo analysis of aortic valve dynamics by transesophageal 3-dimensional echocardiography with high temporal resolution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125, 1412–1419 (2003)
- [38] Hansen B, Menkins AH, Vesely I. Longitudinal and radial distensibility of the porcine aortic root. *Ann Thorac Surg* 60, S384–S390 (1995)
- [39] Higashidate M, Tamiya K, Beppu T, Imai Y. Regulation of the aortic valve opening: In vivo dynamic measurement of aortic valve orifice area. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110, 496–503 (1995)

- [40] Hufnagel CA, Harvey WP, Rabil PJ, McDermott TF. Surgical correction of aortic insufficiency. *Surgery* 35, 673–683 (1954)
- [41] Iosif MC, Gabbay S. A system for in-vitro characterization of heart valve bioprostheses under accelerated fatigue conditions and under physiological conditions. *Biomed Instrum Technol* 26, 408–13 (1992)
- [42] ISO5840. Cardiovascular implants - Cardiac valve prostheses. 3. Aufl., 2–46, International Organisation for Standardization, Genf (1996)
- [43] Jennings LM, Butterfield M, Walker PG, Watterson KG, Fisher J. The influence of ventricular input impedance on the hydrodynamic performance of bioprosthetic aortic roots in vitro. *J Heart Valve Dis* 10, 269–275 (2001)
- [44] Keele KD. Leonardo da Vinci on movement of the heart and blood. 1. Aufl., 81–88, Lippincott, Philadelphia (1952)
- [45] Kelley RR, Goodale F, Castleman B. The dynamics of rheumatic and calcific aortic valve disease. A postmortem study with the use of a pulse duplicator. *Circulation* 22, 365–375 (1960)
- [46] Kerendi F, Guyton RA. Replacement of mechanical mitral valve prosthesis due to patient intolerance of clicking noise: Case report. *J Heart Valve Dis* 14, 261–263 (2005)
- [47] Kuehnel RU, Pohl A, Puchner R, Wendt MO, Hartrumpf M, Pohl M, et al. Opening and closure characteristics of different types of stented biological valves. *Thorac Cardiovasc Surg* 54, 85–90 (2006)
- [48] Kunadian B, Vijayalakshmi K, Thronley AR, de Belder MA, Hunter S, Kendall S, et al. Meta-analysis of valve hemodynamics and left ventricular mass regression for stentless versus stented aortic valves. *Ann Thorac Surg* 84, 73–78 (2007)
- [49] Lang RM, Cholley BP, Korcarz C, Marcus RH, Shroff SG. Measurement of regional elastic properties of the human aorta: A new application of transesophageal echocardiography with automated border detection and calibrated subclavian pulse tracings. *Circulation* 90, 1875–1882 (1994)
- [50] Laniado S, Yellin E, Terdiman R, Meytes I, Stadler J. Hemodynamic correlates of the normal aortic valve echogram. *Circulation* 54, 729–737 (1976)
- [51] Lansac E, Lim HS, Shomura Y, Lim KH, Rice NT, Goetz W, et al. A four-dimensional study of the aortic root dynamics. *Eur J Cardiothorac Surg* 22, 497–503 (2002)
- [52] Lansac E, Lim HS, Shomura Y, Lim KH, Rice NT, Goetz WA, et al. Aortic root dynamics are asymmetric. *J Heart Valve Dis* 14, 400–407 (2005)

