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

In-vitro Vergleich der Klappenfunktion einer ballon-expandierenden „Rapid Deployment“-Prothese mit einer konventionellen Bioprothese in Aortenposition

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

vorgelegt von

Peter Nöfer
aus Erlangen

Lübeck
2025

1. Berichterstatter*in: PD Dr. med. Buntaro Fujita

Ko-Betreuer*in: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichterstatter*in: PD Dr. med. David Ellebrecht

Tag der mündlichen Prüfung: 06.11.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 10.11.2025

-Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis I

Tabellenverzeichnis III

Abkürzungsverzeichnis IV

1 Einleitung 1

1.1 Aortenklappenstenose 1

1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie 1

1.1.2 Einteilung der Aortenklappenstenose 2

1.1.3 Klinischer Verlauf 4

1.1.4 Diagnostik 4

1.2 Therapie der Aortenklappenstenose 6

1.2.1 Medikamentöse Therapie 6

1.2.2 Aortenklappenersatz 6

1.3 Prothesentypen 8

1.3.1 Mechanische Herzklappenprothesen 9

1.3.2 Ross-Operation 10

1.3.3 Biologische Herzklappenprothesen 10

1.4 Fragestellung und Zielsetzung 14

2 Material und Methoden 16

2.1 Verwendete Bioprothesen 16

2.1.1 Edwards Intuity Elite 16

2.1.2 Edwards Perimount Magna Ease 17

2.2 Präparate und Verankerungsmechanismus 18

2.3 Versuchsaufbau 20

2.4 Datenerfassung und -auswertung 22

2.4.1 Hämodynamische Parameter 22

2.4.2 Öffnungs- und Schließverhalten 24

2.5 Versuchsdurchführung 26

2.6 Statistik 27

3 Ergebnisse 28

3.1 Mittlere Druckgradienten 28

3.2 Öffnungsflächen 30

3.3 Lineare Regressionsmodelle für den mittleren Druckgradienten 32

3.4 Lineare Regressionsmodelle für die Öffnungsfläche 35

3.5 Auswertung des Bildmaterials 38

3.5.1 Edwards Intuity Elite 39

3.5.2 Edwards Perimount Magna Ease 42

4 Diskussion 45

4.1 Diskussion der Ergebnisse 45

4.2 Diskussion der Methodik 51

4.3 Implikationen für die klinische Praxis 54

5 Zusammenfassung 57

Literaturverzeichnis V

Danksagung XVIII

Lebenslauf XIX

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mechanische Klappenprothesen v.l.n.r.: Starr-Edwards 1260 Kugelprothese, Björk-Shiley-Kippscheibenprothese, typische Doppelflügelprothese (modifiziert nach Stanger 2020) 9

Abbildung 2: Übersicht verschiedener Bioprothesen (modifiziert nach Stanger 2020) 11

Abbildung 3: Risiko der Reoperation und Blutung nach AVR mit mechanischer oder biologischer Prothese. BP, Biologische Prothese; MP, mechanische Prothese (van Geldorp et al. 2009) 11

Abbildung 4: Links: Perceval Plus; Rechts: Edwards Intuity Elite Valve System (modifiziert nach Sakata et al. 2023) 13

Abbildung 5: Fotographie und schematische Darstellung der INT mit Maßangaben des Innen- und Außendurchmessers des Stentrahmens 16

Abbildung 6: schematische Zeichnung, Edwards Intutity Elite mit Platziersystem, Positionierung im Aortenanulus während der Ballonexpansion (modifiziert nach Eudailey und Borger 2016) 17

Abbildung 7: Fotographie und schematische Darstellung der PME mit Maßangaben des Innen- und Außendurchmessers des Stentrahmens 18

Abbildung 8: Aortenwurzel-Präparat mit Dacron-Gefäßprothese und dem Anschlussstück für den Pulsduplikator 19

Abbildung 9: Pulsduplikator im herzchirugischen Forschungslabor, UKSH Lübeck 20

Abbildung 10: Schematische Darstellung Linksherzsimulator (modifiziert nach Scharfschwerdt 2009) 22

Abbildung 11: Druck - und Volumenkurven einer nativen Schweineaortenklappe in einer Beispielmessung. Die gestrichelten Linien markieren Messpunkte 23

Abbildung 12: Links: exemplarisches Bild einer nativen Schweineherzklappe zu Beginn einer Auswurfphase. Rechts: Schematische Darstellung der näherungsweisen Berechnung der geometrischen Öffnungsfläche (modifiziert nach Scharfschwerdt 2009) 25

Abbildung 13: Messergebnisse der mittleren Druckgradienten der untersuchten Klappen und Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests und des Dunns-Tests (eckige Klammern) 29

Abbildung 14: Messergebnisse EOA der untersuchten Klappen und Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests und des Dunns-Tests (eckige Klammern).....31

Abbildung 15: Lineare Regressionslinien des mittleren Druckgradienten (MPG) in Abhängigkeit vom Durchfluss (flow) für drei verschiedene Klappengruppen (NATIVE, INT, PME).....32

Abbildung 16: Lineare Regressionsanalysen der EOA in Abhängigkeit vom Durchfluss (flow) für drei verschiedene Klappengruppen (NATIVE, INT, PME).....35

Abbildung 17: relative Veränderung der GOA der Klappenprothesen (INT, PME) im zeitlichen Verlauf einer Auswurfphase.....38

Abbildung 18: Bilder einer Auswurfphase der INT in der Ansicht von oben. A: während der Öffnung, B: maximale Öffnung, C: Schließung, D: vollständig geschlossen...39

Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der GOA der INT in cm² während einer Austreibungsphase. RVOT: rapid valve opening time, SSC: slow systolic closure, RVCT: rapid valve closing time, OAD: orifice area difference 40

Abbildung 20: Bilder der PME-Prothese während einer Auswurfphase in der Ansicht von oben. A: Während der Öffnung, B: maximale Öffnung, C: Schließung, D: vollständig geschlossen 42

Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf der GOA in cm² während einer Austreibungsphase der PME-Prothese. RVOT: rapid valve opening time, SSC: slow systolic closure, RVCT: rapid valve closing time, OAD: orifice area difference 43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der AS, HG: high-gradient. LFLGR: low-flow, low-gradient, reduced LVEF. LFLGP: low-flow, low-gradient, preserved LVEF, NFLGP: normal-flow, low-gradient, preserved LVEF 4

Tabelle 2: Schlagvolumina der verschiedenen Pumpeneinstellungen (Pump) des Pulsduplikators 26

Tabelle 3: Messwerte der mittleren Druckgradienten. Werte in [mmHg] 28

Tabelle 4: Messwerte der Errechneten Klappenöffnungsfläche. Werte in [cm²] 30

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse der linearen Regressionsmodelle für den mittleren Druckgradienten von Native, INT und PME 33

Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse der linearen Regressionsmodelle für der EOA von Native, INT und PME 36

Abkürzungsverzeichnis

AP *aortale Druck*

AS *Aortenklappenstenose*

CT *Computertomographie*

EOA *effective orifice area*

GOA *geometrische Klappenöffnungsfläche*, *geometrische Klappenöffnungsfläche*

HLM *Herz-Lungen-Maschiene*

INT *Edwards Intuity Elite*

KÖF *Klappenöffnungsfläche*

LVOT *Linksventrikulärer Ausflusstrakt*

LVP *Linksventrikulärer Druck*

MPG *mittlerer transvalvulärer Druckgradient*

MRT *Magnetresonanztomographie*

OAD *orifice area difference*

PME *Edwards Perimount Magna Ease Prothese*

PPM *Prothesis-Patient-Mismatch*

Q(V) *Volumenfluss*

RDV *Rapid-deployment-Prothese*

RVCT *rapid valve closing time*

RVOT *rapid valve opening time*

SAVR *Chirurgischer Aortenklappenersatz*

SSC *slow systolic closure*

SVI *Schlagvolumenindex*

TAVI *Transkatheter-Aortenklappenersatz*

TEE *transösophageale Echokardiographie*

TTE *transthorakale Echokardiographie*

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie

Erkrankungen der Aortenklappe stellen eine häufige Behandlungsursache im klinischen Alltag dar. Etwa 0.3% der 18-44-jährigen und 11.7% der über 75-jährigen zeigen Anzeichen eines Aortenklappenvitiums (Nkomo et al. 2006). Die Aortenklappenstenose (AS) ist in Europa und Nordamerika die häufigste behandlungsbedürftige Herzklappenerkrankung. Sie zeigt sich primär als kalzifizierende AS bei 2-7% der über 75-jährigen (Iung et al. 2003). Aufgrund des demographischen Wandels ist zu erwarten, dass die Zahl der behandlungsbedürftigen AS, als eine Erkrankung des Alters, in Zukunft noch ansteigen wird.

Die gesunde Aortenklappe ist ein komplexes Gebilde, bestehend aus drei Taschen aus Kollagenfasern. Diese müssen der starken und andauernden hämodynamischen Belastung im menschlichen Körper standhalten. Bei der AS verdicken und kalzifizieren die Klappen in einem schleichenden Prozess (Warren und Yong 1997), der zu einer Verringerung der Öffnungsfläche führt. Eine AS kann angeboren, degenerativ oder rheumatisch bedingt sein. Degenerative Prozesse an den Klappen sind der häufigste Grund für eine AS (Iung et al. 2003). Die Läsionen entstehen, ähnlich dem autoinflammatorischen Prozess der Atherosklerose, durch Lipideinlagerungen, Makrophagen- sowie Immunzelleinwanderung und Basalmembranrupturen (Otto et al. 1994; Goldbarg et al. 2007). Auch Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Alter, Hypercholesterinämie, Hypertension oder Nikotin sind denen der Atherosklerose sehr ähnlich (Boon et al. 1997; Stewart et al. 1997). Angeborene AS treten oft im Zusammenhang mit bikuspiden Aortenklappen auf (Hoffman und Christianson 1978). Hier kommt es zu einer Endothelschädigung durch die anhaltende mechanische Belastung der Klappensegel (Pawade et al. 2019). Bei der rheumatischen AS verdicken sich die Taschenklappen durch entzündliche Prozesse und die Kommissuren verkleben (Boudoulas et al. 2013). Diese Form der AS entwickelt sich oft nach einer unbehandelten Streptokokkeninfektion und tritt daher besonders in Entwicklungsländern auf, deren niedrige

Inzidenz in Industrienationen sich durch die leichte Verfügbarkeit von Antibiotika erklären lässt (Liu et al. 2015; Boudoulas et al. 2013).

Über eine Verringerung der Öffnungsfläche gemäß des Kontinuitätsgesetzes, führt die AS zu einer Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit und des Druckgradienten zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta ascendens. Dies führt zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels und zu einer höheren Nachlast. Die Druckbelastung führt kompensatorisch zu einer konzentrischen Hypertrophie der Kammermuskulatur, um die Ejektionsfraktion und das Schlagvolumen vorübergehend zu erhalten (Grossman et al. 1975; Carabello und Paulus 2009). Gleichzeitig wird dadurch die koronare Blutflussreserve reduziert (Marcus et al. 1982) und durch die Wandverdickung die diastolische Funktion beeinträchtigt, wodurch es zu Lungenödemen und Atemnot kommen kann (Carabello und Paulus 2009).

1.1.2 Einteilung der Aortenklappenstenose

Der Schweregrad der AS wird mittels echokardiographischer Kriterien bestimmt (Vahanian et al. 2007). Die aussagekräftigsten Parameter sind die maximale Flussgeschwindigkeit (Vmax), der transvalvuläre Druckgradient und die Klappenöffnungsfläche (KÖF). Weitere, zum Teil prognoserelevante Parameter sind Ventrikelfunktion, Schlagvolumen bzw. Schlagvolumenindex (SVI), Wanddicke und der Grad der Klappenverkalkung (Vahanian et al. 2022). In den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) wird die schwere AS in die folgenden vier Kategorien eingeteilt (Vahanian et al. 2022):

1. High-Gradient AS (valve area < 1 cm², peak velocity ≥ 4,0 m/s, mean gradient > 40 mmHg)

Ungeachtet der linksventrikulären Funktion und den Flussbedingungen wird bei einer KÖF < 1 cm² und einem Druckgradienten > 40 mmHg von einer schweren AS ausgegangen (Baumgartner et al. 2017).

2. Low-flow, low-gradient AS mit reduzierter LVEF (valve area < 1 cm², mean gradient < 40 mmHg, LVEF < 50%, SVI ≤ 35 ml/m²)

Diese Form der AS stellt eine diagnostische Herausforderung dar. Wichtig ist, zwischen der pseudoschweren AS und der wahren AS zu unterscheiden. Ist die Flussrate, beispielsweise durch eine Herzinsuffizienz, gering, so sinkt der transvalvuläre Druckgradient und kann fälschlicherweise zur Diagnose einer milden Form der AS führen. Gleichzeitig kann die, durch den reduzierten Öffnungsdruck geringere, Klappenöffnungsfläche als schwere AS fehlinterpretiert werden (Annabi et al. 2018). Bei der wahren AS ist es die schwere Stenose, die zu einer erhöhten Nachlast führt, weshalb sich das Schlagvolumen und der transvalvuläre Druckgradient reduzieren (Joseph et al. 2017). Bei der pseudoschweren AS reduziert eine Kombination aus einer moderaten AS und einem reduziertem Schlagvolumen den transvalvulären Druckgradienten (Joseph et al. 2017). Sie ist definiert durch die Zunahme der KÖF auf > 1 cm² bei Normalisierung der transvalvulären Druckbedingungen (Baumgartner et al. 2017). Zur Differenzierung wird die Dobutamin-Stress-Echokardiographie durchgeführt um Patienten zu identifizieren, die noch kontraktile Reserven besitzen und die Flussrate steigern können, da dies mit einem besseren Outcome assoziiert ist (Annabi et al. 2018).

3. Low-flow, low-gradient AS mit erhaltener LVEF (valve area < 1 cm², mean gradient < 40 mmHg, LVEF ≥ 50%, SVI ≤ 35 ml/m²)

AS dieser Art betreffen klassischerweise alte Patienten mit Hypertonie und einem kleinen, hypertrophem Ventrikel (Baumgartner et al. 2017). Hier sollten Messfehler oder andere Ursachen für die AS ausgeschlossen werden und in der Computertomographie (CT) der Grad der Kalzifikation genauer bestimmt werden, da dieser mit einem fortgeschrittenem Krankheitsstadium und einer schlechten Prognose assoziiert ist (Vahanian et al. 2022; Hachicha et al. 2007).

4. Normal-flow, low-gradient AS mit erhaltener LVEF (valve area < 1 cm², mean gradient < 40 mmHg, LVEF ≥ 50%, SVI ≥ 35 ml/m²)

Patienten die diese Kriterien erfüllen, haben meistens nur eine moderate Aortenklappenstenose (Vahanian et al. 2022).

Tabelle 1 fasst die Einteilung der verschiedenen Formen der AS zusammen.

Tabelle 1: Einteilung der AS, HG: high-gradient. LFLGR: low-flow, low-gradient, reduced LVEF. LFLGP: low-flow, low-gradient, preserved LVEF, NFLGP: normal-flow, low-gradient, preserved LVEF

Classification AS	mean gradient	valve area	LVEF	SVI	peak velocity
HG	> 40 mmHg	< 1 cm²			≥ 4,0 m/s
LFLGR	< 40 mmHg	< 1 cm²	< 50%	≤ 35 ml/m²	
LFLGP	< 40 mmHg	< 1 cm²	≥ 50%	≤ 35 ml/m²	
NFLGP	< 40 mmHg	< 1 cm²	≥ 50%	≥ 35 ml/m²	

1.1.3 Klinischer Verlauf

Charakteristisch für die AS ist eine lange Dauer der Phase, in der sich die zunehmende Ausflussobstruktion entwickelt, die Patienten aber asymptomatisch bleiben (Stanger 2020). Selbst bei einer schweren AS gilt die Hälfte der Patienten als asymptomatisch oder es werden keine klappenspezifischen Symptome wahrgenommen (Otto et al. 1997). Sobald die ersten Symptome auftreten, ist die Prognose ohne eine Behandlung sehr schlecht. Die Überlebensrate ist nach einem Jahr 68%, nach 10 Jahren nur noch 18% (Varadarajan et al. 2006). Eine Intervention verbessert die Überlebenswahrscheinlichkeit und den Verlauf drastisch (Varadarajan et al. 2006). Doch auch der Verlauf und die Prognose einer asymptomatischen AS ist nicht risikofrei, denn Symptomfreiheit garantiert nicht, dass irreversible Umbauprozesse nicht bereits stattfinden oder stattgefunden haben (Stanger 2020). Die Fragestellung, ob eine asymptomatische und hochgradige Aortenklappenstenose invasiv behandelt werden sollte, ist Gegenstand aktueller Studien.

1.1.4 Diagnostik

Ein wichtigster Bestandteil der Diagnostik einer AS ist die körperliche Untersuchung und die Anamnese. Hierbei kann das charakteristische spindelförmige raue Systolikum mit Puctum maximum im 2. ICR parasternal rechts mit Fortleitung in die Carotiden auskultiert werden und Symptome wie Angina pectoris, Synkopen oder Kurzatmigkeit hinweisgebend sein (Grimard et al. 2016; Vahanian et al. 2007).

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist das zentrale nicht-invasive diagnostische Mittel zur Feststellung und Beurteilung einer AS (Baumgartner et al. 2017). Die wichtigsten Kriterien zur Beurteilung und Klassifizierung sind der mittlere transvalvuläre Gradient, die Klappenöffnungsfläche und die maximale Flussgeschwindigkeit (Stanger 2020; Vahanian et al. 2022). Die transösophageale Echokardiographie (TEE) ist der TTE aufgrund der höheren Bildqualität überlegen, und kann bei schlechter Bildqualität oder beim Verdacht auf Endokarditis-bedingter Prothesenfehler eingesetzt werden. Das TEE wird auch während einer chirurgischen Intervention verwendet, um die Herzklappenverhältnisse detaillierter darzustellen (Vahanian et al. 2022; Stanger 2020). Ergänzend dazu kann auch das CT den Kalzifikationsgrad der Klappe valide bestimmen und ist besonders bei der Diagnostik der low-gradient AS relevant (Baumgartner et al. 2017; Pawade et al. 2019). Da hiermit auch die aufsteigende Aorta detailliert dargestellt werden kann, ist das CT ein essentieller Bestandteil bei der präoperativen Planung einer TAVI und ein wichtiges Diagnoseinstrument bei Verdacht auf eine Dilatation der Aorta (Vahanian et al. 2022).

Bei asymptomatischen Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose kann der klinische Verlauf durch Sportbelastungstests prognostiziert werden (Stanger 2020). Hochrisikopatienten zeigen dabei schlechte Testergebnisse und haben ein sechsfach erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod (Rafique et al. 2009). Zusätzliche prognostische Parameter wie die Zunahme des mittleren Druckgradienten oder die Veränderung der linksventrikulären Funktion unter Belastung, können in einer Stress-Echokardiographie gewonnen werden (Vahanian et al. 2022). Andere prädiktive Faktoren sind ein dilatierter linker Vorhof (Lancellotti et al. 2010), eine linksventrikuläre Hypertrophie und ein pulmonaler Hypertonus (Stanger 2020). Auch die valvulo-arterielle Impedanz (Briand et al. 2005) und die subendokardiale Muskeldysfunktion (Kusunose et al. 2014) sind weitere Kriterien der Risikoabschätzung.

Eine Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie (MRT) wird in den ESC-Leitlinien dann empfohlen, wenn ein Verdacht auf myokardiale Fibrose oder eine Amyloidose vorliegt, da

beide Entitäten eine schlechte Langzeitprognose haben und oft eine Klappenintervention nach sich ziehen (Vahanian et al. 2022).

Ist es nicht möglich, die Stenose mit nicht-invasiven Verfahren zu erfassen oder stimmen die Ergebnisse nicht mit dem klinischen Erscheinungsbild überein, kann die Diagnostik auf invasive Maßnahmen wie dem Herzkatheter ausgeweitet werden (Vahanian et al. 2022).

1.2 Therapie der Aortenklappenstenose

1.2.1 Medikamentöse Therapie

Das Fortschreiten der AS kann medikamentös nicht gebremst oder rückgängig gemacht werden, obwohl es große pathogenetische Gemeinsamkeiten mit der Atherosklerose gibt (Stanger 2020). Allerdings wird die Krankheit weiter erforscht und ihre Pathophysiologie nicht zuletzt aufgrund aktuell laufender klinischer Studien im Bereich Kalzifikation und Fibrose immer besser verstanden (Zheng et al. 2020).