- [53] Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, Rubal BJ, Reuderink P, Murgo JP. Regional wave travel and reflections along the human aorta: A study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 72, 1257–1269 (1985)
- [54] Lim KH, Candra J, Yeo JH, Duran CM. Flat or curved pericardial aortic valve cusps: A finite element study. *J Heart Valve Dis* 13, 792–797 (2005)
- [55] Lockie KJ, Butterfield M, Fischer J, Juster NP, Watterson K, Davies GA. Geometry of homograft valve leaflets: Effect of dilatation of the aorta and of the aortic root. *Ann Thorac Surg* 56, 125–130 (1993)
- [56] Lu PC, Liu JS, Huang RH, Lo CW, Lai HC, Hwang NH. The closing behavior of mechanical aortic heart valve prostheses. *ASAIO J* 50, 294–300 (2004)
- [57] Matonick JP, Li JK. Pressure-dependent and frequency domain characteristics of the systemic arterial system. *Cardiovasc Eng* 1, 21–29 (2001)
- [58] McMillan IKR, Daley R, Matthews MB. The movement of aortic and pulmonary valves studied post mortem by colour cinematography. *Br Heart J* 14, 42–46 (1952)
- [59] Mecozzi G, Milano AD, de Carlo M, Sorrentino F, Pratali S, Nardi C, et al. Intravascular hemolysis in patients with new-generation prosthetic heart valves: A prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123, 550–556 (2002)
- [60] Murgo JP, Westerhoff N, Giolma JP, Altobelli SA. Aortic input impedance in normal man: Relationship to pressure waveforms. *Circulation* 62, 105–116 (1980)
- [61] Nichols WW, Conti CR, Walker WE, Milnor WR. Input impedance of the systemic circulation in man. *Circ Res* 40, 451–458 (1977)
- [62] Pantalos GM, Koenig SC, Gillars KJ, Giridharan GA, Ewert DL. Characterization of an adult mock circulation for testing cardiac support devices. *ASAIO J* 50, 37–46 (2004)
- [63] Robicsek F, Thubrikar MJ. Role of sinus wall compliance in aortic leaflet function. *Am J Cardiol* 84, 944–946 (1999)
- [64] Robicsek F, Thubrikar MJ, Fokin AA. Cause of degenerative disease of the trileaflet aortic valve: Review of subject and presentation of a new theory. *Ann Thorac Surg* 73, 1346–1354 (2002)
- [65] Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet* 4, 956–958 (1967)
- [66] Sacks MS, Smith DB. Effects of accelerated testing on porcine bioprosthetic heart valve fiber architecture. *Biomaterials* 19, 1027–36 (1998)

- [67] Scharfschwerdt M, Misfeld M, Sievers HH. The influence of a nonlinear resistance element upon in vitro aortic pressure tracings and aortic valve motions. *ASAIO J* 50, 498–502 (2004)
- [68] Schaub JD, Koenig SC, Schroeder MJ, Ewert DL, Drew GA, Swope RD. Development of a flow feedback pulse duplicator system with rhesus monkey arterial input impedance characteristics. *ASAIO J* 45, 334–338 (1999)
- [69] Schichl K, Affeld K. A computer controlled versatile pulse duplicator for precision testing of artificial heart valves. *Int J Artif Organs* 16, 722–728 (1993)
- [70] Segers P, Dubois F, de Wachter D, Verdonk P. Role and relevancy of a cardiovascular simulator. *Cardiovasc Eng* 3, 48–56 (1998)
- [71] Shadwick RE. Mechanical design in arteries. *J Exp Biol* 202, 3305–3313 (1999)
- [72] Sharp MK, Dharmalingam RK. Development of a hydraulic model of the human systemic circulation. *ASAIO J* 45, 535–540 (1999)
- [73] Sievers HH, Hanke T, Bechtel MF, Graf B, Robinson DR, Ross DN. A critical reappraisal of the Ross operation: Renaissance of the subcoronary implantation technique? *Circulation* 114, I504–I511 (2006)
- [74] Sim EKW, Muskawad S, Lim CS, Yeo JH, Lim KH, Grignani RT, et al. Comparison of human and porcine aortic valves. *Clin Anat* 16, 193–196 (2003)
- [75] Simionescu DT, Lovekamp JJ, Vyavahare NR. Degeneration of bioprosthetic heart valve cusp and wall tissues is initiated during tissue preparation: An ultrastructural study. *J Heart Valve Dis* 12, 226–34 (2003)
- [76] Simon-Kupilik N, Schima H, Huber L, Moidl R, Wipplinger G, Losert U, et al. Prosthetic replacement of the aorta is a risk factor for aortic root aneurysm development. *Ann Thorac Surg* 73, 455–459 (2002)
- [77] Sripathi VC, Tech B, Kumar RK, Balakrishnan KR. Further insights into normal aortic valve function: Role of a compliant aortic root on leaflet opening and valve orifice area. *Ann Thorac Surg* 77, 844–851 (2004)
- [78] Stergiopoulos N, Westerhof BE, Westerhof N. Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model. *Am J Physiol* 276, H81–H88 (1999)
- [79] Stoermer B, Mendling W, Koehler J, Kivelitz H, Kremer K, Staib W. Comparative study of in vitro flow characteristics between a human aortic valve and a designed aortic valve and six corresponding types of prosthetic heart valves. *Eur Surg Res* 8, 117–131 (1976)

- [80] Swanson WM, Clark RE. A simple cardiovascular system simulator: Design and performance. *J Bioeng* 1, 135–145 (1977)
- [81] Tanabe K, Yamaguchi K, Tani T, Katayama M, Tamita K, Kinoshita M, et al. Left atrial volume: Predictor of atrial fibrillation in patients with degenerative mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis* 16, 8–12 (2007)
- [82] Thubrikar MJ, Boshier LP, Nolan SP. The mechanism of opening of the aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 77, 863–870 (1979)
- [83] Thubrikar MJ, Heckman JL, Nolan SP. High speed cine-radiographic study of aortic valve leaflet motion. *J Heart Valve Dis* 2, 653–661 (1993)
- [84] Thubrikar MJ, Nolan SP, Boshier LP, Deck JD. The cyclic changes and structure of the base of the aortic valve. *Am Heart J* 99, 217–224 (1980)
- [85] van Steenhoven AA, Verlaan CW, Veenstra PC, Reneman RS. In vivo cinematographic analysis of the behaviour of the aortic valve. *Am J Physiol* 240, H286–292 (1981)
- [86] Villari B, Hess OM, Kaufmann P, Krogmann ON, Grimm J, Krayenbuehl HP. Effect of aortic valve stenosis (pressure overload) and regurgitation (volume overload) on left ventricular systolic and diastolic function. *Am J Cardiol* 69, 927–934 (1992)
- [87] Villari B, Vassalli G, Schneider J, Chiariello M, Hess OM. Age dependency of left ventricular diastolic function in pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 29, 181–186 (1997)
- [88] Wang YYL, Chang SL, Wu YE, Hsu TL, Wang WK. Resonance: The missing phenomenon in hemodynamics. *Circ Res* 69, 246–249 (1991)
- [89] Weerasena N, Lockie KJ, Butterfield M, Fisher J, Kearney JN, Davies GA. The hydrodynamic function and leaflet dynamics of aortic and pulmonary roots and valves: An in vitro study. *Eur J Cardiothorac Surg* 6, 350–356 (1992)
- [90] Wells SM, Sellaro T, Sacks MS. Cyclic loading response of bioprosthetic heart valves: Effects of fixation stress state on the collagen fiber architecture. *Biomaterials* 26, 2611–2619 (2005)
- [91] Westerhof N, Elzinga G, Sipkema P. An artificial arterial system for pumping hearts. *J Appl Physiol* 51, 776–781 (1971)
- [92] Yacoub MH, Kilner PJ, Birks EJ, Misfeld M. The aortic outflow and root: A tale of dynamism and crosstalk. *Ann Thorac Surg* 68, S37–S43 (1999)
- [93] Yokoyama Y, Medart D, Hormes M, Schmitz C, Hamilton K, Kwant PB, et al. CFD simulation of a novel bileaflet mechanical heart valve prosthesis: An estimation of the Venturi passage formed by the leaflets. *Int J Artif Organs* 29, 1132–1139 (2006)