1.2.2 Aortenklappenersatz

Die einzige effektive Therapie der AS zur Verbesserung der Überlebensprognose ist der Ersatz der Aortenklappe, um eine ausreichend große Öffnungsfläche der Klappe zu erzielen. Der Klappenersatz erfolgt entweder durch eine interventionelle Einbringung mittels Katheter-Technik, ein sogenannter Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI = transcatheter aortic valve implantation) oder durch den chirurgischen Klappenersatz (SAVR = surgical aortic valve replacement). Generell ist es wichtig zwischen der Prognose und dem perioperativen Risiko individuell abzuwägen, da die verfügbaren Empfehlungen zur Risikoeinschätzung nicht immer einheitlich oder generell geeignet sind (Stanger 2020). Bei einer schweren symptomatischen AS wird die invasive Therapie aufgrund der schlechten Prognose grundsätzlich empfohlen (Vahanian et al. 2022). Die Indikation wird strenger gestellt bei Patienten, die aufgrund von schweren Nebenerkrankungen keine Lebensqualität gewinnen würden oder eine Lebenserwartung von unter einem Jahr haben (Baumgartner et al. 2017). Bei symptomfreien Patienten, die keine prädiktiven Faktoren für eine Zustandsverschlechterung haben, ist ein „watchful waiting“ gerechtfertigt und eine Operation ab dem Einsetzen von Symptomen sofort

indiziert (Généreux et al. 2016). Die absoluten Operationsindikationen für den Aortenklappenersatz mittels SAVR oder TAVI bei einer symptomatischen hochgradigen AS sind Angina pectoris, Synkopen oder Dyspnoe, wobei ein Drittel der Patienten alle drei Symptome aufweisen (Schmid 2014). Bei asymptomatischen AS ist die Operationsindikation charakterisiert durch eine Abnahme der linksventrikulären Pumpfunktion, pathologische Belastungstests, schnelle Progression und extreme Stenosen (Schmid 2014). Grundsätzlich sollte es das Ziel sein, eine Klappe zu implantieren, die zum einen eine größtmögliche KÖF besitzt und zum anderen eine möglichst physiologische Wurzel- und Auswurfbewegung ermöglicht (Stanger 2020). Die Auswahl der richtigen Klappengröße spielt dabei eine übergeordnete Rolle. Auch bei der Auswahl der Klappenart und der Implantationstechnik muss das Risikoprofil des Patienten evaluiert und die Behandlung individuell angepasst werden. Die europäischen Leitlinien empfehlen, Entscheidungen über die Prozedur und Behandlung in einem Heart Team, bestehend aus erfahrenen Herzchirurgen, interventionellen Kardiologen, Kardioanästhesisten und Radiologen, zu treffen (Vahanian et al. 2022). Im Folgenden werden die Vor- und Nachteile der verschiedenen Klappenersatzmöglichkeiten dar- und verschiedene Klappentypen vorgestellt.

1.2.2.1 Interventioneller Aortenklappenersatz

Beim TAVI sind die Taschen der Ersatzklappe in einem faltbaren Gerüst verankert. Dieses Gerüst wird meistens durch die Leiste, seltener über die Herzspitze oder andere Zugangswege, arteriell eingebracht und auf einem Draht bis zur Aortenklappe vorgeschoben. Die erkrankte Klappe wird nicht entfernt, sondern durch die Prothese verdrängt. Von diesem Verfahren profitieren besonders Patienten, die ein zu hohes perioperatives Risiko haben und deren Alternative eine alleinig medikamentöse Behandlung wäre (Leon et al. 2010). Die Ergebnisse der TAVI sind mit denen eines chirurgischen Eingriffs vergleichbar (Leon et al. 2016). In der EVOLUT und PARTNER 3 Studie konnte gezeigt werden, dass die TAVI bei geringem Operationsrisiko dem SAVR bezüglich den Endpunkten Tod oder Schlaganfall nicht unterlegen ist (Leon et al. 2021; Popma et al. 2019). Auch bei einem höheren Operationsrisiko war TAVI dem chirurgischen Ersatz nicht unterlegen (Krittanawong et al. 2023; Sardar et al.

2017). Zwar erholen sich Patienten nach einer TAVI schneller, jedoch ist die Rate an Schrittmacherimplantationen, Gefäßkomplikationen und Klappeninsuffizienzen höher als beim SAVR (Vahanian et al. 2022; Siontis et al. 2019). Dies ist von Bedeutung, weil sich diese Komplikationen negativ auf das Langzeitüberleben auswirken (Nazif et al. 2019; Greason et al. 2017).

1.2.2.2 Chirurgischer Klappenersatz

Der konventionelle Zugang für den SAVR ist die mediane Sternotomie. Neuere minimalinvasive Zugänge sind die Hemisternotomie oder die anterolaterale Minithorakotomie. Diese sollen bei einem isoliertem Aortenklappenersatz möglichst immer gewählt werden, da er mit einem kürzerem Aufenthalt auf der Intensivstation, besserer Atemmechanik, kleinerer Narbe und einem geringerem Infektionsrisiko assoziiert ist (Stanger 2020). Der SAVR erfordert die kurzfristige Stilllegung des Herzens und den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM), die während der Operation die Funktion von Herz und Lunge übernimmt und das Blut außerhalb des Körpers in einem künstlichen Kreislauf zirkulieren lässt (Stanger 2020). Nach der Inzision der Aorta wird die erkrankte Klappe herausgeschnitten und der Anulus debridiert (Schmid 2014). Für den SAVR stehen mechanische und biologische Klappenprothesen zur Verfügung. Die Charakteristika der einzelnen Klappenarten und -modelle sind im folgenden Kapitel dargestellt. Das perioperative Mortalitätsrisiko bei einem isoliertem SAVR liegt im Mittel bei 3,3%. Es beträgt für mechanische Prothesen 2,4 %, für biologische Prothesen 3,4 % und für Homografts 5,4 % (Vahanian et al. 2012). Weitere sehr wichtige unabhängige Faktoren für das perioperative Mortalitätsrisiko nach SAVR sind Alter, Komorbiditäten oder linksventrikuläre Dysfunktion aber auch die Operationsdauer, die Ischämiezeit und besonders die Aortenklemmzeit (Ranucci et al. 2012; Salis et al. 2008; Vahanian et al. 2012).

1.3 Prothesentypen

Bei der Wahl der Herzklappe wird zwischen dem Blutungsrisiko durch die Antikoagulation und dem thrombotischen Ereignis bei der mechanischen Klappe auf der einen und dem Degenerationsrisiko der biologischen Klappe auf der anderen Seite abgewogen (Baumgartner

et al. 2017). Auch der Lebensstil, die Lebenserwartung und die Präferenz des informierten Patienten sollen zur Entscheidungsfindung herangezogen werden (Vahanian et al. 2022).

1.3.1 Mechanische Herzklappenprothesen

Es gibt viele verschiedene Arten von mechanischen Klappenprothesen, welche sich in Aufbau und Funktionsweise unterscheiden. Beispiele sind in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Mechanische Klappenprothesen v.l.n.r.: Starr-Edwards 1260 Kugelprothese, Björk-Shiley-Kippscheibenprothese, typische Doppelflügelprothese (modifiziert nach Stanger 2020)

Kugelprothesen, bestehend aus zwei Metallringen und einem Silikonball, werden heute nicht mehr implantiert. Es gibt allerdings noch einige ältere Patienten, die ein solches Implantat erhalten haben, weshalb sie klinisch noch relevant sind (Pibarot und Dumesnil 2009). Heutzutage werden primär Doppelflügelprothesen verwendet (Stanger 2020). Der Vorteil der mechanischen Klappen ist die lange Haltbarkeit bei einem geringen Reoperationsrisiko (Hammermeister et al. 2000). Allerdings besteht bei allen mechanischen Klappen, aufgrund des Fremdmaterials, den hohen Scherkräften an den Scharnieren und den entstehenden unphysiologischen Jets um die Klappe, das Risiko einer thromboembolischen Komplikation (Head et al. 2017). Deshalb müssen Patienten ab der Operation mit Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ behandelt werden und der INR muss postoperativ zwischen engen Grenzen (2.0-3.0) gehalten werden, um die Risiken für Blutungen oder thrombotische Ereignisse zu minimieren (Head et al. 2017; Larsen 2017). Wenn dies bereits der Fall ist oder wenn keine Kontraindikation für eine Antikoagulation mit Cumarinen besteht und der Patient eine gute Lebenserwartung (Alter < 50 Jahren) besitzt, kann eine mechanische Klappe eingebaut werden (Pibarot und Dumesnil 2009).

1.3.2 Ross-Operation

Die Ross-Operation stellt eine Alternative zum mechanischen Klappenersatz bei ausgewählten jungen Patienten dar (Stanger 2020). Die Behandlung von AS bei jungen Patienten ist insofern eine besondere Herausforderung, da die Anforderungen an die Haltbarkeit der Klappe naturgemäß sehr hoch sind (Fujita et al. 2021). In der Ross-Operation wird an der Aortenposition die körpereigene Pulmonalklappe implantiert (Autograft). So wird versucht, die Klappenhaltbarkeit zu maximieren, während auf Antikoagulation verzichtet werden kann (Fujita et al. 2021). An der Pulmonalposition wird ein Homograft implantiert, welches durch das pulmonale Niedrigdruckgebiet zwar länger hält als an der Aortenposition (Aklog et al. 2000), aber dennoch Ausgangspunkt einer Degeneration sein kann. Die Prozedur birgt somit das Risiko, eine Zweiklappenerkrankung zu verursachen (Schmid 2014). Dennoch ist klappenassoziierte Sterblichkeit sehr gering; die Ross-Operation ist die bisher einzige Intervention bei AS, die die Lebenserwartung der Patienten auf das Niveau der gesunden Allgemeinbevölkerung hebt (Fujita et al. 2021).

1.3.3 Biologische Herzklappenprothesen

Es werden gestentete konventionelle-, rapid-deployment- und Katheter-Klappen von nicht-gestenteten Klappen unterschieden (Kueri et al. 2019). Die Klappensegel der gestenteten Klappen sind durch ein Drahtgerüst verstärkt, welches von einem Nahtring umgeben wird, der eine supra- oder intraannuläre Implantation erlaubt (Rodriguez-Gabella et al. 2017). Das Gerüst kann entweder faltbar sein, wie bei Katheterklappen oder „rapid-deployment“-Klappen vom Typ Perceval oder es ist rigide wie bei konventionellen, biologischen Prothesen oder „rapid-deployment“-Klappen vom Typ Intuity (Kueri et al. 2019). Stentless-Klappen sind ohne Gerüst und Ring konzipiert, wodurch sowohl andere chirurgische Einsetztechniken möglich sind, als auch eine größere Öffnungsfläche und eine bessere hämodynamische Performance erreicht wird (Rodriguez-Gabella et al. 2017; Christ et al. 2014).

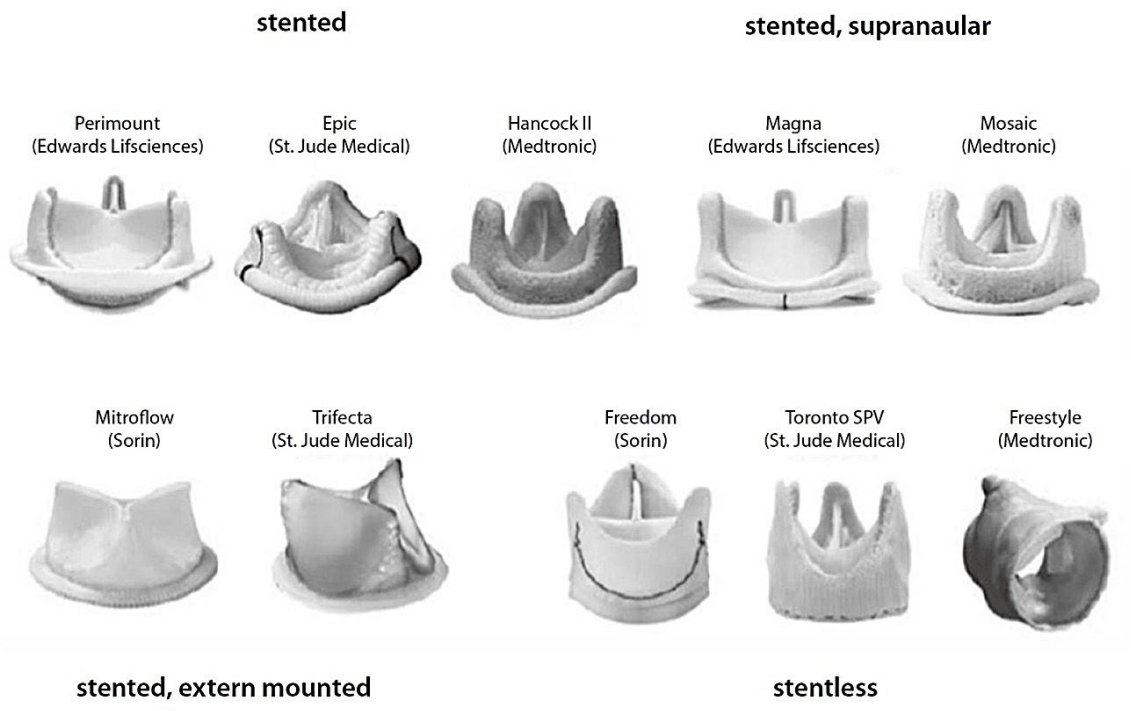

Abbildung 2: Übersicht verschiedener Bioprothesen (modifiziert nach Stanger 2020)

Biologischen Herzklappen sind entweder aus Schweineklappen selbst oder aus Rinder- oder Schweineperikard hergestellt und haben den Vorteil, dass ihre Anwendung keine lebenslange Antikoagulation erfordert (Head et al. 2017).

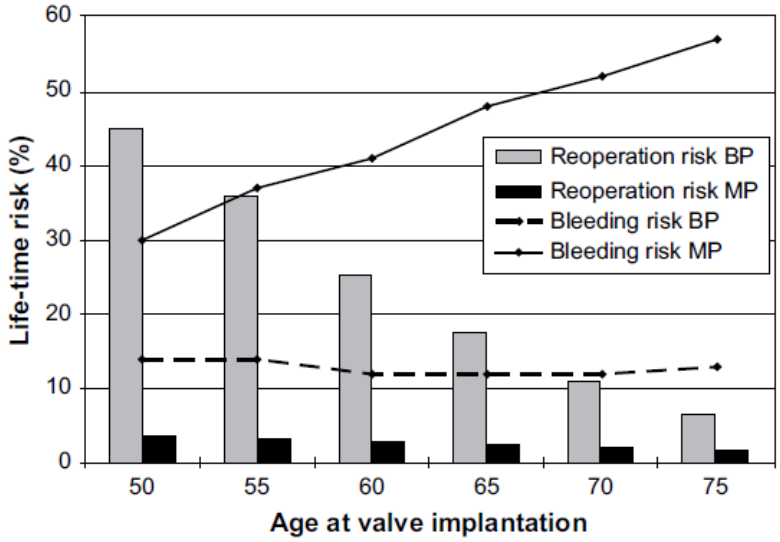

Abbildung 3: Risiko der Reoperation und Blutung nach AVR mit mechanischer oder biologischer Prothese. BP, Biologische Prothese; MP, mechanische Prothese (van Geldorp et al. 2009)

Die Nachteile sind die Anfälligkeit für ein Klappenversagen durch degenerative Prozesse, besonders bei Patienten < 65 Jahren (Hammermeister et al. 2000) und die leicht schlechtere

hämodynamische Performance im Vergleich zur mechanischen Klappe (Weber et al. 2012). Wie in Abbildung 3 zu sehen ist, ist zwar das Risiko einer Reoperation bei den biologischen Klappen höher als bei mechanischen Prothesen, doch ist das Lebenszeitrisiko einer Reoperation mit 7,3% niedrig im Vergleich zum Lebenszeitrisiko einer Blutungen von 22% (van Geldorp et al. 2009).

1.3.3.1 Konventionelle Bioprothesen

Bei diesen Prothesen sind die Klappensegel auf ein starres nicht-faltbares Stentgerüst aufgezogen, das der Chirurg nach Entfernen der alten Klappe mit 12-18 Stichen in den Anulus einnäht (Kueri et al. 2019). Dafür werden meist filzarmierte Fäden verwendet. Sie werden aus Rinderperikard oder Schweineklappen hergestellt. Obwohl es keine Unterschiede in den Überlebensraten gibt (Hickey et al. 2015), gelten Klappen aus Rinderperikard gegenüber Schweineperikard überlegener (Kueri et al. 2019), da einige Studien hämodynamische Vorteile mit geringeren transvalvulären Druckgradienten und größeren Öffnungsflächen zeigen konnten (Chambers et al. 2008; Sharma et al. 2015). Die konventionelle Prothese zeichnet sich unter allen biologischen Klappentypen dadurch aus, dass die Langzeithaltbarkeit am besten nachgewiesen ist (Kueri et al. 2019). Des Weiteren ist das Risiko einer paravalvulären Leckage gering, das Schlaganfallrisiko klein und eine postoperative Schrittmacherimplantation eher selten (Ensminger et al. 2018). Der isolierte Aortenklappenersatz ist ein technisch standardisierter Eingriff, kann aber stark in Operationslänge, Ischämiezeit, und Aortenklemmzeit variieren. Diese sind aber sehr wichtige unabhängige Prädiktoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit nach SAVR (Ranucci et al. 2012; Salis et al. 2008).

1.3.3.2 Rapid-deployment-Prothesen

Bereits in den 1960er Jahren wurden klinische Studien mit nahtfreien Herzklappen veröffentlicht, um die Eingriffe durch die geringere Implantationskomplexität reproduzierbarer zu machen und die kardiopulmonale Bypasszeit zu verkürzen (MAGOVERN und CROMIE 1963). Die Idee wurde aber aufgrund von paravalvulären Leckagen und thrombotischen Ereignissen zunächst nicht weiterverfolgt. Zeitgleich mit der Entwicklung der TAVI-Technik

wurde die Technik der „sutureless“- oder Rapid-deployment-Prothesen (RDV) erneut aufgegriffen (Carrel und Heinisch 2020).

Abbildung 4: Links: Perceval Plus; Rechts: Edwards Intuity Elite Valve System (modifiziert nach Sakata et al. 2023)

RDV sind biologische Klappenprothesen aus Rinderperikard, die wie die konventionellen Bioprothesen, nach der Dekalzifikation des Aortenanulus und dem Entfernen der Klappensegel in den Aortenanulus eingebracht werden. Sie benötigen zum Teil keine Nähte, sondern sind mit eigenen Verankerungsmechanismen ausgestattet, die eine schnellere Implantation durch minimalinvasive Zugangswege ermöglichen. Für die klinische Verwendung sind zwei Klappentypen zugelassen (siehe Abbildung 4): die Perceval Prothese (LivaNova, London, Großbritannien) und die Edwards Intuity Elite Prothese (Edwards Lifesciences, Irvine, California USA). Es konnte für beide Prothesen gezeigt werden, dass die Operationszeit im Vergleich zum SAVR mit herkömmlichen biologischen Prothesen um bis zu 40% (Perceval) bzw. 45% (Intuity) verkürzt und die Aortenklemmzeit stark reduziert werden kann (Laborde et al. 2016; Kocher et al. 2013; Salmasi et al. 2022). Die Klappen werden meist über eine Ministernotomie in den Körper eingebracht, es besteht aber auch die Möglichkeit des Zugangs über eine laterale Minithorakotomie (Glauber et al. 2015). Bei der Verwendung der RDV ergeben sich durch die subanulären Komponenten relativ hohe postoperative Schrittmacherimplantationsraten (Di Eusanio und Berretta 2020; Bouhout et al. 2017). Als Hybridlösung müssen sich RDV sowohl mit TAVI als auch dem konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz messen lassen.

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Die Aortenklappenstenose stellt eine der häufigsten, operationsbedürftigen kardiovaskulären Erkrankungen dar, bei der die eingeschränkte Öffnungsfähigkeit der Aortenklappe zu einer zunehmenden Druckbelastung des Herzens führt. Die einzige definitive Behandlung dieser Erkrankung ist der operative oder interventionelle Klappenersatz. Bei dem konventionell operativen Klappenersatz unterscheidet man zwischen mechanischen und biologischen Klappenprothesen. Ihnen gegenüber steht die TAVI, ein interventioneller Klappenersatz, der insbesondere bei Patienten mit hohem Operationsrisiko und/oder fortgeschrittenem Alter Anwendung findet. Als dritte Option wurden die sutureless- oder RDV-Prothesen, wie die Edwards Intuity Elite Rapid Deployment Valve entwickelt. Sie sollen die Vorteile des minimalinvasiven interventionellen Ansatzes mit denen des chirurgischen Klappenersatzes vereinen. Da diese Klappen im klinischen Einsatz noch neu sind, ist es von Bedeutung, ihre hämodynamischen Leistungsparameter systematisch und unter Minimierung von Störfaktoren zu erfassen. Durch eine umfassende hämodynamische Analyse können Rückschlüsse auf Patientenversorgung und potenzielle Optimierungen im Vergleich zu etablierten Prothesen wie der Perimount Magna Ease Prothese zuverlässig gezogen werden. Dies ist besonders wichtig, um die Edwards Intuity Elite Rapid Deployment Valve im klinischen Alltag sicher und effizient einsetzen zu können.

In dieser Arbeit liegt der Fokus auf der umfassenden Untersuchung der hydrodynamischen Eigenschaften der RDV-Klappe vom Typ Edwards Intuity Elite in einem ex vivo Versuchsaufbau. Diese neuartige Prothese ermöglicht eine schnelle Implantation durch minimalinvasive Zugangswege und wurde speziell entwickelt, um die operative Belastung für den Patienten zu reduzieren. Jedoch ist es wichtig, die hydrodynamischen Leistungsparameter dieser Klappe in einem kontrollierten, experimentellen Umfeld zu untersuchen und mit einer etablierten biologischen Klappenprothese, wie der Edwards Perimount Magna Ease, zu vergleichen, um ein besseres Verständnis ihrer Leistungsfähigkeit zu erlangen und um mögliche Schlussfolgerungen für den Klinikbetrieb daraus abzuleiten. Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es daher, in einem ex vivo Modell zur systematischen Analyse der

hydrodynamischen Eigenschaften von Aortenklappenprothesen, die Edwards Intuity Elite Klappe hinsichtlich kritischer Parameter wie Druckgradienten, Öffnungsfläche, und Öffnungscharakteristika zu evaluieren. Dabei wird besonders Wert darauf gelegt realitätsnahe Bedingungen zu schaffen, um die Messergebnisse klinisch relevant interpretieren zu können. Die Ergebnisse der Edwards Intuity Elite Klappe werden anschließend, mit der in gleicher Weise gemessenen PME-Prothese verglichen, die als etablierter Standard für biologische Aortenklappen gilt. Ziel dieses Vergleichs ist es, die Vor- und Nachteile beider Klappentypen unter hydrodynamischen Gesichtspunkten zu bewerten, um klinische Entscheidungsprozesse zu unterstützen und potenzielle Optimierungen beim Einsatz der INT im klinischen Alltag zu identifizieren.

2 Material und Methoden

2.1 Verwendete Bioprothesen

Für die Versuchsreihen wurden zwei Bioprothesen der Größe 21 verwendet. Zwischen den Versuchsreihen wurden sie in einer Glutardialdehyd-Lösung (0,625%) aufbewahrt und bei 5°Celsius gekühlt gelagert.

2.1.1 Edwards Intuity Elite

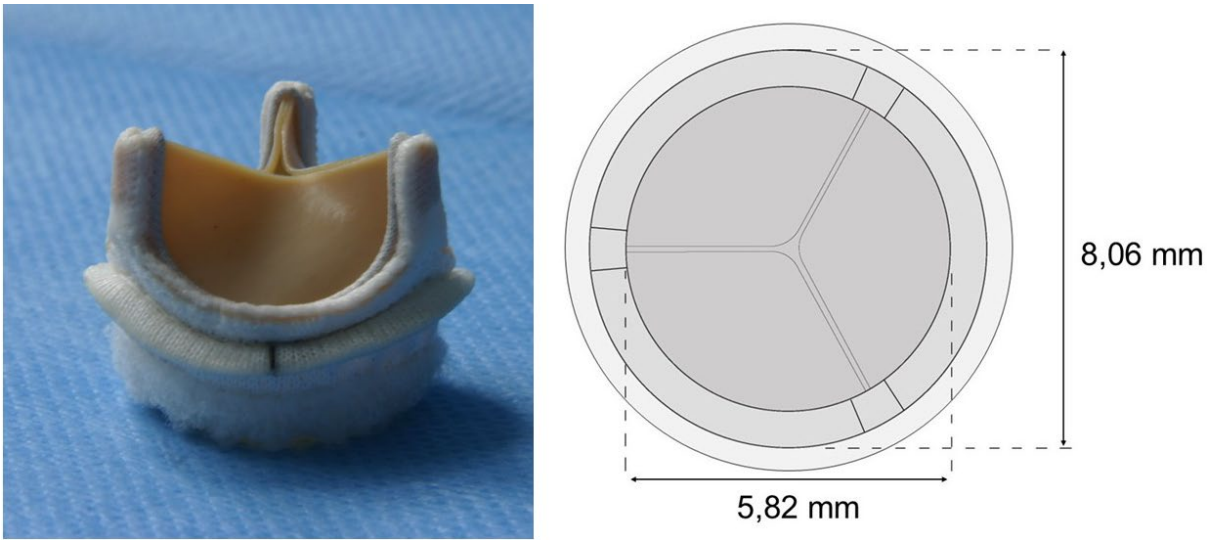

Abbildung 5: Fotographie und schematische Darstellung der INT mit Maßangaben des Innen- und Außendurchmessers des Stentrahmens

Die Basis der Edwards Intutiy Elite (INT) bildet ein Edelstahl-Stentrahmen, welcher die Implantation mittels Ballonexpansion ermöglicht. Das Klappengerüst oberhalb ist aus einem Kobalt-Chrom beschichteten flexiblen Stent gefertigt, an dessen Innenseite drei unabhängige Klappensegel aus Rinderperikard befestigt sind. Das Stentgerüst ist mit Polyesterstoff überzogen. Bei der verwendeten Prothese hat der Stentrahmen einen Innendurchmesser von 5,82 mm und einen Außendurchmesser von 8,06 mm. Ein Nahtring aus Silikonkautschuk an der Unterseite dient zum Vorlegen und Knoten von drei Haltefäden, die die Positionierung im Aortenanulus erleichtern. Diese werden im Nadir des jeweiligen Aortensinus gestochen. Für die Implantation ist der Ballon in ein auf die Bioprothese angepasstes Platziersystem integriert, welches der kontrollierten Expansion des Stentrahmens dient. Nachdem das Klappensystem korrekt positioniert ist, wird der Ballon mit Kochsalzlösung aufgeblasen und der Stentrahmen

wird expandiert. Abbildung 6 zeigt eine schematische Zeichnung der Implantationsverhältnisse.

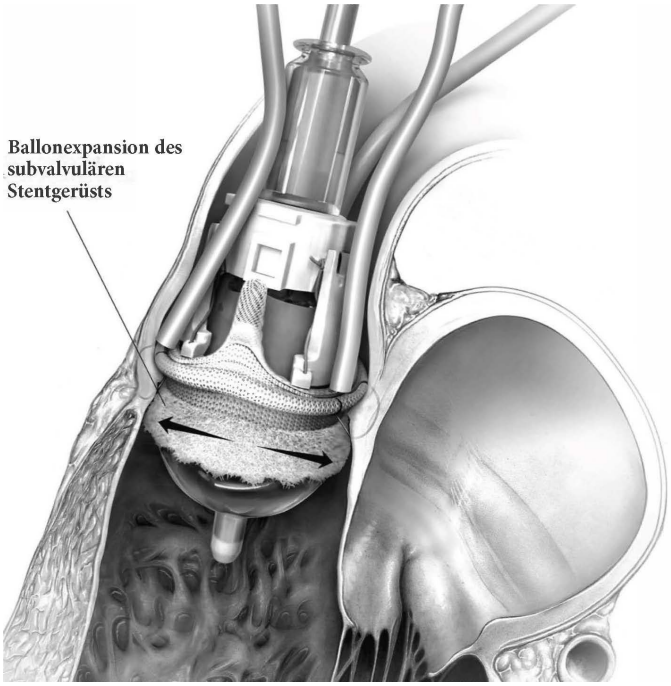

Abbildung 6: schematische Zeichnung, Edwards Intutity Elite mit Platziersystem, Positionierung im Aortenanulus während der Ballonexpansion (modifiziert nach Eudailey und Borger 2016)

2.1.2 Edwards Perimount Magna Ease

Die Edwards Perimount Magna Ease Prothese (PME) ist eine konventionelle biologische Aortenklappenprothese, die für eine supraanuläre Implantation ausgelegt ist. Sie bildet die Grundlage des Aufbaus der INT. Sie besteht aus drei unabhängigen bovinen Perikardsegeln. Diese sind auf der Innenseite eines Kobalt-Chrom beschichteten flexiblen Stents angebracht, welcher mit Polyesterstoff überzogen ist. Der Innendurchmesser der verwendeten Prothese beträgt 6,04 mm, der Außendurchmesser 8,06 mm. Ein Nahtring aus Silikonkautschuk an der Unterseite dient der Implantation in der Aortenwurzel (vgl. Abbildung 7).

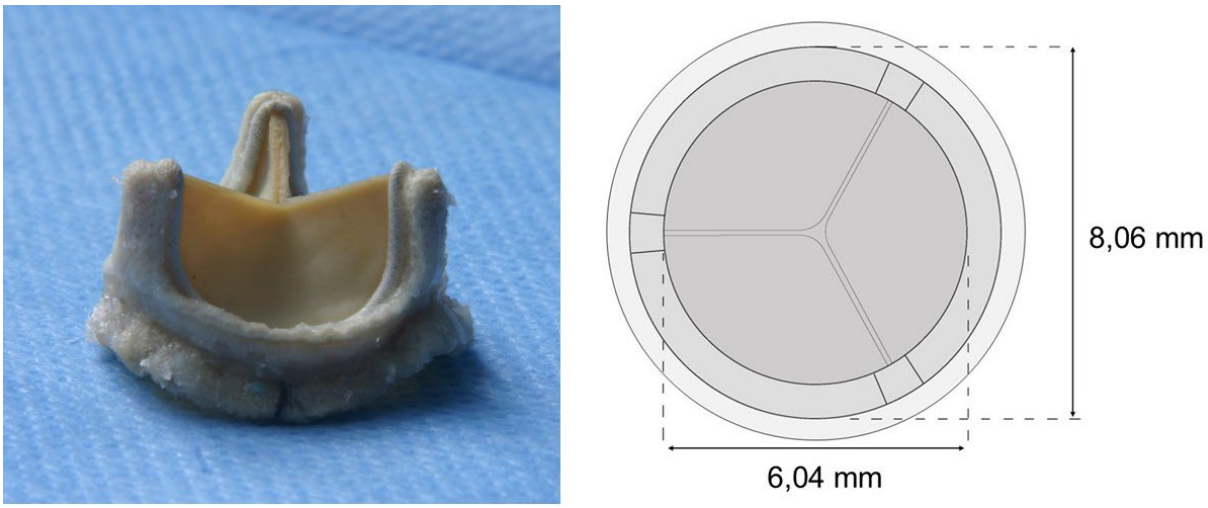

Abbildung 7: Fotographie und schematische Darstellung der PME mit Maßangaben des Innen- und Außendurchmessers des Stentrahmens

2.2 Präparate und Verankerungsmechanismus

Für die Versuche wurden Schweineherzen verwendet, da sie in Anatomie und Funktionsweise dem menschlichen Herzen sehr ähnlich sind (Crick et al. 1998). Die verwendeten Schweineherzen wurden direkt nach Schlachtung der Tiere in einer regionalen Metzgerei in das herzchirurgische Labor der Universität zu Lübeck geliefert und dort bis zu ihrer Verwendung bei -18 °Celsius gelagert wurden. Vor der Präparation wurden sie am Morgen des Versuchstags in warmem Wasser aufgetaut. Die Aortenwurzel mit dem klappentragenden Apparat wurde herauspräpariert und die Koronararterien jeweils mit einer Ligatur verschlossen. Beide Ventrikel sowie das anteriore Mitralsegel wurden entfernt. Proximal der Klappe wurde ein 2 cm breiter Muskelrand beibehalten. Zur späteren Befestigung im Linksherzsimulator wurde eine 1,5 cm lange Dacron-Gefäßprothese (Hemashield Platinum, Boston Scientific Corp., Wayne, USA) in fortlaufender Technik am Muskelrand angenäht. Anschließend wurde die Aorta 4 cm oberhalb des sinutubulären Übergangs abgesetzt. Bis zur Versuchsdurchführung wurden die präparierten Aortenwurzeln mit physiologischer Kochsalzlösung umspült. Zur Untersuchung in der Versuchsapparatur wurden die Präparate distal mit Kabelbindern auf einem zylindrischen Anschlussstück fixiert.

Abbildung 8: Aortenwurzel-Präparat mit Dacron-Gefäßprothese und dem Anschlussstück für den Pulsduplikator

Da die zu untersuchende INT größtenteils durch Expansion des Metallstents im Anulus fixiert wird, erfordert die Prothese ein Widerlager im Annulus, welches bei Patienten mit AS durch die fast immer vorhandene Kalzifikation des Annulus gegeben ist. Auf die vorgesehenen drei kommissuralen Haltenähte wurde verzichtet, um eine leichtere Explantation zu ermöglichen. Im Schweinemodell ist eine Kalzifikation nicht vorhanden, so dass hier die Gefahr bestand, dass die Klappe während der Perfusion embolisiert. Um dieses Problem zu beheben, wurde ein Verankerungsmechanismus entwickelt, der einerseits die sichere Verankerung der Klappe gewährleistet, andererseits die Klappenfunktion möglichst wenig beeinflusst. Versuche ein Wiederlanger für den Metallstent mit selbstgenähten Filzringen (Bard Peripheral Vascular Inc., Tempe, USA) zu simulieren, erzielten nicht den gewünschten Effekt und die Bioprothese embolisierte, insbesondere bei der Simulation größerer Druckwerte.

2.3 Versuchsaufbau

Für die hydrodynamische Evaluierung der Aortenklappen mussten die wesentlichen Bestandteile und Funktionen des menschlichen Herzens simuliert werden. Hierfür wurde ein Linksherzsimulator (vgl. Abbildung 9) verwendet, der durch Scharfschwerdt et al. an der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des UKSH Lübeck entwickelt wurde.

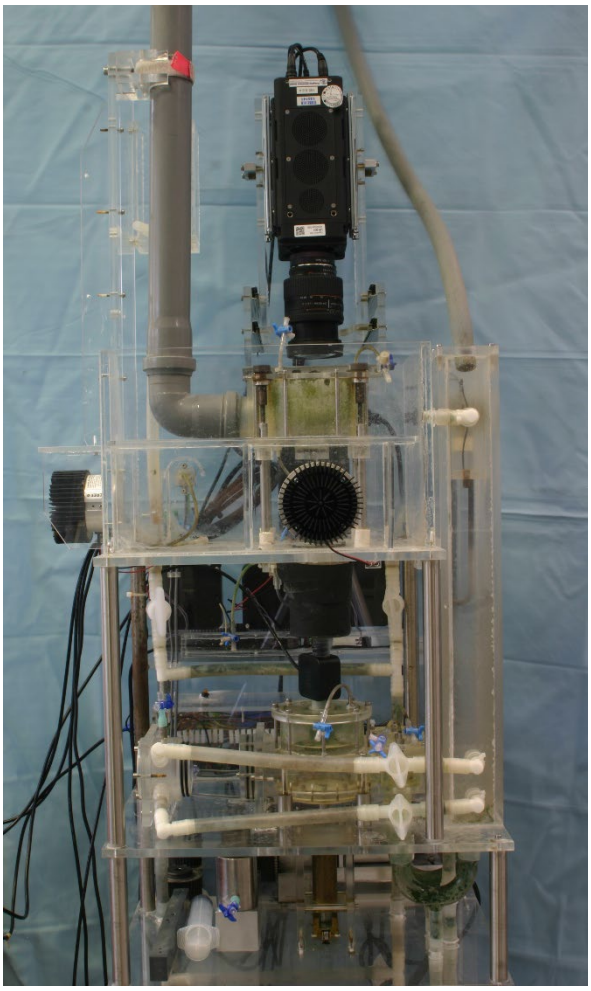

Abbildung 9: Pulsduplikator im herzchirugischen Forschungslabor, UKSH Lübeck

Abbildung 10 stellt den grundlegenden Versuchsaufbau dar: Der atriale Vordruck wird durch ein offenes Reservoir mit einstellbarer Flüssigkeitshöhe simuliert. Über ein selbststeuerndes Scheibenventil, das die Mitralklappe imitiert, gelangt die Flüssigkeit zu einem kurzhubigen Membrankolben. Dieser wird von einer frequenzvariablen Kurvenscheibe (3) angetrieben. Die Scheibe ist entsprechend der physiologischen Volumenkurve des Herzens konfiguriert und kann ausgetauscht werden, um unterschiedliche Schlagvolumina darzustellen. Die Elastizität des linken Ventrikels wird durch eine einstellbare Luftkammer am Pumpenausgang

realisiert (5). Zur Wahrung der Übersicht nicht dargestellt, ist eine weitere Kammer unterhalb der Klappenebene, welche die Strömungsbedingungen des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) nachahmt. Im Testraum darüber werden die zu untersuchende Präparate freistehend zwischen zwei Halterungen montiert. Durch das optische Fenster (7) der Umlenk-Kammer oberhalb des Testraums kann die Klappenbewegung dokumentiert werden. Dem Rückfluss in das atriale Reservoir vorgeschaltet, ist das arterielle Nachlastsystem. Dieses setzt sich zusammen aus einer höhenvariablen Flüssigkeitssäule (8) für den konstanten diastolischen Gefäßdruck, einem peripheren Widerstandselement (10) und einer einstellbaren Luftkammer zur Imitation der aortalen Compliance (9) (Scharfschwerdt 2009).

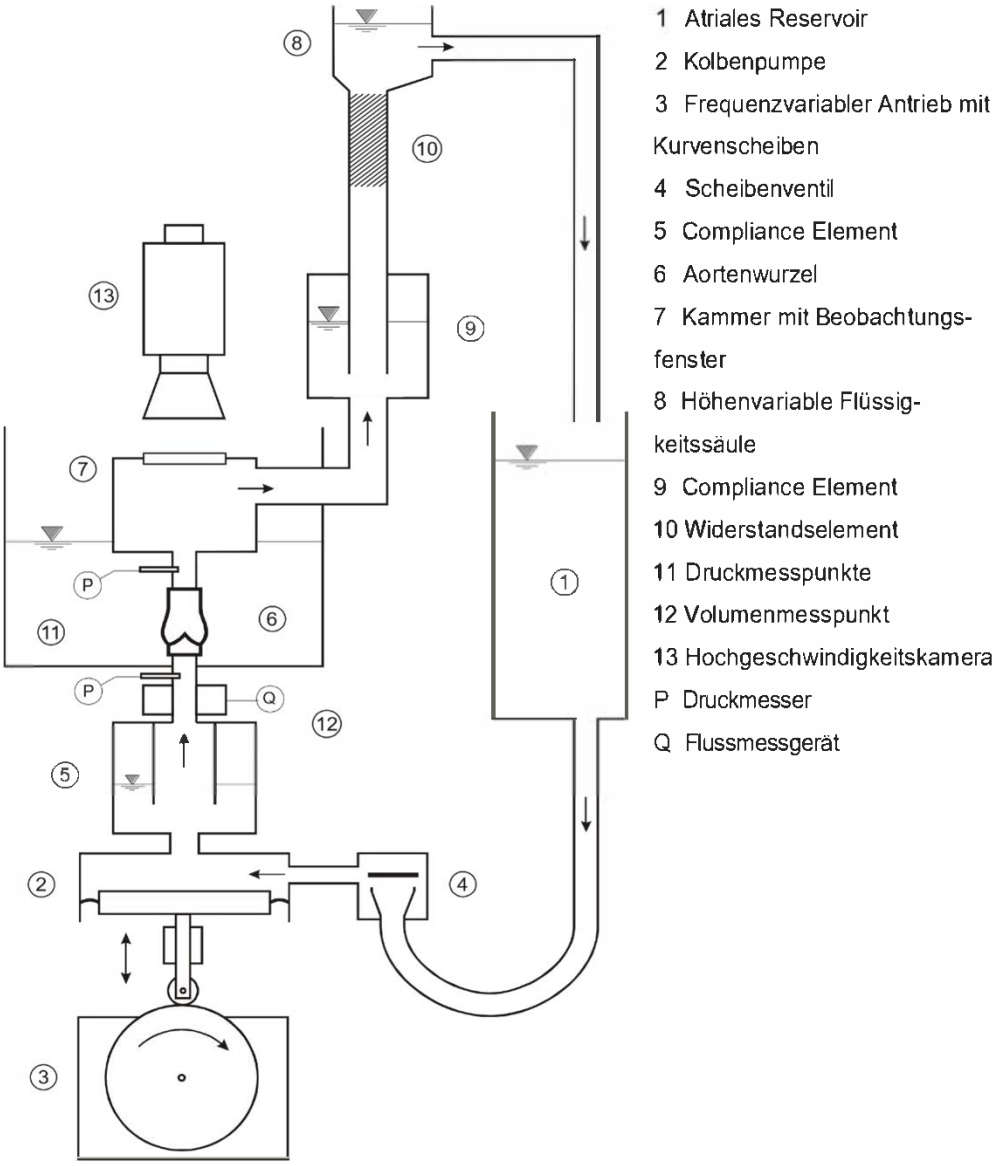

Abbildung 10: Schematische Darstellung Linksherzsimulator (modifiziert nach Scharfschwerdt 2009)

2.4 Datenerfassung und -auswertung

2.4.1 Hämodynamische Parameter

Der Volumenfluss über die Klappe wurde mittels eines Ultraschall-Flussmessgerätes TS410 (Transonic Inv. Ithaca, USA) berechnet. Dieser war unmittelbar unterhalb des Testraums (Abbildung 10, Q) angebracht und hat bidirektional Volumenflüsse bis 20 l/min, mit einer Auflösung von 2 ml/min erfasst. Druckwerte wurden durch zwei kapazitive Druckaufnehmer Envec Ceracore M (Endress+Hauser, Maulburg, Deutschland) gemessen. Der linksventrikuläre Druck (LVP) wurde 4 cm unterhalb, der aortale Druck (AP) 6 cm oberhalb der

Aortenklappe gemessen (Abbildung *5*, P). Das Messgerät war auf einen Messbereich von -20 bis 160 mmHg mit einer Auflösung von 0,02 mmHg eingestellt und war so kalibriert, dass der hydrostatische Druckunterschied durch die Höhendifferenz ausgeglichen wurde. Druck- und Flusswerte wurden mittels eines Analog-Digital-Wandlers und einer Messfrequenz von 500 Werten pro Sekunde erfasst und aufgezeichnet.