Abbildungsverzeichnis

1.1	Verschiedene Formen künstlicher Herzklappen	4
1.2	Endoskopische Aufnahme der Aortenklappe	5
1.3	Studien zur Aortenklappe von Leonardo da Vinci	7
1.4	Verschiedene Modelle des arteriellen Systems	9
2.1	Schematischer Aufbau des Linksherz-Simulators	12
2.2	Anordnung der Ultraschall-Mikrometer	15
2.3	Auswertung des Öffnungs- und Schließverhaltens	16
3.1	Druck-Dehnungsverlauf der Aorta	19
3.2	Charakteristik des Widerstands-Elementes	20
3.3	Druckverläufe in der Aorta ascendens	21
3.4	Vergleich der Flussverläufe und Öffnungsflächen	21
3.5	Vergleich von Impedanz und Phasenwinkel	22
3.6	Öffnungsverhalten der nativen Aortenklappe	26
3.7	Zusammenhang zwischen den untersuchten Parametern	27
3.8	Druckverlauf mit thorakaler Aorta	28

Tabellenverzeichnis

3.1	Ergebnisse der hämodynamischen Messungen	23
3.2	Größenänderung der Aortenwurzel während des Zyklus	24
3.3	Größenänderung der Aortenwurzel in Längsrichtung	25
3.4	Öffnungs- und Schließverhalten der nativen Aortenklappe	26
D.1	Druck-Dehnungs-Verlauf der Aorta	49
D.2	Charakteristik des Widerstandselementes	49
D.3	Hämodynamik der Aortenklappe - Einzelmessungen	50
D.4	Größenänderung der Aortenwurzel (zirkumferenziell) - Einzelmessungen . . .	51
D.5	Größenänderung der Aortenwurzel (longitudinal) - Einzelmessungen	52
D.6	Öffnungs- und Schließverhalten der Aortenklappe - Einzelmessungen	53

Messwert-Tabellen

Dehnung [%]	Druck [mmHg]		Dehnung [%]	Druck [mmHg]	
	Aorta	Polyurethan		Aorta	Polyurethan
5	22,7	116,7	65	212,4	906,3
10	35,6	198,0	70	235,0	937,2
15	49,7	271,7	75	261,6	965,2
20	65,0	349,2	80	293,2	989,1
25	80,6	427,8	85	331,6	1007,8
30	94,8	512,2	90	380,0	1025,7
35	111,5	599,3	95	444,3	1042,7
40	125,7	679,9	100	525,5	1056,8
45	141,7	736,1	105	617,8	1067,7
50	158,0	787,2	110	737,5	1078,2
55	176,4	834,1	115	876,5	1087,5
60	194,5	872,4	120	1018,9	-

Tab. D.1: Druck-Dehnungs-Verlauf der Aorta

Fluss [l/min]	Druckdifferenz [mmHg]		Fluss [l/min]	Druckdifferenz [mmHg]	
	-0,07	0,00		7,41	20,11
1,31	1,80	8,13	23,00		
2,15	3,36	9,37	29,30		
3,15	5,57	10,16	34,31		
4,03	7,90	10,89	40,96		
5,14	11,32	11,85	49,55		
6,02	14,55	14,68	80,68		
6,95	18,17	18,06	135,50		