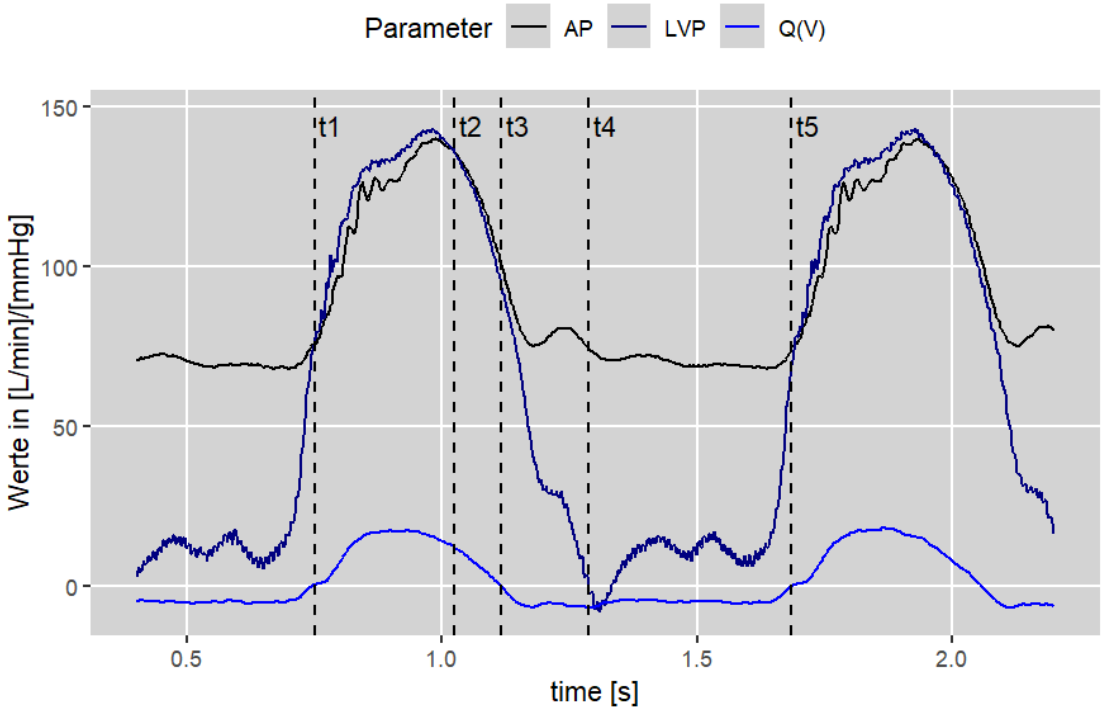

Abbildung 11: Druck - und Volumenkurven einer nativen Schweineaortenklappe in einer Beispielmessung. Die gestrichelten Linien markieren Messpunkte

Zur Mittelwertbildung wurden pro Messung mindestens zehn aufeinander folgende Herzzyklen aufgezeichnet. Als klappenspezifische Parameter wurden der mittlere transvalvuläre Druckgradient (MPG), der maximale Druckgradient (peak-to-peak), das Schlussvolumen und das Leckagevolumen bestimmt. Abbildung 11 zeigt die Druck- und Volumenkurven einer exemplarischen Messung mit einer nativen Schweineherzklappe. Drücke sind in mmHg und Volumenfluss (Q(V)) in L/min angegeben. Zu sehen sind zwei Zyklen. Der MPG wird zwischen den Punkten t1 und t2 ermittelt und entspricht dem Mittelwert der Differenz zwischen linksventrikulären und aortalen Drucks. Hier entspricht t1 dem Zeitpunkt, an dem der linksventrikuläre Druck den aortalen Druck übersteigt und t2 dem Zeitpunkt, an dem er wieder unter das Niveau des aortalen Drucks sinkt. Der maximale Druckgradient wird ebenfalls

zwischen diesen Punkten ermittelt. Zwischen den Punkten t3 und t4 wird das Schlussvolumen bestimmt. Es entspricht dem Volumen, das während der Schlussphase in den linken Ventrikel fließt und ist als Fläche im negativen Flussbereich definiert. Nach dem Klappenschluss zurückfließendes Volumen wird als Leckagevolumen bezeichnet und zwischen den Punkten t4 und t5 bestimmt.

2.4.2 Öffnungs- und Schließverhalten

Das Öffnungs- und Schließverhalten der verschiedenen Klappenprothesen wurde mithilfe einer Hochgeschwindigkeitskamera (Motionscope HR-1000, Redlake Imaging Corp., Morgan Hill, USA) dokumentiert. Diese war oberhalb des Sichtfensters angebracht und zeichnete die Bewegungen mit 500 Bildern pro Sekunde auf. Die Aufzeichnung erfolgte synchron zur Erfassung der Druck- und Flusswerte. Die Einzelbilder wurden anschließend digitalisiert und in Videosequenzen umgewandelt. Diese wurden mithilfe einer von Michael Scharfschwerdt entwickelten Bildanalysesoftware (AVGOA) zur Bestimmung der geometrischen Öffnungsfläche bildweise analysiert. Die Software berechnet die geometrische Klappenöffnungsfläche (GOA) 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 (Scharfschwerdt). Dies ist in Abbildung 12 schematisch abgebildet.

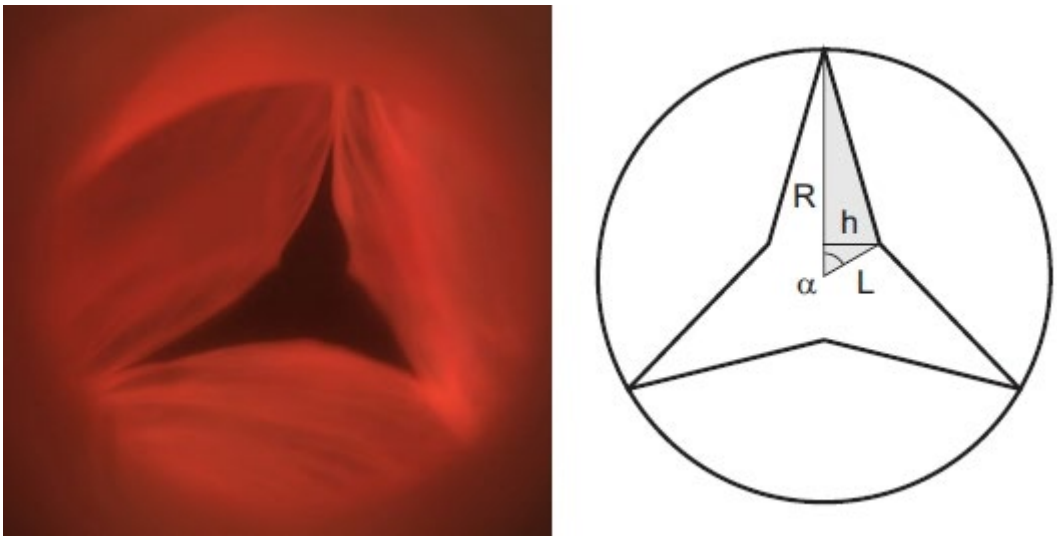

Abbildung 12: Links: exemplarisches Bild einer nativen Schweineherzklappe zu Beginn einer Auswurfphase. Rechts: Schematische Darstellung der näherungsweisen Berechnung der geometrischen Öffnungsfläche (modifiziert nach Scharfschwerdt 2009)

Für die Berechnung werden außerdem das Bildformat, der Durchmesser des inneren Prothesenrings (vgl. Abbildung 5) und die visuelle Öffnungsfläche, welche manuell für jedes Bild markiert wurde, benötigt. Die Ergebnisse wurden in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2024 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) übertragen. Durch die bekannte Aufzeichnungsgeschwindigkeit der Kamera konnte jedem Bild mit gemessener GOA eine Zeit zugeordnet werden und so ein genauer zeitabhängiger Verlauf des Öffnungs- und Schließverhaltens erstellt werden. Für die Analyse der Klappensegelbewegungen und die zeitliche Veränderung der GOA während einer Auswurfphase wurden verschiedene Parameter definiert: Die Zeit der Klappensegelbewegung während der Klappenöffnung wurde als „rapid valve opening time“ (RVOT), während des Klappenschlusses als „rapid valve closing time“ (RVCT) definiert. Die Zeit dazwischen, während die Klappensegel sich nur minimal bewegen und sich die Öffnungsfläche langsam reduziert, wurde als „slow systolic closure“ (SSC) bezeichnet. Die Differenz der GOA zwischen Beginn und Ende der SSC wurde mit „orifice area difference“ (OAD) betitelt.

2.5 Versuchsdurchführung

Es wurden 10 Versuchsreihen mit je einem Aortenwurzel-Präparat durchgeführt. Bei jedem Präparat wurden pro Klappe fünf Messungen aufgezeichnet. Es wurde mit einer Frequenz von 64/min und mit vier verschiedenen Pumpeneinstellungen gemessen. Das Schlagvolumen der Pumpeneinstellungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Schlagvolumina der verschiedenen Pumpeneinstellungen (Pump) des Pulsduplikators

Pump	Schlagvolumen in [ml]
4	55
5	70
6	90
7	105

Als erstes wurde die native Aortenklappe im Linksherzsimulator gemessen. Für die nachfolgenden Messungen wurden dann die Segel der nativen Aortenklappe entfernt. Die Reihenfolge des Einbaus der beiden Bioprothesen wurde nach jedem Präparat geändert. Die INT wurde mit drei Haltenähten an ihrem Platziersystem befestigt und in die Aortenwurzel des gleichen Präparats eingebracht. Nach visueller Kontrolle der Positionierung wurde der Stent durch den Ballon expandiert. Anschließend wurde eine Tabaksbeutelnaht mit einem 3-0 nicht absorbierbaren monofilen Faden (Gore Medical, Newark, USA) von außen auf Höhe des Stents gestochen, um dessen Halt zu sichern. Das Platziersystem wurde anschließend entfernt. Die Messung erfolgte analog zur nativen Aortenklappe. Nach gewebeschonender Bergung der INT wurde die PME-Prothese eingenäht. Die Implantation begann mit einer U-Stichnaht mit filzarmierten 2-0 Fäden (Seracor, Serag-Wiessner, Naila, Deutschland). Zur besseren Übersicht wurden die Fäden alternierend in zwei verschiedenen Farben vorgelegt und zuerst die Kommissuren gestochen. Als alle Fäden am Präparat vorgelegt waren, wurden die Fäden durch den Nahtring der Bioklappe gestochen, die Klappe in ihre supraanuläre Position gebracht und die Fäden in üblicher Technik verknotet.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit der Statistiksoftware R: A language and enviroment for statistical Computing (Version 4.4.1) (R Foundation for statistical Computing, Vienna, Austria) durchgeführt. Die Daten wurden zunächst auf Normalverteilung untersucht. Diese war nicht gegeben und die Voraussetzungen für eine einfaktorielle ANOVA waren somit nicht erfüllt. Da mehrere unabhängige Stichproben miteinander verglichen werden sollten, wurde anschließend der Kruskal-Wallis-Tests angewendet, um zu überprüfen, ob es signifikante Unterschiede zwischen den medianen der Testgruppen gibt. Danach wurde mithilfe des Dunn-Post-hoc-Test ermittelt, welche Ergebnisgruppen sich signifikant unterscheiden. Das Signifikanzniveau war mit $p < 0{,}05$ definiert. Um der Alphafehler-Kumulierung entgegenzuwirken, wurden die Signifikanzniveaus der Post-hoc-Analyse mit der Bonferroni-Korrektur adjustiert. Anschließend wurde jeweils die Effektstärke für die Ergebnisse berechnet. Eine lineare Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um die Beziehung zwischen dem Fluss (flow) durch die Klappe und dem mittleren Druckgradienten bzw. der errechneten Öffnungsfläche zu untersuchen. In dieser linearen Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen einer abhängigen Variablen y (MPG und EOA) und einer unabhängigen Variablen x (flow) modelliert. Die Formel für die verwendete lineare Regressionsanalyse lautet:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 \cdot x + \epsilon$$

Dabei steht y_i für die abhängige Variable, x für die unabhängige Variable, β_0 ist der Achsenabschnitt (Intercept), β_1 ist der Regressionskoeffizient (Steigung), der die Veränderung von y_i bei einer Änderung von x um eine Einheit beschreibt, und ϵ ist der Fehlerterm, der die Abweichung der Beobachtungen vom Modell beschreibt.

3 Ergebnisse

Die Messwerte einer nativen Klappe mussten wegen offensichtlichen Messfehlern bei allen Pumpeneinstellungen aus der Auswertung ausgeschlossen werden (n = 4). Die Messungen der zu evaluierenden Klappenprothesen im selben Präparat wurden in die Auswertung mit einbezogen.

3.1 Mittlere Druckgradienten

Die Ergebnisse sind in Abbildung 13 zusammen mit der statistischen Auswertung dargestellt. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die deskriptive Statistik.

Tabelle 3: Messwerte der mittleren Druckgradienten. Werte in [mmHg]

Klappenart (n)	mean [SD]	median [q1; q3]	IQR	min	max
Native (36)	3,87 [0,69]	3,80 [3,46; 4,32]	0,86	2,72	6,11
INT (40)	6,85 [1,46]	6,59 [5,81; 7,63]	1,82	4,35	11,25
PME (40)	8,95 [2,46]	8,55 [7,08; 10,1]	3,04	5,24	15,08

Der mittlere Druckgradient der nativen Klappe betrug 3,87 ± 0,69 mmHg und war damit der niedrigste Messwert. Der mittlere Druckgradient der INT betrug 6,85 ± 1,46 mmHg. Die PME-Prothese hatte den höchsten mittleren Druckgradienten von 8,95 ± 2,46 mmHg. Der Interquartilsabstand war bei der PME war am größten, bei der nativen Klappe am niedrigsten.

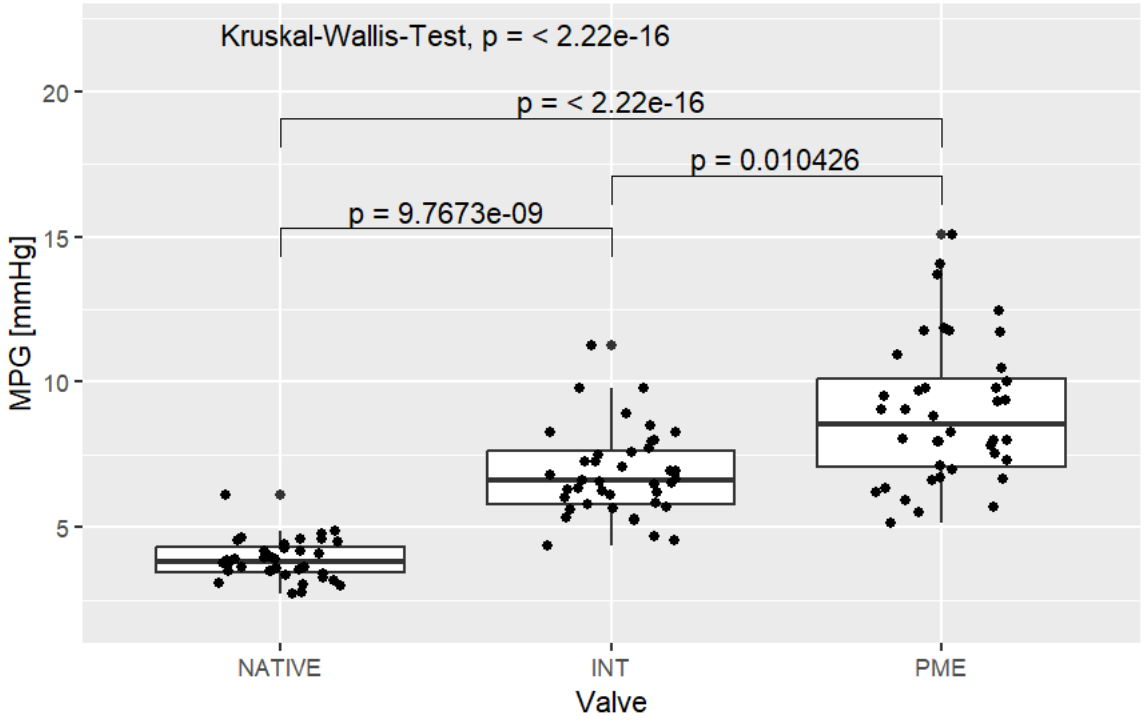

Abbildung 13: Messergebnisse der mittleren Druckgradienten der untersuchten Klappen und Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests und des Dunns-Tests (eckige Klammern)

Das Ergebnis des Kruskal-Wallis-Test zeigt, wie in Abbildung 13 erkennbar, einen grundsätzlichen signifikanten Unterschied zwischen den gemessenen Klappen ($p < 0{,}001$). Der mittlere Druckgradient der INT war signifikant größer ($p < 0{,}001$) als der Gradient der nativen Klappe. Die PME-Prothese wies ebenfalls einen signifikanten Unterschied zur nativen Klappe ($p < 0{,}001$) auf. Der Unterschied zwischen den Klappenprothesen untereinander war auch signifikant ($p = 0{,}01$). Die berechnete Cohens-Effektstärke des Signifikanzniveaus zwischen der nativen Klappe und der PME-Prothese war hoch ($r = 1{,}01$). Zwischen der nativen Klappe und der INT war mit die Effektstärke ebenfalls hoch ($r = 0{,}68$) und ebenso zwischen der INT und der PME-Prothese ($r = 0{,}33$).

Die Messung des mittleren Druckgradienten ergab für die INT signifikant niedrigere Werte als für die PME-Prothese. Die niedrigsten Werte wurden für die native Schweineherzklappe gemessen.

3.2 Öffnungsflächen

Die Öffnungsfläche der untersuchten Klappen wurde aus den gemessenen hydrodynamischen Parametern berechnet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 14 zusammen mit der statistischen Auswertung dargestellt. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die deskriptive Statistik.

Tabelle 4: Messwerte der Errechneten Klappenöffnungsfläche. Werte in [cm²]

Klappenart (n)	mean [SD]	median [q1; q3]	IQR	min	max
Native (36)	2,29 [0,34]	2,41 [2,01; 2,67]	0,61	1,87	2,99
INT (40)	1,80 [0,19]	1,79 [1,67; 1,93]	0,27	1,44	2,19
PME (40)	1,55 [0,17]	1,53 [1,45; 1,65]	0,20	1,19	1,99

Die mittlere errechnete Klappenöffnungsfläche (EOA) der nativen Klappe wurde mit 2,29 ± 0,34 cm² gemessen. Dies war der höchste gemessene mittlere Wert für die Klappenöffnungsfläche. Die mittlere EOA der INT war kleiner und betrug 1,80 ± 0,19 cm². Den kleinsten Wert der mittlere EOA wurde mit 1,55 ± 0,17 cm² bei der PME-Prothese erhoben. Der Interquartilsabstand war bei der PME am geringsten und bei der nativen Klappe am größten.

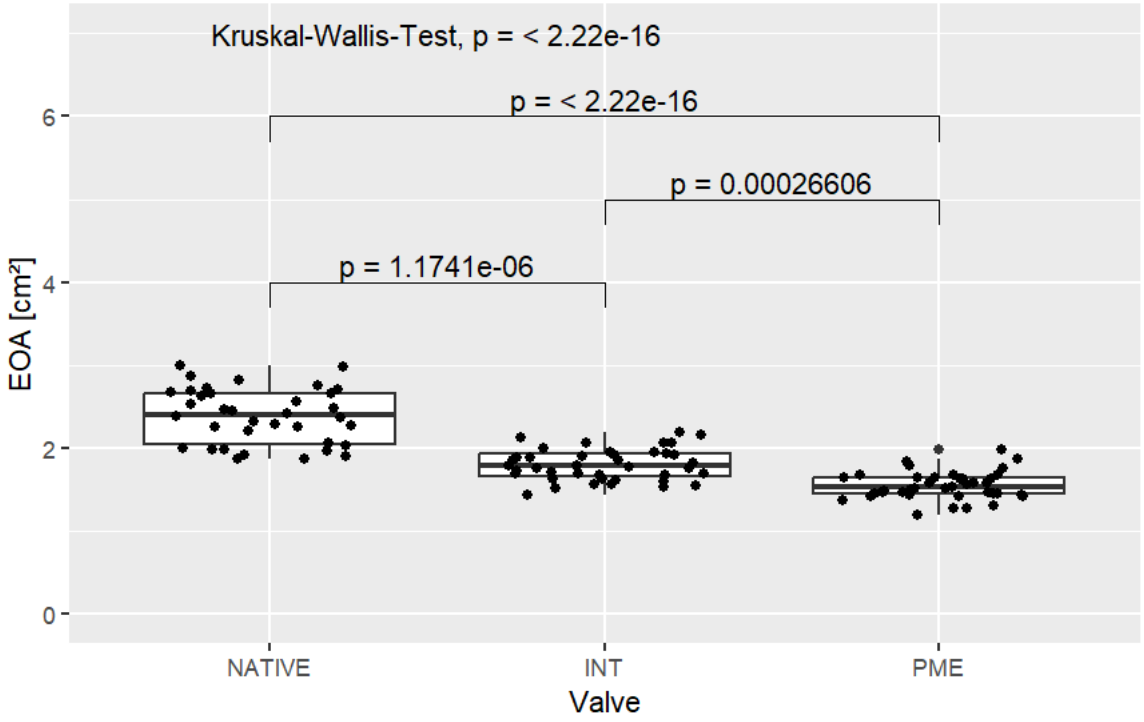

Abbildung 14: Messergebnisse EOA der untersuchten Klappen und Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests und des Dunns-Tests (eckige Klammern)

Der Kruskal-Wallis-Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0{,}001$). Die EOA der nativen Klappe war hochsignifikant größer als die der INT ($p < 0{,}001$) und der PME ($p < 0{,}001$). Die Klappenprothesen zeigten auch untereinander einen hochsignifikanten Unterschied der EOA mit größeren Werten der INT ($p < 0{,}001$). Die berechnete Cohens-Effektstärke des Signifikanzniveaus zwischen der nativen Klappe und der PME-Prothese war hoch ($r = 1{,}02$). Zwischen der nativen Klappe und der INT und zwischen der INT und der PME-Prothese waren die Effektstärke ebenfalls hoch ($r = 0{,}58$) bzw. ($r = 0{,}44$).

Die Messung der EOA der drei verschiedenen Klappen ergab signifikant größere Werte der INT im Vergleich zur PME-Prothese. Die größte Öffnungsfläche hatte die native Schweineherzklappe.

3.3 Lineare Regressionsmodelle für den mittleren Druckgradienten

Die lineare Regression wurde durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen dem Fluss und dem mittleren Druckgradienten für die drei Herzklappen zu analysieren und deren spezifische Trends und Korrelationen zu vergleichen.

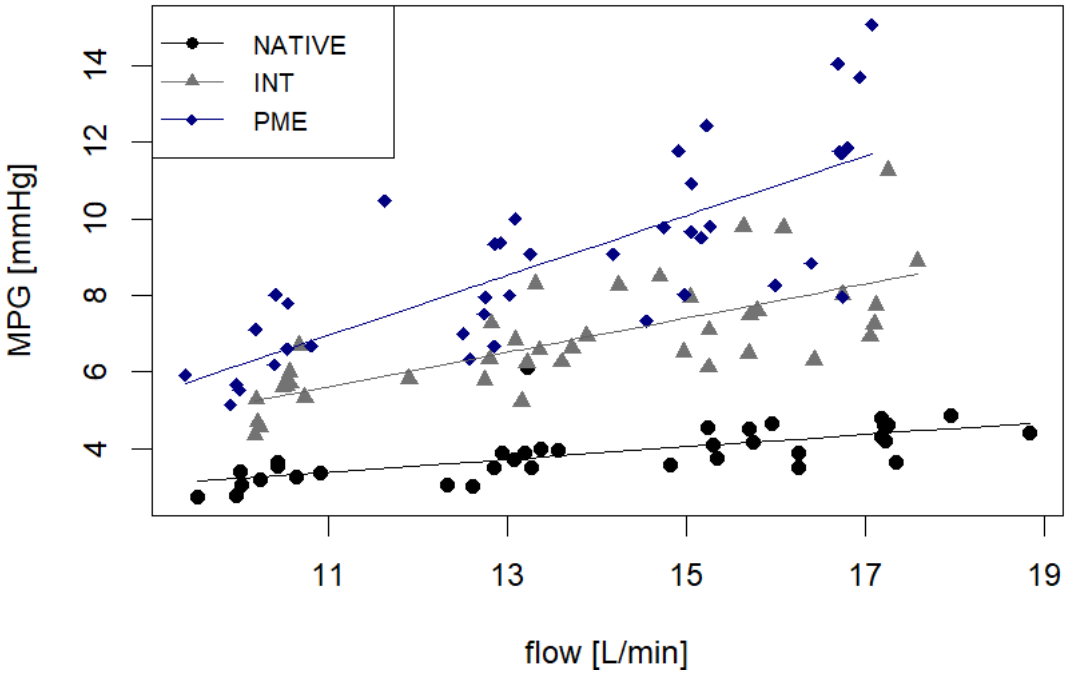

Abbildung 15: Lineare Regressionslinien des mittleren Druckgradienten (MPG) in Abhängigkeit vom Durchfluss (flow) für drei verschiedene Klappengruppen (NATIVE, INT, PME)

Abbildung 15 illustriert den Zusammenhang zwischen dem mittleren Druckgradienten und dem Fluss (flow) über die jeweilige Herzklappe. Zu jedem Datensatz wird eine lineare Regressionslinie dargestellt, die den durchschnittlichen Trend der gemessenen Druckwerte in Abhängigkeit von der Flussrate für jede Klappe beschreibt. Aus dem Diagramm lässt sich ablesen, dass der mittlere Druckgradient mit zunehmendem Flow für alle drei Herzklappen ansteigt, jedoch mit unterschiedlichen Steigungen. Die PME-Prothese zeigt die Zunahme mit der höchsten Steigungsrate des MPG mit steigendem flow (blaue Regressionslinie), gefolgt von der INT (graue Regressionslinie) und der nativen Klappe (schwarze Regressionslinie).

Die Ergebnisse zeigen, dass die PME-Prothese eine stärkere Zunahme des MPG in Abhängigkeit des Flusses aufweist als die INT-Prothese oder die native Klappe.

Die Ergebnisse der linearen Regressionsanalysen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse der linearen Regressionsmodelle für den mittleren Druckgradienten von Native, INT und PME

Zusammenfassung der Regressionsergebnisse

	Dependent variable:		
		MPG	
	(Native)	(INT)	(PME)
flow	0,163***	0,448***	0,781***
	(0,033)	(0,069)	(0,104)
Constant	1,587***	0,684	-1,628
	(0,468)	(0,960)	(1,433)
Observations	36	40	40
R^2	0,422	0,527	0,597
Adjusted R^2	0,404	0,515	0,586
Residual Std. Error	0,536 (df = 34)	1,031 (df = 38)	1,581 (df = 38)
F Statistic	24,773*** (df = 1; 34)	42,397*** (df = 1; 38)	56,184*** (df = 1; 38)
Note:			*p<0,1; **p<0,05; ***p<0,01

In der NATIVE-Gruppe ergab die Analyse eine hochsignifikante Beziehung zwischen dem Fluss und dem mittleren Druckgradienten ($p < 0,001$). Das Modell erklärte 42,2% der Varianz von MPG ($R^2 = 0,422$), wobei das angepasste R^2 bei 40,4% lag, was auf eine moderate Anpassung des Modells an die Daten hinweist. Der Regressionskoeffizient für den Fluss (flow) betrug 0,163 (Standardfehler = 0,033). Mit jeder Erhöhung des Flusses um eine Einheit steigt also der mittlere Druckgradient um 0,163 mmHg. Dieser Effekt ist statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$).

In der INT-Gruppe ergab die Analyse eine hochsignifikante Beziehung zwischen Fluss und mittlerem Druckgradienten ($p < 0,001$). Das Modell erklärte 52,7 % der Varianz von "MPG" ($R^2 = 0,527$), mit einem angepassten R^2 von 51,5%. Dies deutet auf eine stärkere Anpassung im Vergleich zur NATIVE-Gruppe hin. Der Regressionskoeffizient für den Fluss betrug 0,448 (Standardfehler = 0,069). Also führt eine Erhöhung des Flusses um eine Einheit zu einer

Erhöhung des mittleren Druckgradienten um 0,448 mmHg. Dieser Effekt ist hochsignifikant ($p < 0,001$).

Die Analyse in der PME-Gruppe zeigte die stärkste und hochsignifikante Beziehung zwischen Fluss und mittlerem Druckgradienten ($p < 0,001$). Das Modell erklärte 59,7% der Varianz von MPG ($R^2 = 0,597$), mit einem angepassten R^2 von 58,6 %, was auf die beste Anpassung des Modells unter den drei Gruppen hinweist. Der Regressionskoeffizient für den Fluss betrug 0,781 (Standardfehler = 0,104). Mit jeder Erhöhung des Flusses um eine Einheit steigt also der mittlere Druckgradient um 0,781 mmHg. Dieser Effekt ist ebenfalls hochsignifikant ($p < 0,001$).

Alle drei Gruppen zeigen eine signifikante positive Beziehung zwischen dem Fluss und dem mittleren Druckgradienten. Der Effekt des Flusses auf den Druckgradienten war in der PME-Gruppe am stärksten, gefolgt von der INT- und dann der NATIVE-Gruppe. Die Anpassung des Modells, gemessen an R^2 und angepasstem R^2, war ebenfalls in der PME-Gruppe am höchsten, was darauf hindeutet, dass das Modell in dieser Gruppe die Variabilität des mittleren Druckgradienten am besten erklärt.

3.4 Lineare Regressionsmodelle für die Öffnungsfläche

Die lineare Regression wurde durchgeführt, um die unterschiedlichen Zusammenhänge zwischen dem Fluss und der Öffnungsfläche für die drei Herzklappen zu analysieren und deren spezifische Trends und Korrelationen zu vergleichen.

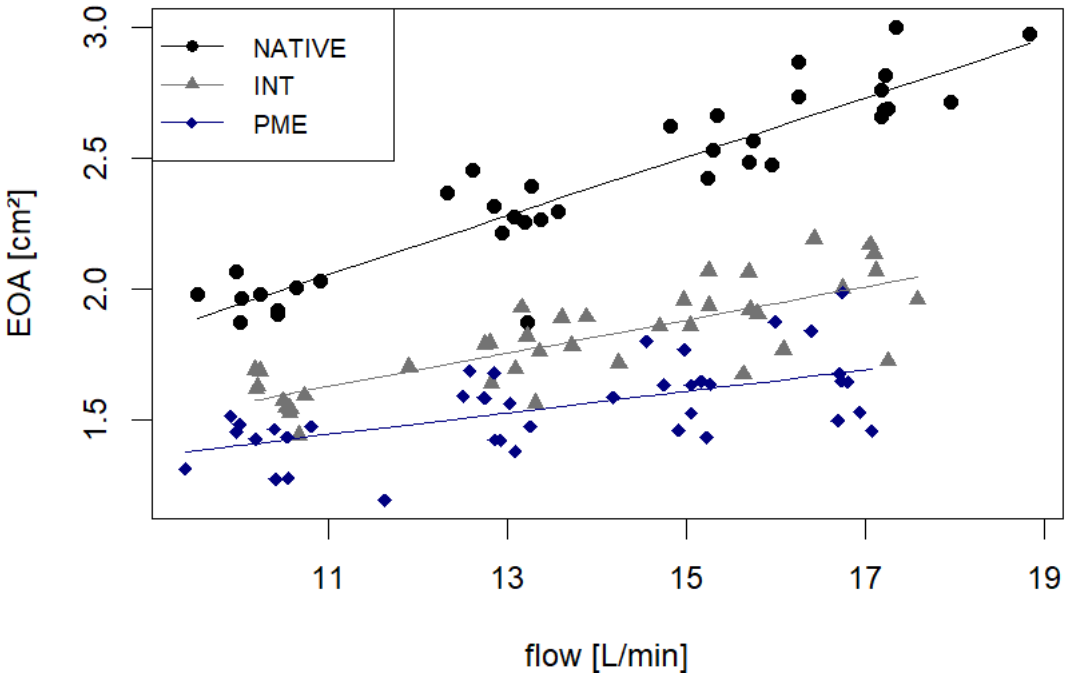

Abbildung 16: Lineare Regressionsanalysen der EOA in Abhängigkeit vom Durchfluss (flow) für drei verschiedene Klappengruppen (NATIVE, INT, PME)

Diese Abbildung beschreib den Zusammenhang zwischen der Öffnungsfläche (EOA) und dem Fluss (flow) über die drei Herzklappengruppen. Die linearen Regressionslinien verdeutlichen den durchschnittlichen Trend der effektiven Öffnungsfläche in Abhängigkeit von der Flussrate für jede Klappe. Zu erkennen ist, dass die EOA bei allen Klappen bei zunehmendem Fluss größer wird. Dieser Effekt ist am deutlichsten bei der nativen Klappe zu sehen. Am geringsten steigt die Vergrößerung der Öffnungsfläche bei der PME-Prothese an.

Bei größeren Flussvolumina steigt die effektive Öffnungsfläche bei der Nativen Klappe und der INT stärker an als bei der PME-Prothese.

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse der Öffnungsfläche sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse der linearen Regressionsmodelle für der EOA von Native, INT und PME

Zusammenfassung der Regressionsergebnisse

	Dependent variable:		
		EOA	
	(Native)	(INT)	(PME)
flow	0,112***	0,064***	0,041***
	(0,008)	(0,008)	(0,009)
Constant	0,819***	0,928***	0,990***
	(0,111)	(0,110)	(0,123)
Observations	36	40	40
R^2	0,860	0,630	0,359
Adjusted R^2	0,855	0,620	0,342
Residual Std. Error	0,127 (df = 34)	0,118 (df = 38)	0,136 (df = 38)
F Statistic	208,204*** (df = 1; 34)	64,597*** (df = 1; 38)	21,313*** (df = 1; 38)
Note:			*p<0,1; **p<0,05; ***p<0,01

In der NATIVE-Gruppe ergab die Analyse eine signifikante Beziehung zwischen dem Fluss und der Öffnungsfläche ($p < 0,001$). Das Modell erklärte 86,0% der Varianz der Öffnungsfläche ($R^2 = 0,860$), wobei das angepasste R^2 bei 85,5% lag, was eine sehr gute Anpassung des Modells an die Daten zeigt. Der Regressionskoeffizient für den Fluss (flow) betrug 0,112 (Standardfehler = 0,008), das bedeutet, dass mit jeder Erhöhung des Flusses um eine Einheit die Öffnungsfläche um 0,112 cm² zunimmt. Dieser Effekt war statistisch signifikant ($p < 0,01$).

In der INT-Gruppe ergab die Analyse eine signifikante Beziehung zwischen Fluss und Öffnungsfläche ($p < 0,001$). Das Modell erklärte 63,0% der Varianz der Öffnungsfläche ($R^2 = 0,630$), mit einem angepassten R^2 von 62,0%. Die Erklärung der Varianz ist etwas schwächer als in der NATIVE-Gruppe. Der Regressionskoeffizient für den Fluss betrug 0,064 (Standardfehler = 0,008), also führt eine Erhöhung des Flusses um eine Einheit zu einer Vergrößerung der Öffnungsfläche um 0,064 cm². Dieser Effekt war hochsignifikant ($p < 0,001$).

In der PME-Gruppe zeigte die Analyse eine signifikante, aber schwächere Beziehung zwischen Fluss und Öffnungsfläche ($p < 0,001$). Das Modell erklärte 35,9% der Varianz der

Öffnungsfläche (R^2 = 0,359), mit einem angepassten R^2 von 34,2 %. Der Regressionskoeffizient für den Fluss betrug 0,041 (Standardfehler = 0,009), also führt eine Erhöhung des Flusses um eine Einheit die Öffnungsfläche um 0,041 cm^2. Auch dieser Effekt war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Die Ergebnisse der linearen Regressionsanalysen zeigen in allen drei Gruppen eine signifikante positive Beziehung zwischen dem Fluss und der Öffnungsfläche. Der Effekt des Flusses auf die Öffnungsfläche war in der NATIVE-Gruppe am stärksten. Die INT-Gruppe zeigte ebenfalls eine starke Anpassung, während die PME-Gruppe eine schwächere, aber dennoch signifikante Beziehung aufwies. Dies zeigt, dass der Fluss ein bedeutender Prädiktor für die Öffnungsfläche ist, wobei die Stärke dieses Zusammenhangs zwischen den Gruppen variiert.

3.5 Auswertung des Bildmaterials

Mithilfe einer hochauflösenden Kamera wurden Bilder von den Klappen synchron zu den hämodynamischen Aufzeichnungen gemacht. Die Klappenöffnungsfläche wurde geometrisch anhand dieser Aufnahmen gemessen. Die relative Veränderung der GOA beider Klappenprothesen während einer Auswurfphase ist in Abbildung 17 dargestellt.

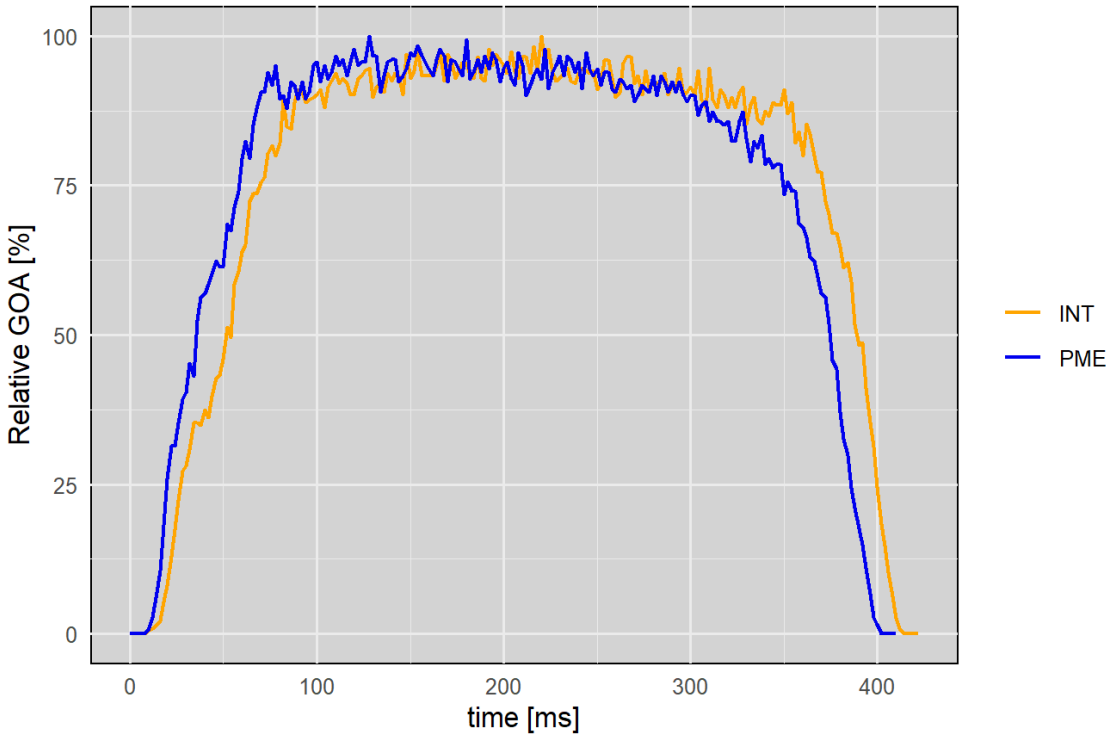

Abbildung 17: relative Veränderung der GOA der Klappenprothesen (INT, PME) im zeitlichen Verlauf einer Auswurfphase

Die Abbildung vergleicht den Verlauf der relativen Änderung der GOA beider Prothesen während einer Auswurfphase. Die GOA beider Prothesen vergrößert sich zu Beginn einer Auswurfphase schnell und zeigt während der Öffnung geringe Schwankungen. Zum Ende der Auswurfphase verringert sich die GOA beider Prothesen langsam, bevor es zu einer schnellen Abnahme bis zum Vollständigen Schluss der Klappen kommt. Die PME öffnet etwas früher und erreicht schneller ihre maximale Öffnungsfläche als die INT. Nach 250 ms verringert sich die GOA der INT nicht so stark wie bei der PME und es kommt zu einer späteren schnellen Abnahme der GOA. Im Folgenden werden die Öffnungs- und Schließbewegung der beiden Prothesen genauer quantifiziert und beschrieben.

3.5.1 Edwards Intuity Elite

In Abbildung 18 sind exemplarisch Videobilder der INT während einer Auswurfphase dargestellt.

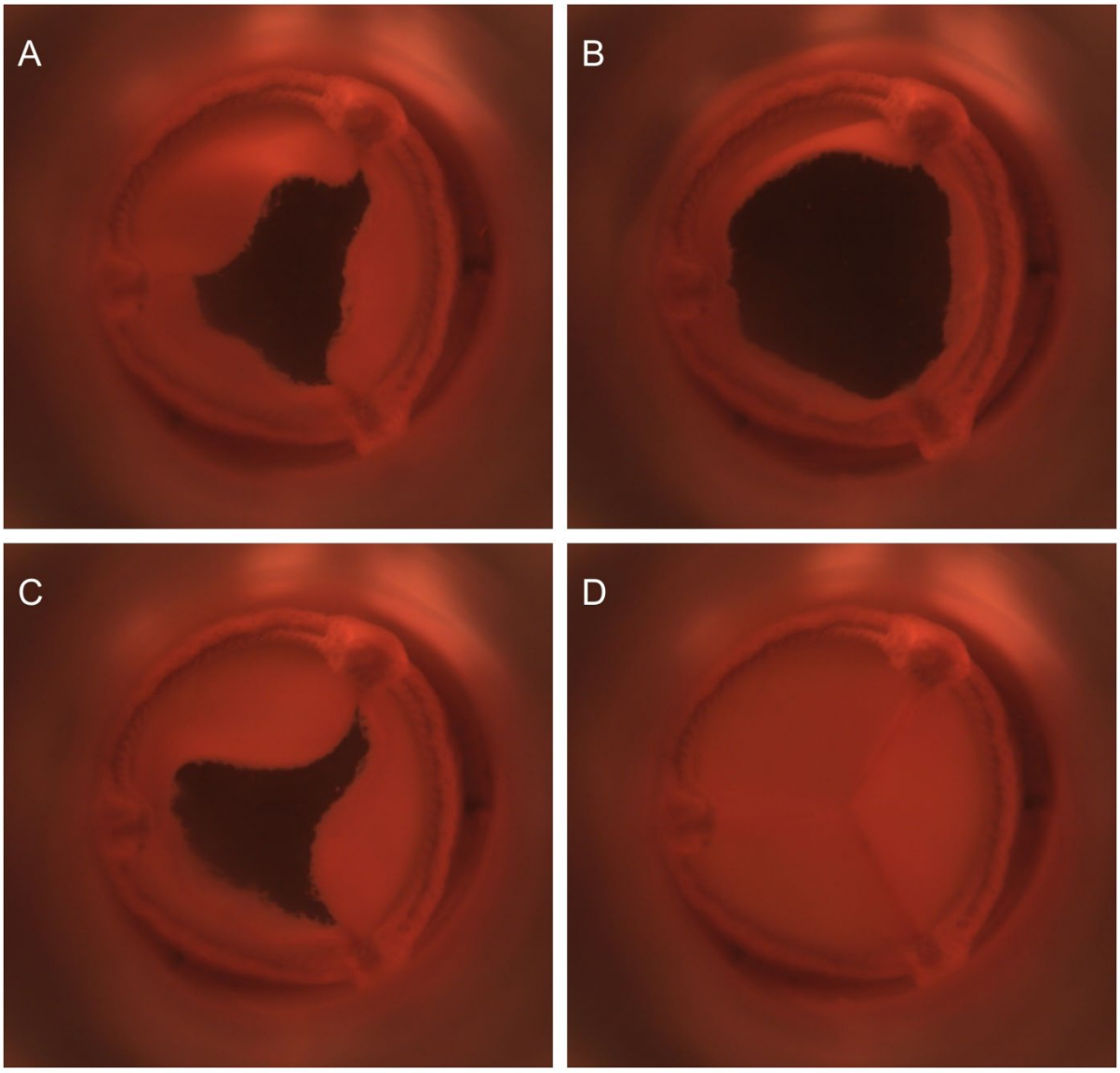

Abbildung 18: Bilder einer Auswurfphase der INT in der Ansicht von oben. A: während der Öffnung, B: maximale Öffnung, C: Schließung, D: vollständig geschlossen

Die dargestellten Videobilder zeigen exemplarisch die implantierte INT während einer Systole in der Draufsicht. Die Klappensegel öffnen sich gleichmäßig (Bild A) und sind in Bild B maximal geöffnet. Sie beschreiben eine fast zirkuläre Öffnungsfläche. Wenn der Ventrikeldruck gegen Ende der Systole unter den Aortendruck fällt (Bild C) beginnen die Segel zu kollabieren, wobei ein Segel langsamer (im Bild C am unteren linken Bereich deutlich zu erkennen) schließt. Dies konnte auch in anderen Messreihen mit der INT beobachtet werden. Am Ende der Systole sind

die Klappensegel geschlossen und gleichmäßig adaptiert (Bild D). Transvalvuläre Leckagen während der Diastole konnten nicht beobachtet werden.

Die geometrische Klappenöffnungsfläche (GOA) der INT während einer Systole wurde mittels einer Bildanalysesoftware bestimmt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 19 dargestellt.