Tab. D.2: Charakteristik des Widerstandselementes

	Mittlerer Druckgradient	Spitzen- Druckgradient	Schließ- Volumen	Leckage- Volumen	Max. Aortendruck	Mittl. Aortendruck	dp/dt max.
A105N	3,26	11,44	-4,19	-0,22	139,8	88,9	896,1
A107N	5,47	11,69	-3,00	-	139,5	89,5	910,3
A109N	5,11	13,07	-3,50	-0,66	145,2	90,5	932,1
A110N	6,16	14,00	-2,35	-0,25	145,8	90,2	1018,4
A111N	4,50	11,62	-2,63	-	130,0	88,1	727,9
A112N	4,09	11,69	-2,17	-0,61	135,8	89,4	773,5
A201N	5,51	12,65	-3,11	-	125,8	87,4	572,6
A202N	5,53	11,42	-4,32	-	126,5	88,2	538,1
A203N	5,59	13,79	-3,35	-	125,8	89,0	512,9
A204N	4,72	11,72	-2,49	-	123,1	87,7	555,0
A205N	4,01	9,67	-2,96	-	128,4	89,5	523,5
A206N	5,42	11,53	-2,85	-	139,4	92,4	571,2
A207N	4,55	11,82	-2,03	-	139,0	93,2	600,5
A208N	5,50	13,87	-2,09	-0,77	136,9	89,6	703,1
A209N	5,64	14,16	-3,07	-0,34	129,0	88,5	654,5
A210N	7,73	18,34	-2,23	-0,72	134,7	88,8	806,9
A215N	5,71	15,09	-3,54	-	128,3	89,2	738,4
A216N	7,19	19,34	-4,18	-	127,2	88,9	724,0
A218N	7,58	21,36	-3,27	-0,94	140,1	91,5	1005,1
A301N	4,41	13,26	-3,99	-	136,7	89,6	1074,2
A303N	5,61	14,29	-2,73	-0,15	135,2	88,8	567,9
A304N	5,87	15,10	-3,96	-	132,3	87,2	645,8
A306N	5,82	14,13	-2,39	-	125,0	-	687,4
A308N	4,66	11,02	-2,16	-	-	-	562,6
A309N	5,66	13,02	-2,56	-	-	-	547,8
A310N	4,84	10,85	-2,42	-	136,1	91,0	638,5
A311N	4,59	8,92	-3,21	-	125,0	87,3	551,3
A312N	5,73	12,47	-3,51	-	134,8	90,1	816,5
A401N	6,53	15,76	-4,09	-	132,5	90,5	958,2
A402N	6,17	13,99	-3,51	-	127,8	88,3	880,6
A403N	6,59	15,89	-1,83	-	136,6	90,4	959,7
A404N	6,62	16,16	-3,15	-	133,5	89,8	759,2
A406N	-	-	-3,52	-	-	-	802,4
A407N	6,91	13,13	-2,65	-	137,7	90,4	840,1

Tab. D.3: Hämodynamik der Aortenklappe - Einzelmessungen (Druckgradienten in mmHg, Volumina in ml, Druckanstieg in mmHg/s)

	STJ		COM		SIN		ANN	
	Sys	Dia	Sys	Dia	Sys	Dia	Sys	Dia
A101N	-	-	34,587	29,450	-	-	-	-
A102N	-	-	39,985	33,532	-	-	-	-
A103N	-	-	31,671	27,014	-	-	-	-
A105N	-	-	41,132	33,798	-	-	-	-
A106N	-	-	36,273	31,665	-	-	-	-
A107N	-	-	37,401	31,384	-	-	-	-
A110N	-	-	30,969	25,867	-	-	-	-
A112N	-	-	36,882	30,490	-	-	-	-
A201N	29,512	26,582	36,582	30,134	-	-	36,635	35,770
A203N	-	-	37,848	32,173	-	-	40,352	39,554
A204N	-	-	37,906	33,461	-	-	39,196	38,771
A207N	-	-	36,848	30,087	-	-	-	-
A208N	-	-	33,748	29,403	40,337	37,707	36,470	35,461
A209N	31,920	28,040	36,937	30,806	44,547	40,218	38,064	37,128
A210N	-	-	33,149	28,094	37,859	35,212	35,683	34,530
A211N	25,507	23,423	30,487	26,483	-	-	-	-
A212N	30,415	26,635	33,027	27,757	38,590	34,750	33,385	32,679
A213N	31,688	28,204	35,044	28,922	39,374	36,084	35,296	34,431
A214N	-	-	36,800	30,556	42,844	39,915	36,011	35,253
A215N	-	-	39,680	33,586	46,288	43,112	40,836	40,161
A216N	33,016	29,595	40,622	33,786	-	-	50,165	49,547
A217N	30,227	27,815	37,388	33,400	-	-	-	-
A218N	29,781	28,619	33,109	28,401	-	-	37,821	36,726
A301N	36,198	32,786	-	-	41,630	38,934	35,164	34,433
A303N	30,629	27,544	33,022	28,666	34,681	33,365	-	-
A304N	34,961	31,786	33,727	29,426	-	-	-	-
A306N	34,793	30,835	35,373	30,781	-	37,245	-	-
A307N	33,460	30,182	37,695	32,292	40,786	37,774	44,438	42,754
A308N	29,118	26,271	32,569	27,648	33,475	30,670	-	-
A309N	35,492	31,410	39,011	32,988	48,929	45,892	39,196	38,679
A310N	37,499	31,939	37,533	32,239	47,723	43,915	40,227	39,145
A311N	-	-	39,224	32,675	45,038	40,941	43,823	42,568
A312N	36,528	31,373	39,097	33,201	-	-	39,241	38,414

Tab. D.4: Größenänderung der Aortenwurzel (zirkumferenziell) - Einzelmessungen (Werte sind Durchmesser in mm)

	nc		rc		lc	
	Sys	Dia	Sys	Dia	Sys	Dia
A201N	19,057	16,988	17,276	16,194	19,298	17,998
A202N	16,290	14,774	23,124	20,717	21,295	19,490
A203N	-	-	20,356	17,156	22,137	21,271
A204N	-	-	-	-	18,191	17,180
A205N	17,084	16,073	20,380	19,250	22,739	21,391
A206N	-	-	25,049	23,268	23,075	22,281
A207N	18,840	17,758	18,889	17,421	16,555	16,073
A208N	-	-	-	-	15,857	15,544
A209N	17,252	16,194	17,637	17,036	-	-
A210N	15,568	15,183	-	-	13,090	12,608
A211N	-	-	10,539	9,288	-	-
A212N	14,894	14,413	18,263	17,541	-	-
A213N	14,052	13,691	17,108	15,905	18,961	18,022
A214N	14,942	14,124	18,720	17,758	18,840	18,119
A215N	18,528	17,084	13,282	12,079	18,311	17,084
A216N	-	-	21,728	20,645	25,169	24,254
A217N	-	-	-	-	19,177	18,672
A218N	-	-	-	-	-	-

Tab. D.5: Größenänderung der Aortenwurzel (longitudinal) - Einzelmessungen (Werte sind Durchmesser in mm)

	Initiale		max. Öffnung		max. Flow		Fläche B		Rückfluß		Finaler	
	Öffnung	Zeit	Flow	Zeit	Zeit	Fläche	Zeit	Fläche	Zeit	Fläche	Zeit	Schluss
A101N	3,43	0,054	-	0,088	0,088	74,75	0,294	50,61	0,310	38,12	0,350	0,350
A102N	8,71	0,060	-	0,098	0,098	70,77	0,310	50,01	0,340	31,98	0,386	0,386
A103N	3,43	0,042	-	-	-	-	0,286	55,48	-	-	0,330	0,330
A105N	-	-	-	0,102	0,102	-	-	-	0,296	-	0,344	0,344
A107N	2,58	0,048	73,35	0,078	0,078	77,51	0,266	47,63	0,300	26,18	0,342	0,342
A108N	-	-	-	0,116	0,116	-	-	-	0,308	-	-	-
A109N	-	-	-	0,106	0,106	-	-	-	0,302	-	-	-
A110N	3,37	0,040	-	0,106	0,106	69,79	-	-	0,304	-	0,330	0,330
A111N	4,29	0,064	75,35	0,124	0,124	76,19	0,260	52,66	0,304	33,80	0,352	0,352
A112N	3,11	0,074	-	0,122	0,122	74,40	0,292	53,02	0,328	20,23	0,356	0,356
A205N	7,79	0,046	77,14	0,092	0,092	87,13	0,256	51,52	0,276	43,55	0,324	0,324
A214N	4,36	0,050	69,20	0,112	0,112	82,25	0,290	55,47	-	-	0,360	0,360
A311N	5,30	0,054	76,02	0,086	0,086	87,57	0,258	54,44	0,284	42,82	0,332	0,332
A312N	-	0,042	-	0,100	0,100	81,99	0,254	62,40	0,288	40,94	0,322	0,322
A401N	-	0,040	65,13	0,080	0,080	71,13	0,198	57,18	0,274	24,23	-	-
A402N	-	0,054	75,38	0,086	0,086	83,69	0,238	54,05	0,268	36,16	-	-
A403N	2,72	0,044	-	0,080	0,080	86,81	0,234	55,93	-	-	0,298	0,298
A404N	6,27	0,044	-	0,090	0,090	79,68	0,234	60,95	0,278	34,79	0,322	0,322
A405N	-	-	-	-	-	75,26	-	55,56	-	-	-	-
A406N	-	0,026	-	0,092	0,092	73,49	0,232	61,60	0,278	31,92	0,304	0,304
A407N	-	0,050	-	0,120	0,120	81,10	0,264	56,14	0,292	33,16	0,318	0,318
A408N	-	0,038	-	0,110	0,110	81,88	0,240	60,30	0,290	30,27	0,326	0,326