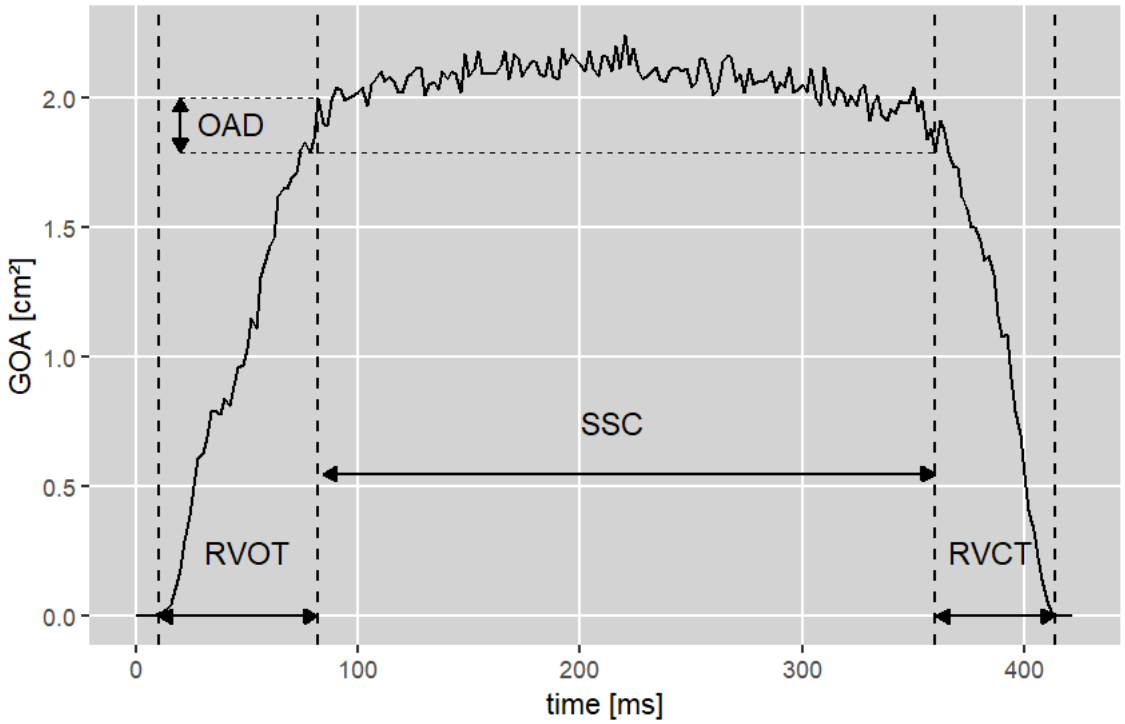

Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der GOA der INT in cm² während einer Austreibungsphase. RVOT: rapid valve opening time, SSC: slow systolic closure, RVCT: rapid valve closing time, OAD: orifice area difference

Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der geometrischen Öffnungsfläche (GOA) der INT in Abhängigkeit von der Zeit in Millisekunden (ms). Die GOA ist auf der y-Achse in cm² angegeben, während die Zeit auf der x-Achse in Millisekunden (ms) aufgetragen ist. Zu Beginn (0 ms) ist die GOA 0 cm² und die Klappe ist geschlossen. Es folgt die schnelle Öffnungsphase, in der die GOA schnell ansteigt und innerhalb von 72 ms (RVOT) ihren maximalen Öffnungsbereich erreicht. Zwischen 72 ms und 360 ms schwankt die GOA gering und liegt hier im Mittel bei 2,06 cm². In dieser Phase findet die maximale Klappenöffnung statt, die einen maximalen Fluss durch die Klappe hindurch ermöglicht. Im Verlauf beginnt sich die Klappe langsam zu schließen (SSC). Die Öffnungsfläche ist nicht konstant, sondern zeigt geringfügige Schwankungen. Die Differenz zwischen der Öffnungsfläche zu Beginn und zum Ende der

SSC-Phase ließ sich mit 0,21 cm² messen (OAD). Nach 360 ms beginnt die GOA wieder schnell abzunehmen. Innerhalb von 55 ms (RVCT) fällt die GOA auf 0 cm² ab und die Klappe ist bei 414 ms wieder vollständig geschlossen.

Die Messungen der geometrischen Öffnungsfläche der INT ergaben ein schnelles Öffnungs- und Schließverhalten sowie eine Plateau-Phase, die durch geringfügige Schwankungen und eine langsame Öffnungsflächenabnahme charakterisiert ist.

3.5.2 Edwards Perimount Magna Ease

Exemplarische Videobilder der PME-Prothese während einer Auswurfphase sind in Abbildung 20 dargestellt.

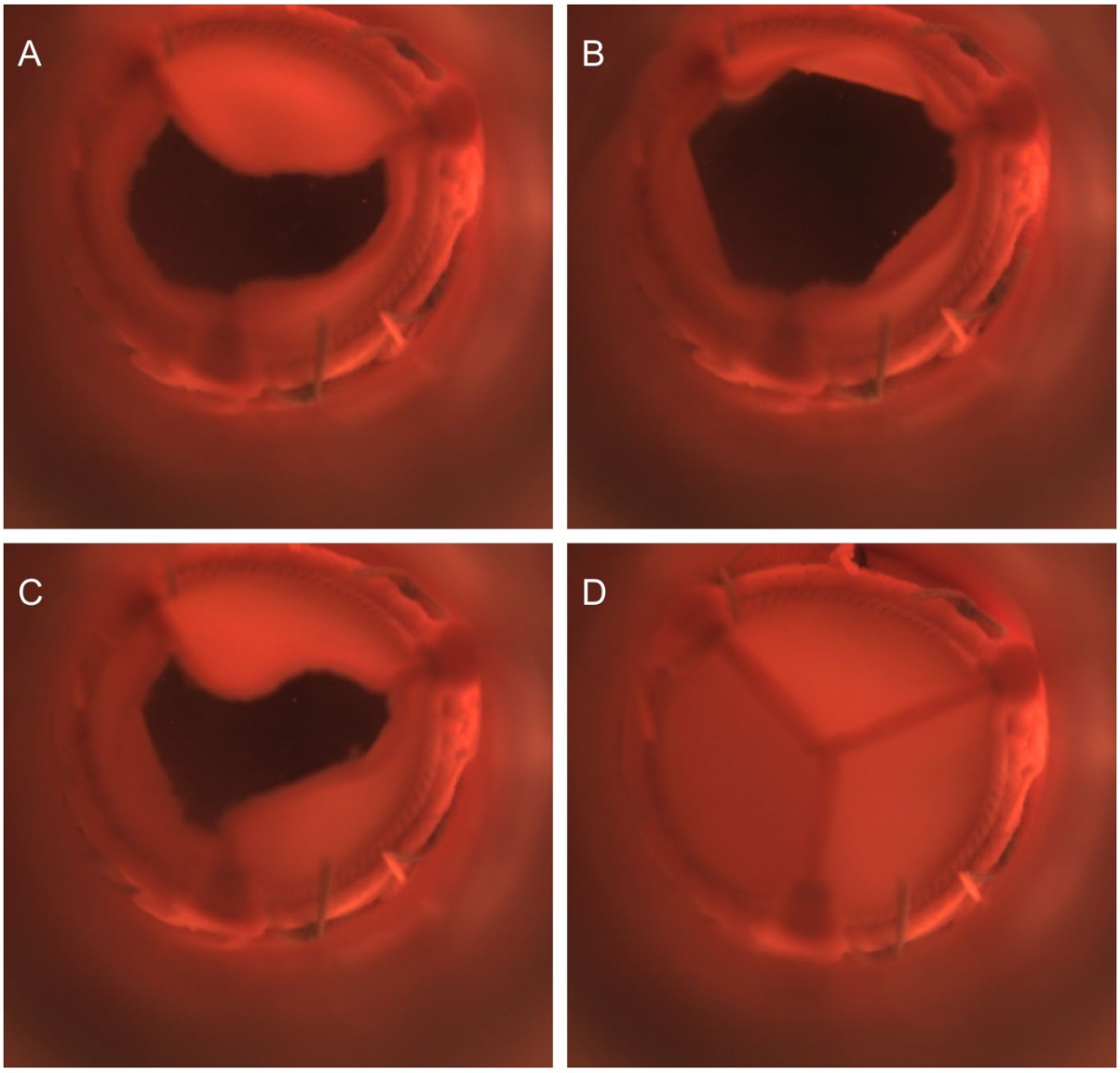

Abbildung 20: Bilder der PME-Prothese während einer Auswurfphase in der Ansicht von oben. A: Während der Öffnung, B: maximale Öffnung, C: Schließung, D: vollständig geschlossen

Die dargestellten Bilder zeigen die die PME-Prothese nach ihrer Implantation in den Aortenanulus während einer Systole in der Draufsicht. Die Klappensegel öffnen sich im Vergleich zur INT ungleichmäßiger (Bild A) und sind in Bild B maximal geöffnet. Hier erscheint die Öffnungsgeometrie weniger zirkulär als bei der INT. Wenn der Ventrikeldruck gegen Ende der Systole unter den Aortendruck fällt (Bild C) beginnen die Segel zu kollabieren, wobei auch hier ein Segel, hier in Bild C am Bildrand zu erkennen, langsamer schließt. Dies konnte auch

in anderen Messreihen mit der PME-Prothese beobachtet werden. Am Ende der Systole sind die Klappensegel geschlossen und gleichmäßig adaptiert (Bild D). Transvalvuläre Leckagen während der Diastole konnten nicht beobachtet werden.

Die geometrische Klappenöffnungsfläche der PME-Prothese während einer Systole wurde mittels einer Bildanalysesoftware bestimmt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 21 dargestellt.

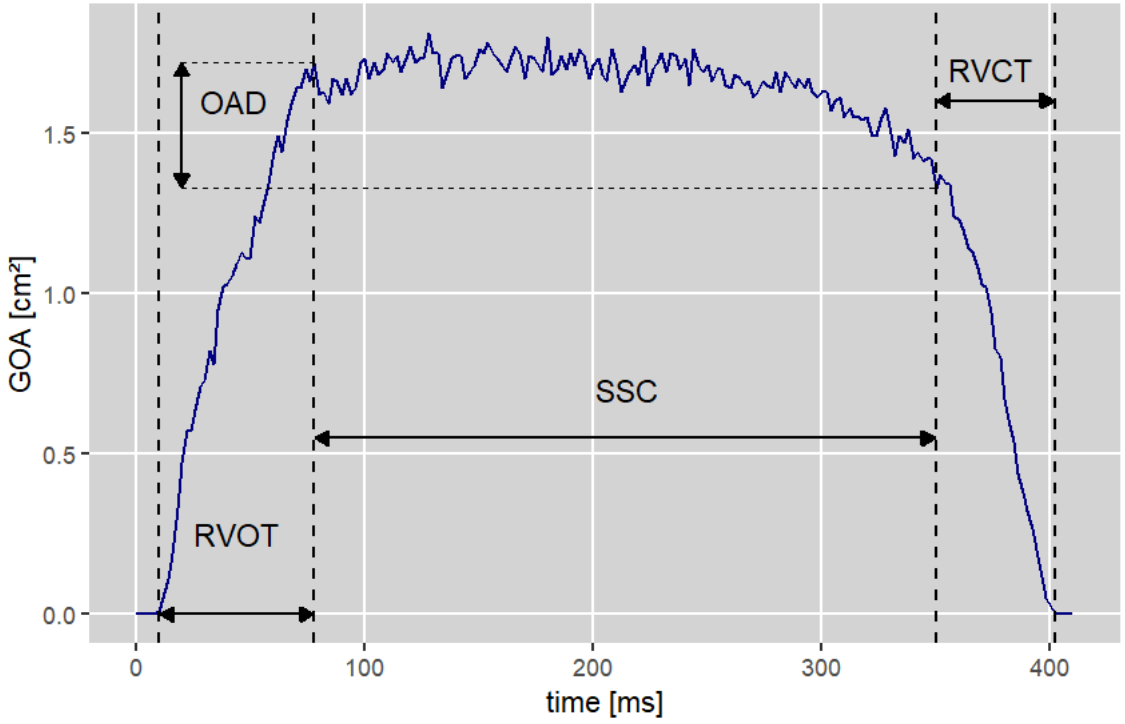

Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf der GOA in cm² während einer Austreibungsphase der PME-Prothese. RVOT: rapid valve opening time, SSC: slow systolic closure, RVCT: rapid valve closing time, OAD: orifice area difference

Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der geometrischen Öffnungsfläche (GOA) der PME-Prothese in Abhängigkeit von der Zeit in Millisekunden (ms). Die GOA ist auf der y-Achse in cm² angegeben, während die Zeit auf der x-Achse in Millisekunden (ms) aufgetragen ist. Zu Beginn (0 ms) ist die GOA 0 cm² (Klappe geschlossen). Es folgt die schnelle Öffnungsphase, in der die GOA schnell ansteigt und innerhalb von 68 ms (RVOT) ihren maximalen Öffnungsbereich erreicht. Zwischen 68 ms und 350 ms schwankt die GOA gering und liegt im Mittel bei 1,70 cm². In dieser Phase findet die maximale Klappenöffnung statt, die einen maximalen Fluss durch die Klappe hindurch ermöglicht. Im Verlauf beginnt sich die Klappe langsam zu schließen (SSC). Die Öffnungsfläche ist nicht konstant, sondern zeigt

geringfügigen Schwankungen. Die Differenz zwischen der Öffnungsfläche zu Beginn und zum Ende der SSC-Phase ließ sich mit 0,39 cm² messen (OAD). Nach 350 ms beginnt die GOA wieder rasch abzunehmen. Innerhalb von 52 ms (RVCT) fällt die GOA auf 0 cm² ab und die Klappe ist bei 402 ms wieder vollständig geschlossen.

Die Messungen der geometrischen Öffnungsfläche der PME-Prothese ergaben ein schnelles Öffnungs- und Schließverhalten sowie eine Plateau-Phase, die durch geringfügige Schwankungen und eine langsame Öffnungsflächenabnahme charakterisiert ist. Letztere war bei der PME-Prothese deutlicher ausgeprägt. Die Abnahme der Öffnungsfläche während der SSC war bei der PME-Prothese deutlicher ausgeprägt.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde das hydrodynamische Verhalten der INT mithilfe eines Pulsduplikators charakterisiert und der PME sowie der nativen Klappe verglichen. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die INT zeigt eine größere EOA und kleineren MPG als die PME, jedoch kleinere EOA und größere MPG als die native Klappe.
2. Die Klappenprothesen zeigen unterschiedliches Öffnungs- und Schließverhalten. Die INT hat eine größere GOA und hat eine geringer OAD als die PME.
3. Die native Klappe weist die stärkste Korrelation zwischen dem transvalvulären Fluss und der EOA auf, gefolgt von der INT und der PME. Der ausgeprägteste Zusammenhang zwischen dem transvalvulären Fluss und dem MPG zeigt sich bei der PME gefolgt von der INT.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Die Messung des mittleren Druckgradienten ergab für die INT signifikant niedrigere Werte als für die PME-Prothese (6,85 ± 1,46 vs. 8.95 ± 2,46 mmHg, $p = 0{,}01$). Die niedrigsten Werte wurden für die native Schweineherzklappe gemessen (3,87 ± 0,69 mmHg). Diese Ergebnisse stimmen mit Studien überein, die der Intuity-Prothese geringere Druckgradienten zuschreiben als ihrem konventionellen Vorläufer (Rahmanian et al. 2018; Lu et al. 2020; Salmasi et al. 2022). Ai et al. untersuchten die gleichen Klappenprothesen mit einem ähnlichen Versuchsaufbau. Ihre Messungen ergaben für den mittleren Druckgradienten der 21er INT-Prothese kleinere Werte als bei der PME-Prothese (16.8 ± 1.3 mmHg vs. 23.4 ± 0.51 mmHg, $p < 0.001$) (Ai et al. 2017). Sie verwendeten allerdings kein biologisches Gewebe, sondern fertigten einen LVOT und einen Aortenanulus aus elastischen Gummimaterial. Das im Vergleich zu biologischem Gewebe andere hämodynamische Verhalten dieses Materials könnte die absolut höheren Werte erklären. Ähnliche hämodynamische Verhältnisse konnten Sadri et al. zeigen, indem sie 23 mm INT- und PME-Prothesen in ein explantiertes menschliches Herz implantierten. Sie maßen einen mittleren Druckgradienten von

7,92 ± 0,37 mmHg bzw. 10,13 ± 0,48 mmHg (Sadri et al. 2020). Sie verwendeten für die hämodynamischen Messungen kein humanes Gewebe, sondern 3D-Modelle aus CT-Analysen der linksventrikulären Strombahn des explantierten Herzens aus Harz. Diese Ergebnisse sind den eigenen hier vorliegenden Ergebnissen sehr ähnlich. Zu beachten ist allerdings, dass bei Sadri et al. eine größere Klappe verwendet wurde.

Untersuchungen zur Hämodynamik der beiden Klappen im Vergleich in vivo lassen ähnliche Verhältnisse vermuten. Wahlers et al. verglichen mittels Propensity-Score-Matching Daten von Patienten, die im Rahmen der multizentrischen TRITON-Studie eine INTUITY-Klappe erhalten haben mit Daten von Patienten, die einen konventionellen Aortenklappenersatz (Perimount Magna Ease-Klappe) in der prospektiven Perimount Magna Ease-Postmarktstudie erhalten hatten. Ein Jahr nach Implantation hatten Patienten mit Intuity-Prothese mit 9,0 ± 3,4 mmHg geringere mittlere Druckgradienten als Patienten mit der PME-Prothese (13,4 ± 5,5 mmHg) (Wahlers et al. 2018). Die eingebauten Prothesen hatten in dieser Studie im Mittel eine Größe von 23 mm (Wahlers et al. 2018). Sohn et al. verglichen postoperative Echokardiographie-Daten von Patienten, die in ihrer Klinik entweder eine INT- oder eine PME-Prothese erhalten haben. Zusätzlich stratifizierten sie anhand der verwendeten Klappengröße. Der MPG der Prothesen der Größe 21 war signifikant ($p = 0,001$) kleiner bei der INT- als bei der PME-Prothese (12,7 ± 4,2 vs. 15,6 ± 5.3 mmHg) (Sohn et al. 2023).

Die mittleren Druckgradienten der beiden Prothesen sind in den in-vivo-Studien im Vergleich zu den hier erhobenen Daten absolut größer. Auch in anderen in-vitro-Studien zeigten sich absolut höhere Werte. Dies könnte durch die verschiedenen Konfigurationen der Kreislaufsimulationen und den unterschiedlichen verwendeten Prothesengrößen erklärt werden. Dennoch konnten die eigenen Daten zum mittleren Druckgradienten zeigen, dass die INT-Prothese im direkten und standardisierten Vergleich signifikant niedrigere Werte des Druckgradienten aufweist als die PME-Prothese.

Die Messung der EOA der drei verschiedenen Klappen ergab signifikant größere Werte der INT im Vergleich zur PME-Prothese (1,80 ± 0,19 cm² vs. 1,55 ± 0,17 cm², $p < 0,001$). Die

größte Öffnungsfläche hatte die native Schweineherzklappe (2,29 ± 0,34 cm²). Diese Daten sind vergleichbar mit den Ergebnissen von Ai et al., die in ihrem in-vitro-Versuch ebenfalls kleinere Werte für die PME-Prothese gemessen hatten (1,85 ± 0,06 cm² vs. 1,56 ± 0,01 cm², $p < 0,001$) (Ai et al. 2017).

Auch in mehreren klinischen Studien wurde die EOA der beiden Prothesentypen evaluiert. In der großen TRANSFORM-Studie betrug die EOA der INT-Prothese 1,7 cm² (Barnhart et al. 2017). Eine 8-Jahres Follow-Up Studie von Patienten nach PME Implantation ergab eine EOA der Prothese von 1,5 ± 0,5 cm² (Tsui et al. 2022). Eine Propensity-matched Studie von Rahmanian et al, beschreibt die EOA der Intuity-Prothese mit 1,11 ± 0,11 cm² und der PME mit 0,95 ± 0,08 cm² ($p < 0,001$) (Rahmanian et al. 2018). Die Werte der EOA wurden hier zwar absolut kleiner gemessen, dennoch ist das Verhältnis ähnlich. Nach Auswertung ihrer Daten gaben Sohn et al eine EOA der beiden Prothesen von 1,73 ± 0,52 cm² (INT) vs. 1,53 ± 0,41 cm^2 (PME), ($p < 0,001$) über alle gewählten Größen an(Sohn et al. 2023).

Die hier erhobenen Daten der EOA, sind also sowohl den experimentellen also auch den klinischen Ergebnissen von Einzel- und Vergleichsstudien sehr ähnlich. Dies zeigt, dass der Versuchsaufbau bezüglich der EOA die in-vivo Bedingungen realistisch darstellt und dass beide Klappen reproduzierbare und konstante Werte für die EOA produzieren. Die INT hat dabei stets eine größere EOA als die PME.

Erwartungsgemäß zeigte die native Schweineherzklappe die besten hydrodynamischen Eigenschaften. Mit einem mittleren Druckgradienten von 3,87 ± 0,69 mmHg und einer Öffnungsfläche von 2,29 ± 0,34 cm² liefert sie hochsignifikant ($p < 0,001$) bessere Werte als die beiden Bioprothesen. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass das intakte Zusammenspielt aus Aortenanulus, LVOT und nativer Aortenklappe das bestmögliche hämodynamische Ergebnis abbildet. Sie unterstreichen auch die Ergebnisse von Sadat et al., die feststellten, dass die Klappenprothesen schon allein durch ihren Aufbau mit Nahtring und Stentgerüst die Öffnungsfläche einschränken (Sadat et al. 2022).