Tab. D.6: Öffnungs- und Schließverhalten der nativen Aortenklappe - Einzelmessungen (Zeiten in Sekunden, Flow und Flächen in % des Maximalwertes)

Danksagungen

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung meines Doktorvaters Prof. Dr. med. Hans-Hinrich Sievers an der Klinik für Herzchirurgie durchgeführt. Beim Ihm möchte ich mich für das interessant zu bearbeitende Thema, sowie die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und des Materials bedanken. Mein besonderer Dank gilt dabei auch PD Dr. Dr. med. Martin Misfeld, der mit seiner Fachkompetenz und der chirurgische Unterstützung während der Versuche sehr zum Gelingen beigetragen hat.

Des Weiteren möchte ich mich bedanken bei Dr. med Anja Gerdes, der ursprünglichen Mentorin des Projekts, bei Dr. Ing. Peter Klapproth für seine Ratschläge und Unterstützung beim Aufbau der Meßtechnik und auch bei Dipl.-Ing. Claus Thöneböhn für seinen Einsatz für das Projekt im Rahmen seines Fachpraktikums.

Den Mitarbeitern der wissenschaftlichen Werkstätten der Universität unter Leitung von Herrn Finster danke ich herzlichst für die Herstellung fast aller Teile des Kreislauf-Simulators sowie für ihre hilfreichen Anmerkungen und Ideen bei der Umsetzung. Bedanken möchte ich mich ebenso bei allen Mitarbeitern der Norddeutschen Fleischzentrale Lübeck für die zeitgerechte und fachmännische Entnahme und Bereitstellung der benötigten Schweineherzen.

Herzlichst bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei Prof. Dr. Horst Frankenberger, meinem ehemaligen Lehrer und Mentor an der Fachhochschule Lübeck, der durch sein umfangreiches Wissen und seine Führung maßgeblich zu meiner Entwicklung beigetragen hat und durch seine Fürsprache diese Arbeit erst ermöglichte.

Ein abschließender und ganz besonderer Dank gilt meiner Lebensgefährtin für ihr Verständnis, ihre Zuwendung und ihre große Geduld in dieser ganzen Zeit.

Lebenslauf

Michael Scharfschwerdt

Ratzeburger Allee 59

23562 Lübeck

Tel.: 0451 / 62 16 29

Mobil: 0175 / 3 44 77 49

e-mail: Michael.Scharfschwerdt@web.de



Persönliche Daten

Geburtsdatum: 28. November 1962
Geburtsort: Lübeck
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig
Mutter: Margrit Scharfschwerdt, geb. Riebe, Friseurin
Vater: Friedhelm Scharfschwerdt, Kaufm. Angestellter
Geschwister: keine