Da sich die die beiden untersuchten Klappenprothesen in ihrem Klappenaufbau oberhalb des Nahtrings kaum unterscheiden, könnte das bessere hämodynamische Verhalten der INT-Prothese durch ihren subvalvulären Aufbau erklärt werden. Untersuchungen zu Geometrie der Ausflussbahn zeigen, dass der intraanulärer Metallstent unter der INT-Prothese einen größeren und runderen linksventrikulären Ausflusstrakt formt als die PME-Prothese mit ihren implantationsbedingten subvalvulären Filznähten (Sadri et al. 2020). Capelli et al. untersuchten genauer, ob die hämodynamischen Unterschiede auf den unterschiedlichen Verankerungsmechanismus zurückzuführen sind. Mittels flussdynamischen Berechnungen konnten sie messen, dass die Filznähte Strömungsturbulenzen erzeugen, welche den Druckgradienten erhöhen und die valvuläre Öffnungsfläche verkleinern (Capelli et al. 2017). Auch Ai et al konnten zeigen, dass das hämodynamische Verhalten besonders durch die Filznähte beeinflusst wird. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass sich sowohl der MPG verringert als auch die EOA der PME-Prothese vergrößert, wenn keine Filznähte für die Implantation verwendet werden (Ai et al. 2017). Das subvalvuläre Stentgerüst der INT-Prothese verbessert also die Anströmung des Blutes an die Klappe und verringert so den transvalvulären Druckgradienten und erhöht die Öffnungsfläche. Die schlechteren Werte der PME werden besonders durch die Implantationstechnik beeinflusst. Diese Theorie wird von den hier erhobenen Daten bestätigt, da der Versuchsaufbau einen sehr standardisierten Vergleich der Klappen ermöglichte und gezeigt werden konnte, dass die beiden Prothesen unter identischen Bedingungen und unter Minimierung von Störfaktoren, signifikant unterschiedliche Druckgradienten und Öffnungsflächen produzieren.

Der mittlere Druckgradient und die Öffnungsfläche sind also besonders von der Form und Größe des LVOT abhängig. Die Durchmesser und Form der jeweiligen LVOTs konnten hier nicht direkt gemessen werden. Da aber der Volumenstrom proportional zur Größe der Durchflussbahn (Hagen-Poiseuille-Gleichung) ist, wurden als äquivalente Größe lineare Regressionsanalysen des gemessenen transvalvulären Flusses durchgeführt, um dessen Einfluss auf MPG und EOA zu untersuchen. Die Analysen zeigten, dass die PME-Prothese eine stärkere Zunahme des MPG in Abhängigkeit des Flusses aufweist als die INT. Eine

Erhöhung der Flussrate um eine Einheit erhöhte den MPG der PME um 0,781 mmHg, den der INT nur um 0,448 mmHg. Die effektive Öffnungsfläche dagegen stieg bei größeren Flussvolumina bei der INT stärker an als bei der PME-Prothese. Die Flussratenerhöhung um eine Einheit vergrößerte die Öffnungsfläche der INT um 6,4 mm², die der PME nur um 4,1 mm². Ai et al. konnten mit Ihren multiplen linearen Regressionsanalysen zeigen, dass 93% der Variabilität sowohl der EOA als auch des MPG beider Klappenprothesen durch Veränderung des LVOT-Index und des Elliptizitätsindex erklärt werden können (Ai et al. 2017). Dies deckt sich mit den Beobachtungen aus der eigenen linearen Regressionsanalyse. Daraus kann man schließen, dass die INT durch ihre Geometrie auch unter erhöhter Flussbelastung hämodynamisch überlegen ist.

Die Messungen der geometrischen Öffnungsfläche der INT ergaben ein schnelles Öffnungs- und Schließverhalten sowie eine Plateau-Phase, die durch geringfügige Schwankungen und eine langsame systolische Öffnungsflächenabnahme charakterisiert ist. Die Klappenbewegung der INT wurde von Jahren et al. in einem anderen in-vitro-Setup mit ähnlichem Versuchsaufbau untersucht. Hier konnte eine asynchrone Klappensegelbewegung der INT während des Öffnens und Schließens festgestellt werden. Zusätzlich beschrieben sie eine RVCT von über 100 ms (Jahren et al. 2015). Vennemann et al. zeichneten die Bewegung jedes einzelnen Klappensegels der INT getrennt voneinander auf, um asynchrone Segelbewegungen und die Segelgeschwindigkeit besser erfassen zu können. So konnten sie sehr genau zeigen, dass die Klappensegel während der maximalen Öffnung flattern und sich asynchron schließen (Vennemann et al. 2018). Diese Bewegungen konnten auch in den eigenen Videoaufnahmen beobachtet werden und könnten die Schwankungen der GOA während der SSC in der eigenen Messung zum Teil erklären. Die asynchronen Klappensegelbewegungen, die während des Öffnens und Schließens beobachtet wurden, blieben ohne deutlich erkennbares Korrelat in der Öffnungsfläche während der jeweiligen Phase. Es könnte aber erklären, warum sich die GOA in den schnellen Phasen nicht linear verhält. Dies böte Ansatzpunkte für zukünftige Forschungsarbeiten, die die Auswirkungen der minimalen Segelbewegungen auf das Strömungsmuster des Blutes untersuchen.

Die Messungen der geometrischen Öffnungsfläche der PME-Prothese ergaben ebenfalls ein schnelles Öffnungs- und Schließverhalten sowie eine Plateau-Phase, die durch geringfügige Schwankungen und eine langsame Öffnungsflächenabnahme charakterisiert ist. Letztere war bei der PME-Prothese deutlicher ausgeprägt. Wendt et al. haben ebenfalls die Öffnungsfläche der PME-Prothese anhand von Videoaufnahmen untersucht. Sie beschreiben die systolischen Bewegungen der PME ebenfalls als eine dreiteilige Abfolge bestehend aus einer schnellen Öffnung, einer Plateauphase mit Schwankungen und abnehmender Öffnungsfläche im Verlauf und einer schnelle Schließbewegung (Wendt et al. 2015). Die RVOT und RVCT der PME in ihrem Versuch betrug 81 ms bzw. 52 ms (Wendt et al. 2015). Die selbst gemessene RVOT der PME war mit 68 ms deutlich schneller, die RVCT unterschied sich aber nicht (52 ms). Im Vergleich zur INT zeigen sich geringfügige Differenzen. Hierzu gab es keine Daten aus anderen Studien. Mit 72 ms ist die RVOT der INT im Vergleich zur PME etwas langsamer, lagen jedoch in derselben Größenordnung wie die Werte der PME aus der Literatur. Die RVCT der INT beträgt 55 ms und ist damit geringfügig länger als die 52 ms der PME. Sehr unterschiedlich waren die gemessenen Werte der OAD, welche die Veränderung der Öffnungsfläche während der systolischen langsamen Schließbewegung quantifiziert. Diese war bei der PME-Prothese mit 0,39 cm² größer als bei der INT mit 0,21 cm². Hier lagen aus der Literatur nur Werte für die PME-Prothese vor, welche mit den in der vorliegenden Untersuchung gemessenen Werten übereinstimmten (Wendt et al. 2015). Die unterschiedliche OAD könnte durch die erhöhte Flussreagibilität der PME-Prothese erklärt werden, welche schon durch die lineare Regressionsanalyse quantifiziert wurde.

Man kann also schlussfolgern, dass die bessere hydrodynamische Performance der INT nicht nur an der Aufweitung des LVOT durch den subvalvulären Stent liegt. Auch auf der Ebene der Klappensegel konnten Unterschiede festgestellt werden, die Einfluss auf das hämodynamische Verhalten nehmen. Es liegt jedoch die Vermutung nahe, dass die Unterschiede der Klappensegelbewegung ebenfalls durch den subvalvulären Aufbau bedingt sind, da dieser die unterschiedliche Strömungsverhältnisse verursacht.

4.2 Diskussion der Methodik

Grundsätzlich ist für die Analyse verschiedener biologischer Herzklappen nicht nur der Klappentyp oder das Material der Klappenblätter von Bedeutung, sondern auch andere Faktoren wie das Klappendesign. In-vivo-Studien untersuchen diese Unterschiede anhand des transvalvulären Druckgradienten und der errechneten Klappenöffnungsfläche, welche durch echokardiographische Untersuchungen gewonnen werden. Diese sind teils sehr untersucherabhängig. In-vitro-Studien ermöglichen eine detailliertere Analyse weiterer Einflüsse sowie eine genauere Betrachtung der Strömungsverhältnisse und der Kinematik der Klappenblätter. Das Fehlen echter anatomischer Strukturen in in-vitro-Studien wird kompensiert durch eine bessere Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der erhobenen Daten, da die anatomischen Gegebenheiten in in-vivo-Studien sehr variabel und individuell unterschiedlich sein können und somit Störquellen darstellen. In diesem Versuch wurden porcine Herzen verwendet, um realistischere Bedingungen für die biomechanische Interaktion zwischen der Prothese und dem umliegenden Gewebe zu schaffen, auch wenn anatomische Unterschiede zum humanen Herz bestehen bleiben. Der Variabilität der Bedingungen der in-Vivo-Studien konnte hier mit einem sehr konstanten und realitätsnahen Kreislaufmodell begegnet werden. Dieses wird die realen Verhältnisse nicht vollends simulieren können, da das reelle Zusammenwirken von Herz, Aorta und implantierte Klappe mit einem Linksherzsimulator nur nachgestellt werden kann. In der vorliegenden Arbeit lag zudem der Fokus auf einer möglichst exakten Evaluierung und der Vergleich zweier Klappenprothesen unter möglichst standardisierten Bedingungen stand im Vordergrund.

Ein wichtiger Aspekt ist auch das unterschiedliche rheologische Verhalten von Testflüssigkeiten und ihr Einfluss auf die Testergebnisse. Die in diesem Versuch verwendete Kochsalzlösung ist eine Newtonsche Flüssigkeit und weist ein entsprechendes Fließverhalten auf. Blut dagegen ist eine nicht-Newtonsche Flüssigkeit und zeigt durch seine viskoelastischen Eigenschaften ein anderes Fließverhalten (Thurston 1979). Die erhöhte Viskosität eines Testmediums erhöht den gemessenen mittleren Druckgradienten (Pohl et al. 1996; Carey und Herman 1989). Auch die Klappensegelbewegung wird davon beeinflusst. Durch die höhere

Viskosität öffnen und schließen die Klappensegel im Verlauf des Herzzyklus deutlich langsamer (Carey und Herman 1989). Dies gilt es bei der Übertragung der Versuchsdaten auf den Klinikbetrieb zu beachten. Realistischere rheologische Bedingungen könnten beispielsweise mit einer Xanthan-haltigen Testflüssigkeiten geschaffen werden (Pohl et al. 1996). Da in diesem Versuch beide Prothesen in der gleichen Testflüssigkeit gemessen wurden, bleibt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erhalten.

Die angewandte Methodik zur Dokumentation des Öffnungs- und Schließverhaltens der Klappenprothesen mittels Hochgeschwindigkeitskamera bietet eine detaillierte visuelle Analyse der mechanischen Abläufe. Die hohe Bildrate von 500 Bildern pro Sekunde ermöglicht eine präzise Erfassung der Klappenbewegungen. Die Synchronisierung mit den Druck- und Flusswerten stellt sicher, dass die mechanischen und hydrodynamischen Ereignisse zeitlich korreliert sind. Zu beachten ist, dass die Betrachtung der Klappenbewegungen in nur einer Ebene erfolgte. Dies lässt nur eine Teilanalyse der komplexen dreidimensionalen Klappenbewegung zu. Aufwändigere Methoden zur Messung der Segelbewegung sind zwar beschrieben (Iyengar et al. 2001), wären aber im Ramen dieser Studie nicht umsetzbar gewesen. Ein möglicher Schwachpunkt der gewählten Methodik ist das Fehlen einer statistischen Analyse der erhobenen Daten, was die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse etwas einschränken könnte. Zusätzlich war die exakte Festlegung der Messpunkte für die Messung der RVOT und besonders der RVCT durch die systolischen Schwankungen der GOA erschwert. Dennoch bietet diese Herangehensweise wertvolle Einblicke in die Funktionsweise der Klappenprothesen und bildet eine solide Grundlage für zukünftige Untersuchungen, die gegebenenfalls um eine statistische Analyse ergänzt werden könnten, um die Robustheit und Zuverlässigkeit der Ergebnisse zu erhöhen.

Das vorliegende Regressionsmodell erklärt die Varianz des mittleren Druckgradienten und der Öffnungsfläche in Abhängigkeit von Veränderungen des transvalvulären Flusses mit Werten von bis zu 86% (Native-Methode für die Öffnungsfläche). Der Varianzanteil, den unser Modell erklärt, liegt unter den 93%, die bei (Ai et al. 2017) beschrieben wurden. Sie verwendeten für

die Analysen den LVOT-Index und der Elliptizitätsindex. Diese beiden Indizes sind, wie aus der Hagen-Poiseuille-Gleichung hervorgeht, eng mit dem Fluss verbunden, da dieser proportional zur vierten Potenz des Gefäßdurchmessers ist. Eine Veränderung des LVOT-Durchmessers führt laut der Hagen-Poiseuille-Gleichung also zu einer exponentiellen Veränderung des Flusses (über die Potenz von vier), was eine starke Wirkung auf die Druckgradienten und die Öffnungsfläche haben kann. Der Fokus auf den transvalvulären Fluss ist klinisch sinnvoll, da dieser ein direkter Indikator für hämodynamische Veränderungen ist. Dieser Parameter ist sehr dynamisch, er bildet besonders kurzfristige Schwankungen und den aktuellen hämodynamischen Zustand ab. Jedoch erklären der LVOT-Index und der Elliptizitätsindex indirekt ähnliche physiologische Prozesse und liefern möglicherweise stabilere Vorhersagen, da sie strukturelle Eigenschaften des Herzens und des Ausflusstraktes quantifizieren. Obwohl beide Parameter auch Schwankungen unterliegen (Petersen et al. 2018), könnten sie weniger anfällig sein für kurzfristige Schwankungen, wie sie in-vitro bei Flussmessungen oder in-vivo etwa durch Herzrhythmusstörungen oder Änderungen der Viskosität auftreten können. Die höhere Varianzaufklärung in der Vergleichsstudie könnte darauf beruhen, dass strukturelle Parameter wie der LVOT-Index weniger variabel sind und dadurch präzisere Vorhersagen liefern. Beide Ansätze sind physiologisch sinnvoll: während der LVOT- und Elliptizitätsindex eine stabile, strukturelle Grundlage bilden, erfasst unser Modell dynamische hämodynamische Prozesse. Für zukünftige Untersuchungen könnte es von Vorteil sein, beide Ansätze zu kombinieren: ein Modell, das sowohl den Fluss als auch strukturelle Parameter wie den LVOT- oder Elliptizitätsindex berücksichtigt, könnte eine noch höhere Varianzaufklärung erzielen und die Vorhersagekraft weiter verbessern.

4.3 Implikationen für die klinische Praxis

Die hämodynamische Überlegenheit der INT im direkten Vergleich mit der PME-Prothese wird besonders charakterisiert durch den signifikant geringeren transvalvulären Druckgradienten und die signifikant größere Öffnungsfläche. Aus diesen Ergebnissen kann man einige Aussagen für die klinische Praxis ableiten. Dies ist insofern von Bedeutung, da sich die INT als Hybrid aus herkömmlicher chirurgischer Bioprothese und interventioneller Prothese versteht und sich daher sowohl gegen den biologichen SAVR als auch die TAVI behaupten muss.

Der geringe Druckgradient und die von (Ai et al. 2017) gezeigten geringeren turbulenten Strömungen an den Klappensegeln der Intuity führen durch eine Reduktion der wirkenden Schwerkräfte zu einer geringeren mechanischen Belastung der Klappensegel, der Aorta und der Blutbestandteile (Becsek et al. 2020; Velho et al. 2022). Dies könnte zu einer verbesserten Haltbarkeit und einer verringerten Anfälligkeit für degenerative Prozesse der INT führen. Langzeitstudien zur Haltbarkeit der INT sind noch nicht umfassend vorhanden. Die PME-Prothese zeigt eine exzellente Langzeitbeständigkeit mit einer strukturellen Haltbarkeit von über 12 Jahren in verschiedenen folluw-up Studien (Piperata et al. 2022; Francica et al. 2024). Diese Leistung lässt darauf schließen, dass die INT, die der PME in Material und Aufbau sehr ähnlich ist und zudem eine geringere hämodynamische Belastung aufweist, eine ebenso gute, wenn nicht sogar bessere langfristige Haltbarkeit bieten könnte. Die verfügbaren Daten zur INT aus kürzeren Follow-up-Zeiträumen deuten ebenfalls auf stabile hämodynamische Ergebnisse und eine geringe strukturelle Degeneration hin, was ihre potenziell gute Langzeitleistung unterstützt (Pelce et al. 2021; D'Onofrio et al. 2022; Kocher et al. 2013). Weitere Follow-Up Studien sind aber nötig, um diese Vermutung zu stützen.

Die besseren Öffnungsflächen- und Druckverhältnisse nach Implantation der INT könnten auch zu einer geringeren Druckbelastung und so zu einem besseren postoperativen Remodeling des linken Ventrikels führen. Dies hätte positive Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität (Asami et al. 2018). Systematische Analysen konnten zeigten, dass sich die

linksventrikuläre Masse nach biologischem SAVR im Vergleich zur TAVI deutlicher zurückbildet, und das obwohl die postoperative Öffnungsfläche nach TAVI durchschnittlich größer war (Ngo et al. 2018). Eine höhere postoperative Klappenöffnungsfläche lässt sich also nicht in bessere linksventrikuläre Adaptationen übersetzen. Die Unterschiede waren am ehesten auf erhöhte paravalvuläre Leckagen und vermehrte Schrittmacherimplantationen nach TAVI zurückzuführen (Ngo et al. 2018). Da die Schrittmacherimplantationsraten bei der INT hoch (Ensminger et al. 2018) und die paravalvulären Leckagen aber sehr gering sind (Barnhart et al. 2017), kann man keine klare Aussage zum linksventrikulären Remodeling nach INT-Implantation treffen. Hier bräuchte es genauere Untersuchungen.

Eine Komplikation bei der Implantation einer Aortenklappenprothese ist das Prothesis-Patient-Mismatch (PPM), bei der die EOA der implantierten Klappe in Relation zum benötigten Herzzeitvolumen des Patienten nicht suffizient genug ist (Pibarot und Dumesnil 2006). Dies führt zu höheren postoperativen Druckgradienten, erhöhten postoperativen Hospitalisierungsraten und erhöhter kurz- und langfristiger Mortalität (Head et al. 2012). Um eine solche Fehlkonstellation zu vermeiden ist es essenziell, die für den Patienten richtige Klappengröße auszuwählen. Hierfür müssten verlässliche Angaben vom Hersteller zur EOA der Prothesen vorliegen, was nicht immer zutrifft (Bleiziffer et al. 2007). Da PPM bei SAVR häufiger zu finden ist als bei TAVI (Ternacle et al. 2021), könnte die im Vergleich zur PME größere Öffnungsfläche und die subvalvuläre Erweiterung des LVOT der INT dazu beitragen, PPM beim SAVR gerade bei kleinen Anatomien zu verhindern. Diesbezüglich wurden auch schon gute klinische Ergebnisse berichtet (Chiariello et al. 2019).

Schließlich gibt es auch einige ökonomische Aspekte, die es bei der INT im Vergleich mit der PME bzw. dem herkömmlichen SAVR zu beleuchten gibt. Untersuchungen von (Moore et al. 2016) ergaben, dass der Einsatz der INT in einem minimal-invasiven Verfahren sowohl im Vergleich zum minimal-invasiven SAVR als auch dem konventionellen SAVR eine kosteneffiziente Option darstellt. Die Kosteneinsparung wird durch die minimal-invasive, schnelle Implantation der INT erreicht, indem sie die Komplikationsraten (z.B. Reoperationen,

Nierenversagen, Wundinfektionen, TIA, Endokarditis) senkt und gleichzeitig eine effizientere Nutzung von Ressourcen durch kürzere Operationszeiten und Krankenhausaufenthalte ermöglicht (Moore et al. 2016).

Eine im Vergleich zur PME mögliche verlängerte Haltbarkeit, ein geringes Risiko für PPM, ein mögliches besseres kardiales Remodeling im Vergleich zur TAVI und ökonomische Vorteile könnten dazu führen, dass die Indikation für eine Implantation der INT häufiger gestellt wird. Forschungsbedarf besteht vor allem bei der Langzeithaltbarkeit der INT, dem linksventrikulären Remodeling und der genauen PPM-Prävention.

5 Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose ist eine der häufigsten Klappenerkrankungen im höheren Lebensalter und erfordert oft einen chirurgischen Eingriff, um den Blutfluss aus dem linken Ventrikel zu verbessern. Der SAVR und die TAVI gehören zu den etablierten Verfahren zur Behandlung der Aortenklappenstenose, die jedoch jeweils spezifische Vor- und Nachteile aufweisen. Neben dem SAVR und der TAVI wurden die RDV-Prothesen entwickelt, um die chirurgische Eingriffsdauer und Komplexität zu reduzieren, indem sie eine einfachere Implantation ermöglichen. Dies soll die chirurgische Behandlung von Aortenklappenstenosen insbesondere bei Hochrisikopatienten oder älteren Patienten, bei denen eine längere Operationszeit und eine invasivere Operationstechnik aufgrund ihres Alters oder ihrer Vorerkrankungen problematisch sein könnten, sicherer und effizienter gestalten.