Berufserfahrung und Praktika

02.01 - dato Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Projekt 'Hydrodynamik' an der
Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Lübeck
07.97 - 01.03 Honorar-Dozent beim Forum für Medizintechnik e.V.
06.94 - 01.01 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Labor für Biomedizintechnik
der Fachhochschule Lübeck
09.79 - 06.82 Ausbildung zum Werkzeugmacher bei der Drägerwerk AG
Gesellenprüfung am 4. Juni 1982

Studium und schulische Ausbildung

09.91 - 01.03 Zusatzstudium Technisches Gesundheitswesen, Fachrichtung
Biomedizintechnik, an der Fachhochschule Lübeck
Abschluß als Dipl.-Ing. (FH) am 14. Januar 2003
09.83 - 01.89 Studium des Maschinenbaus an der Fachhochschule Lübeck
Abschluß als Dipl.-Ing. (FH) am 25. Januar 1989

- 08.82 - 06.83 Besuch der Fachoberschule an der Gewerbeschule I in Lübeck
Fachhochschulreife am 21. Juni 1983
- 08.73 - 07.79 Besuch der Johannes-Kepler-Realschule in Lübeck
Mittlere Reife am 4. Juli 1979
- 08.69 - 06.73 Besuch der Albert-Schweitzer-Grundschule in Lübeck

Sonstiges

- 04.89 - 06.90 Grundwehrdienst beim Panzergrenadierbatallion 172

Lübeck, den 29. Mai 2009

Publikationen

Scharfschwerdt M, Thomschke M, Sievers HH. In-vitro localization of initial flow-induced thrombus formation in bileaflet mechanical heart valves. *ASAIO J* 55, 19-23 (2009)

Scharfschwerdt M, Sievers HH, von Heinz M, Schmidtke C. Vena cava as autologous tissue for pulmonary valve substitute. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 7, 973-976 (2008)

Babin-Ebell J, Sievers HH, Misfeld M, Runge M, Vogt PR, Scharfschwerdt M. In-vitro hemodynamics of stented bioprosthetic heart valves in the tilted implantation position. *J Heart Valve Dis* 17, 566-570 (2008)

Scharfschwerdt M, Sievers HH, Greggersen J, Hanke T, Misfeld M. Prosthetic replacement of the ascending aorta increases wall tension in the residual aorta. *Ann Thorac Surg* 83, 954-957 (2007)

Mohamed SA, Hanke T, Erasmi AW, Bechtel MJF, Scharfschwerdt M, Meissner C, Sievers HH, Gossiau A. Mitochondrial DNA deletions and the aging heart. *Exp Gerontol* 41, 508-517 (2006)

Erasmi A, Sievers HH, Scharfschwerdt M, Eckel T, Misfeld M. In vitro hydrodynamics, cusplending deformation, and root distensibility for different types of aortic valve-sparing operations: Remodeling, sinus prosthesis, and reimplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130, 1044-1049 (2005)

Nötzold A, Scharfschwerdt M, Thiede L, Hüppe M, Sievers HH. In-vitro study on the relationship between progressive sinotubular junction dilatation and aortic regurgitation for several stentless aortic valve substitutes. *Eur J Cardiothor Surg* 27, 90-93 (2005)

Grabow N, Schmohl K, Khosravi A, Philip M, Scharfschwerdt M, Graf B, Stamm C, Haubold A, Schmitz KP, Steinhoff G. Mechanical and structural properties of a novel hybrid heart valve scaffold for tissue engineering. *Artif Organs* 28, 971-979 (2004)

¹Scharfschwerdt M, Misfeld M, Sievers HH. The influence of a nonlinear resistance element upon in vitro aortic pressure tracings and aortic valve motions. *ASAIO J* 50, 498-502 (2004)

Misfeld M, Scharfschwerdt M, Sievers HH. A novel, form stable, anatomically curved vascular prosthesis for replacement of the thoracic aorta. *Ann Thorac Surg* 78, 1060-1063 (2004)

Scharfschwerdt M, Richter A, Boehmer K, Repenning D, Sievers HH. Improved hydrodynamics of a new aortic cannula with a novel tip design. *Perfusion* 19, 193-197 (2004)

¹für die vorliegende Dissertation relevant