Die vorliegende experimentelle Studie befasste sich mit der hydrodynamischen Evaluation einer solchen RDV-Prothese (INT) im Vergleich mit einer herkömmlichen SAVR-Bioprothese (PME). Dafür wurden die Prothesen in Schweineherzpräparate eingebaut und in einem Linksherzsimulator mit pulsatilen Fluss gemessen. Zusätzlich wurden mit linearen Regressionsanalysen Modelle erstellt, die wichtige hämodynamische Prothesenparameter anhand des Flusses durch die Klappe vorhersagen können. Außerdem wurden Anhand von Videoaufnahmen die Klappensegelbewegung und das Öffnungs- und Schließverhalten genau charakterisiert. Die Auswertungen der erhobenen Daten zeigte, dass die INT, im direkten Vergleich der Prothesen, einen signifikant geringeren mittleren Druckgradienten und eine signifikant größere Klappenöffnungsfläche aufweist. Zusätzlich wurde durch die Regressionsanalysen beschrieben, dass die INT besonders unter erhöhter Durchflussbelastung signifikant bessere hämodynamische Ergebnisse liefert als die PME-Prothese. Die Klappensegelbewegungen der beiden Prothesen waren ähnlich, wobei die geometrische Öffnungsfläche der INT größer und die OAD während der Systole kleiner war.

Die Ergebnisse bestätigen die Erkenntnisse aus verschiedenen In-vivo und In-vitro-Studien und legen nahe, dass die INT aufgrund ihrer hämodynamischen Vorteile eine

vielversprechende Option für die chirurgische Behandlung der Aortenklappenstenose darstellt und ihr eine größere Bedeutung bei der chirurgischen Versorgung der Aortenklappenstenose beigemessen werden kann. Zukünftige Studien, die untersuchen, wie sich diese Vorteile auf das postoperative kardiale Remodeling und die Prothesenhaltbarkeit auswirken, um die klinische Rolle der INT weiter zu definieren, wären allerdings in diesem Zusammenhang noch wünschenswert.

Literaturverzeichnis

Ai, Lisong; Chen, Harvey; Lin, Virginia; Bapat, Vinayak N. (2017): Rapid Deployment Aortic Valves Deliver Superior Hemodynamic Performance In Vitro. In: *Innovations (Philadelphia, Pa.)* 12 (5), S. 338–345. DOI: 10.1097/IMI.0000000000000407.

Aklog, L.; Carr-White, G. S.; Birks, E. J.; Yacoub, M. H. (2000): Pulmonary autograft versus aortic homograft for aortic valve replacement: interim results from a prospective randomized trial. In: *The Journal of heart valve disease* 9 (2), 176-88; discussion 188-9.

Annabi, Mohamed-Salah; Touboul, Eden; Dahou, Abdellaziz; Burwash, Ian G.; Bergler-Klein, Jutta; Enriquez-Sarano, Maurice et al. (2018): Dobutamine Stress Echocardiography for Management of Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis. In: *Journal of the American College of Cardiology* 71 (5), S. 475–485. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.052.

Asami, Masahiko; Lanz, Jonas; Stortecky, Stefan; Räber, Lorenz; Franzone, Anna; Heg, Dik et al. (2018): The Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. In: *JACC: Cardiovascular Interventions* 11 (6), S. 593–601. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.01.240.

Barnhart, Glenn R.; Accola, Kevin D.; Grossi, Eugene A.; Woo, Y. Joseph; Mumtaz, Mubashir A.; Sabik, Joseph F. et al. (2017): TRANSFORM (Multicenter Experience With Rapid Deployment Edwards INTUITY Valve System for Aortic Valve Replacement) US clinical trial: Performance of a rapid deployment aortic valve. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 153 (2), 241-251.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.09.062.

Baumgartner, Helmut; Hung, Judy; Bermejo, Javier; Chambers, John B.; Edvardsen, Thor; Goldstein, Steven et al. (2017): Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. In: *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 30 (4), S. 372–392. DOI: 10.1016/j.echo.2017.02.009.

Becsek, Barna; Pietrasanta, Leonardo; Obrist, Dominik (2020): Turbulent Systolic Flow Downstream of a Bioprosthetic Aortic Valve: Velocity Spectra, Wall Shear Stresses, and Turbulent Dissipation Rates. In: *Frontiers in physiology* 11, S. 577188. DOI: 10.3389/fphys.2020.577188.

Bleiziffer, S.; Eichinger, W. B.; Hettich, I.; Guenzinger, R.; Ruzicka, D.; Bauernschmitt, R.; Lange, R. (2007): Prediction of valve prosthesis-patient mismatch prior to aortic valve replacement: which is the best method? In: *Heart (British Cardiac Society)* 93 (5), S. 615–620. DOI: 10.1136/hrt.2006.102764.

Boon, A.; Cheriex, E.; Lodder, J.; Kessels, F. (1997): Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. In: *Heart (British Cardiac Society)* 78 (5), S. 472–474. DOI: 10.1136/hrt.78.5.472.

Boudoulas, Konstantinos Dean; Ravi, Yazhini; Garcia, Daniel; Saini, Uksha; Sofowora, Gbemiga G.; Gumina, Richard J.; Sai-Sudhakar, Chittoor B. (2013): Type of Valvular Heart Disease Requiring Surgery in the 21st Century: Mortality and Length-of-Stay Related to Surgery. In: *The open cardiovascular medicine journal* 7, S. 104–109. DOI: 10.2174/1874192420130902001.

Bouhout, Ismail; Mazine, Amine; Rivard, Lena; Ghoneim, Aly; El-Hamamsy, Ismail; Lamarche, Yoan et al. (2017): Conduction Disorders After Sutureless Aortic Valve Replacement. In: *The Annals of thoracic surgery* 103 (4), S. 1254–1260. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.07.044.

Briand, Martin; Dumesnil, Jean G.; Kadem, Lyes; Tongue, Antonio G.; Rieu, Régis; Garcia, Damien; Pibarot, Philippe (2005): Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. In: *Journal of the American College of Cardiology* 46 (2), S. 291–298. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.10.081.

Capelli, Claudio; Corsini, Chiara; Biscarini, Dario; Ruffini, Francesco; Migliavacca, Francesco; Kocher, Alfred et al. (2017): Pledget-Armed Sutures Affect the Haemodynamic Performance of Biologic Aortic Valve Substitutes: A Preliminary Experimental and Computational Study. In: *Cardiovascular engineering and technology* 8 (1), S. 17–29. DOI: 10.1007/s13239-016-0284-8.

Carabello, Blase A.; Paulus, Walter J. (2009): Aortic stenosis. In: *Lancet (London, England)* 373 (9667), S. 956–966. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60211-7.

Carey, Ronald F.; Herman, Bruce A. (1989): The effects of a glycerin-based blood analog on the testing of bioprosthetic heart valves. In: *Journal of Biomechanics* 22 (11-12), S. 1185–1192. DOI: 10.1016/0021-9290(89)90220-0.

Carrel, Thierry; Heinisch, Paul Philipp (2020): History, development and clinical perspectives of sutureless and rapid deployment surgical aortic valve replacement. In: *Annals of cardiothoracic surgery* 9 (5), S. 375–385. DOI: 10.21037/acs-2020-surd-18.

Chambers, John B.; Rajani, Ronak; Parkin, Denise; Rimington, Helen M.; Blauth, Christopher I.; Venn, Graham E. et al. (2008): Bovine pericardial versus porcine stented replacement aortic valves: early results of a randomized comparison of the Perimount and the Mosaic valves. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 136 (5), S. 1142–1148. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.12.086.

Chiariello, Giovanni A.; Bruno, Piergiorgio; Villa, Emmanuel; Pasquini, Annalisa; Pavone, Natalia; Cammertoni, Federico et al. (2019): Aortic Valve Replacement in Elderly Patients With Small Aortic Annulus: Results With Three Different Bioprostheses. In: *Innovations (Philadelphia, Pa.)* 14 (1), S. 27–36. DOI: 10.1177/1556984519826430.

Christ, Torsten; Grubitzsch, Herko; Claus, Benjamin; Heinze, Georg; Dushe, Simon; Konertz, Wolfgang (2014): Hemodynamic behavior of stentless aortic valves in long term follow-up. In: *Journal of cardiothoracic surgery* 9, S. 197. DOI: 10.1186/s13019-014-0197-2.

Crick, S. J.; Sheppard, M. N.; Ho, S. Y.; Gebstein, L.; Anderson, R. H. (1998): Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure. In: *Journal of anatomy* 193 (Pt 1) (Pt 1), S. 105–119. DOI: 10.1046/j.1469-7580.1998.19310105.x.

Di Eusanio, Marco; Berretta, Paolo (2020): The sutureless and rapid-deployment aortic valve replacement international registry: lessons learned from more than 4,500 patients. In: *Annals of cardiothoracic surgery* 9 (4), S. 289–297. DOI: 10.21037/acs-2020-surd-21.

D'Onofrio, Augusto; Tessari, Chiara; Cibin, Giorgia; Lorenzoni, Giulia; Martinelli, Gian Luca; Solinas, Marco et al. (2022): Clinical and Hemodynamic Outcomes of Rapid-Deployment Aortic Bioprostheses. In: *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 34 (2), S. 453–461. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2021.04.006.

Ensminger, Stephan; Fujita, Buntaro; Bauer, Timm; Möllmann, Helge; Beckmann, Andreas; Bekeredjian, Raffi et al. (2018): Rapid Deployment Versus Conventional Bioprosthetic Valve Replacement for Aortic Stenosis. In: *Journal of the American College of Cardiology* 71 (13), S. 1417–1428. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.065.

Eudailey, Kyle W.; Borger, Michael A. (2016): Intuity Elite Valve Implantation Technique. In: *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 21 (4), S. 306–321. DOI: 10.1053/j.optechstcvs.2017.09.003.

Francica, Alessandra; Benvegnù, Luciana; San Biagio, Livio; Tropea, Ilaria; Luciani, Giovanni Battista; Faggian, Giuseppe; Onorati, Francesco (2024): Ten-year clinical and echocardiographic follow-up of third-generation biological prostheses in the aortic position. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 167 (5), 1705-1713.e8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2022.10.023.

Fujita, Buntaro; Aboud, Anas; Sievers, Hans-Hinrich; Ensminger, Stephan (2021): State-of-the-art: Insights from the Ross Registry. In: *JTCVS techniques* 10, S. 396–400. DOI: 10.1016/j.xjtc.2021.05.027.

Généreux, Philippe; Stone, Gregg W.; O'Gara, Patrick T.; Marquis-Gravel, Guillaume; Redfors, Björn; Giustino, Gennaro et al. (2016): Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. In: *Journal of the American College of Cardiology* 67 (19), S. 2263–2288. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.057.

Glauber, Mattia; Gilmanov, Daniyar; Farneti, Pier Andrea; Kallushi, Enkel; Miceli, Antonio; Chiaramonti, Francesca et al. (2015): Right anterior minithoracotomy for aortic valve replacement: 10-year experience of a single center. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 150 (3), 548-56.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.06.045.

Goldbarg, Seth H.; Elmariah, Sammy; Miller, Marc A.; Fuster, Valentin (2007): Insights into degenerative aortic valve disease. In: *Journal of the American College of Cardiology* 50 (13), S. 1205–1213. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.024.

Greason, Kevin L.; Lahr, Brian D.; Stulak, John M.; Cha, Yong-Mei; Rea, Robert F.; Schaff, Hartzell V.; Dearani, Joseph A. (2017): Long-Term Mortality Effect of Early Pacemaker Implantation After Surgical Aortic Valve Replacement. In: *The Annals of thoracic surgery* 104 (4), S. 1259–1264. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.01.083.

Grimard, Brian H.; Safford, Robert E.; Burns, Elizabeth L. (2016): Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. In: *American family physician* 93 (5), S. 371–378.

Grossman, W.; Jones, D.; McLaurin, L. P. (1975): Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. In: *The Journal of clinical investigation* 56 (1), S. 56–64. DOI: 10.1172/JCI108079.

Hachicha, Zeineb; Dumesnil, Jean G.; Bogaty, Peter; Pibarot, Philippe (2007): Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. In: *Circulation* 115 (22), S. 2856–2864. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668681.

Hammermeister, K.; Sethi, G. K.; Henderson, W. G.; Grover, F. L.; Oprian, C.; Rahimtoola, S. H. (2000): Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. In: *Journal of the American College of Cardiology* 36 (4), S. 1152–1158. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00834-2.

Head, Stuart J.; Çelik, Mevlüt; Kappetein, A. Pieter (2017): Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. In: *European heart journal* 38 (28), S. 2183–2191. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx141.

Head, Stuart J.; Mokhles, Mostafa M.; Osnabrugge, Ruben L. J.; Pibarot, Philippe; Mack, Michael J.; Takkenberg, Johanna J. M. et al. (2012): The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. In: *European heart journal* 33 (12), S. 1518–1529. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs003.

Hickey, Graeme L.; Grant, Stuart W.; Bridgewater, Ben; Kendall, Simon; Bryan, Alan J.; Kuo, James; Dunning, Joel (2015): A comparison of outcomes between bovine pericardial and porcine valves in 38,040 patients in England and Wales over 10 years. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 47 (6), S. 1067–1074. DOI: 10.1093/ejcts/ezu307.

Hoffman, J. I.; Christianson, R. (1978): Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. In: *The American journal of cardiology* 42 (4), S. 641–647. DOI: 10.1016/0002-9149(78)90635-5.

Iung, Bernard; Baron, Gabriel; Butchart, Eric G.; Delahaye, François; Gohlke-Bärwolf, Christa; Levang, Olaf W. et al. (2003): A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. In: *European heart journal* 24 (13), S. 1231–1243. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x.

Iyengar, A. K.S.; Sugimoto, H.; Smith, D. B.; Sacks, M. S. (2001): Dynamic in vitro quantification of bioprosthetic heart valve leaflet motion using structured light projection. In: *Annals of biomedical engineering* 29 (11), S. 963–973. DOI: 10.1114/1.1415523.

Jahren, S. E.; Heinisch, P. P.; Wirz, J.; Winkler, B. M.; Carrel, T.; Obrist, D. (2015): Hemodynamic performance of Edwards Intuity valve in a compliant aortic root model. In: *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine*

and Biology Society. Annual International Conference 2015, S. 3315–3318. DOI: 10.1109/EMBC.2015.7319101.

Joseph, Jessica; Naqvi, Syed Yaseen; Giri, Jay; Goldberg, Sheldon (2017): Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. In: *The American journal of medicine* 130 (3), S. 253–263. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.10.005.

Kocher, Alfred A.; Laufer, Günther; Haverich, Axel; Shrestha, Malakh; Walther, Thomas; Misfeld, Martin et al. (2013): One-year outcomes of the Surgical Treatment of Aortic Stenosis With a Next Generation Surgical Aortic Valve (TRITON) trial: a prospective multicenter study of rapid-deployment aortic valve replacement with the EDWARDS INTUITY Valve System. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 145 (1), 110-5; discussion 115-6. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.108.

Krittanawong, Chayakrit; Virk, Hafeez Ul Hassan; Hahn, Joshua; Wang, Zhen; Al-Azzam, Fu'ad; Alam, Mahboob et al. (2023): Clinical Outcome of TAVI vs. SAVR in Patients with Severe Aortic Stenosis. In: *Journal of clinical medicine* 12 (16). DOI: 10.3390/jcm12165236.

Kueri, Sami; Kari, Fabian A.; Fuentes, Rafael Ayala; Sievers, Hans-Hinrich; Beyersdorf, Friedhelm; Bothe, Wolfgang (2019): The Use of Biological Heart Valves. In: *Deutsches Arzteblatt international* 116 (25), S. 423–430. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0423.

Kusunose, Kenya; Goodman, Andrew; Parikh, Roosha; Barr, Tyler; Agarwal, Shikhar; Popovic, Zoran B. et al. (2014): Incremental prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction. In: *Circulation. Cardiovascular imaging* 7 (6), S. 938–945. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002041.

Laborde, François; Fischlein, Theodor; Hakim-Meibodi, Kavous; Misfeld, Martin; Carrel, Thierry; Zembala, Marian et al. (2016): Clinical and haemodynamic outcomes in 658 patients receiving the Perceval sutureless aortic valve: early results from a prospective European multicentre study (the Cavalier Trial)†. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 49 (3), S. 978–986. DOI: 10.1093/ejcts/ezv257.

Lancellotti, Patrizio; Donal, Erwan; Magne, Julien; Moonen, Marie; O'Connor, Kim; Daubert, Jean-Claude; Pierard, Luc A. (2010): Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. In: *Heart (British Cardiac Society)* 96 (17), S. 1364–1371. DOI: 10.1136/hrt.2009.190942.

Larsen, Reinhard (2017): Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Leon, Martin B.; Mack, Michael J.; Hahn, Rebecca T.; Thourani, Vinod H.; Makkar, Raj; Kodali, Susheel K. et al. (2021): Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. In: *Journal of the American College of Cardiology* 77 (9), S. 1149–1161. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.12.052.

Leon, Martin B.; Smith, Craig R.; Mack, Michael; Miller, D. Craig; Moses, Jeffrey W.; Svensson, Lars G. et al. (2010): Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. In: *The New England journal of medicine* 363 (17), S. 1597–1607. DOI: 10.1056/NEJMoa1008232.

Leon, Martin B.; Smith, Craig R.; Mack, Michael J.; Makkar, Raj R.; Svensson, Lars G.; Kodali, Susheel K. et al. (2016): Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. In: *The New England journal of medicine* 374 (17), S. 1609–1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1514616.

Liu, Min; Lu, Lei; Sun, RongRong; Zheng, Yi; Zhang, Peiying (2015): Rheumatic Heart Disease: Causes, Symptoms, and Treatments. In: *Cell biochemistry and biophysics* 72 (3), S. 861–863. DOI: 10.1007/s12013-015-0552-5.

Lu, Yi; Wang, Jianfang; Chen, Zexin; Wei, Jia; Li, Fei; Cai, Zhejun (2020): Does Quicker Mean Better? Comparison of Rapid Deployment Versus Conventional Aortic Valve Replacement. In: *International heart journal* 61 (5), S. 951–960. DOI: 10.1536/ihj.19-717.

MAGOVERN, G. J.; CROMIE, H. W. (1963): SUTURELESS PROSTHETIC HEART VALVES. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 46, S. 726–736.

Marcus, M. L.; Doty, D. B.; Hiratzka, L. F.; Wright, C. B.; Eastham, C. L. (1982): Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. In: *The New England journal of medicine* 307 (22), S. 1362–1366. DOI: 10.1056/NEJM198211253072202.

Moore, Matthew; Barnhart, Glenn R.; Chitwood, Walter Randolph; Rizzo, John A.; Gunnarsson, Candace; Palli, Swetha R.; Grossi, Eugene A. (2016): The economic value of INTUITY in aortic valve replacement. In: *Journal of medical economics* 19 (10), S. 1011–1017. DOI: 10.1080/13696998.2016.1220949.

Nazif, Tamim M.; Chen, Shmuel; George, Isaac; Dizon, Jose M.; Hahn, Rebecca T.; Crowley, Aaron et al. (2019): New-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement is associated with adverse long-term clinical outcomes in intermediate-risk patients: an analysis from the PARTNER II trial. In: *European heart journal* 40 (27), S. 2218–2227. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz227.

Ngo, Anh; Hassager, Christian; Thyregod, Hans Gustav Hørsted; Søndergaard, Lars; Olsen, Peter Skov; Steinbrüchel, Daniel et al. (2018): Differences in left ventricular remodelling in patients with aortic stenosis treated with transcatheter aortic valve replacement with corevalve prostheses compared to surgery with porcine or bovine biological prostheses. In: *European heart journal. Cardiovascular Imaging* 19 (1), S. 39–46. DOI: 10.1093/ehjci/jew321.

Nkomo, Vuyisile T.; Gardin, Julius M.; Skelton, Thomas N.; Gottdiener, John S.; Scott, Christopher G.; Enriquez-Sarano, Maurice (2006): Burden of valvular heart diseases: a population-based study. In: *Lancet (London, England)* 368 (9540), S. 1005–1011. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8.

Otto, C. M.; Burwash, I. G.; Legget, M. E.; Munt, B. I.; Fujioka, M.; Healy, N. L. et al. (1997): Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. In: *Circulation* 95 (9), S. 2262–2270. DOI: 10.1161/01.cir.95.9.2262.

Otto, C. M.; Kuusisto, J.; Reichenbach, D. D.; Gown, A. M.; O'Brien, K. D. (1994): Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. In: *Circulation* 90 (2), S. 844–853. DOI: 10.1161/01.cir.90.2.844.

Pawade, Tania; Sheth, Tej; Guzzetti, Ezequiel; Dweck, Marc R.; Clavel, Marie-Annick (2019): Why and How to Measure Aortic Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. In: *JACC. Cardiovascular imaging* 12 (9), S. 1835–1848. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.01.045.

Pelce, E.; Porto, A.; Gariboldi, V.; Ben Lagha, A.; Amanatiou, C.; Collart, F.; Theron, A. (2021): Five-year outcomes of rapid-deployment aortic valve replacement with the Edwards Intuity valve. In: *Journal of Cardiac Surgery* 36 (8), S. 2826–2833. DOI: 10.1111/jocs.15665.

Petersen, Johannes; Voigtländer, Lisa; Schofer, Niklas; Neumann, Niklas; Kodolitsch, Yskert von; Reichenspurner, Hermann; Girdauskas, Evaldas (2018): Geometric changes in the aortic valve annulus during the cardiac cycle: impact on aortic valve repair. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 54 (3), S. 441–445. DOI: 10.1093/ejcts/ezy099.

Pibarot, P.; Dumesnil, J. G. (2006): Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. In: *Heart (British Cardiac Society)* 92 (8), S. 1022–1029. DOI: 10.1136/hrt.2005.067363.

Pibarot, Philippe; Dumesnil, Jean G. (2009): Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. In: *Circulation* 119 (7), S. 1034–1048. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886.

Piperata, Antonio; Fiocco, Alessandro; Cavicchiolo, Andrea; Ponzoni, Matteo; Pesce, Rita; Gemelli, Marco et al. (2022): Carpentier-Edwards Magna Ease bioprosthesis: a multicentre clinical experience and 12-year durability. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 61 (4), S. 888–896. DOI: 10.1093/ejcts/ezab552.

Pohl, Manfred; Wendt, Max Otto; Werner, Sabine; Koch, Brigitte; Lerche, Dietmar (1996): In Vitro Testing of Artificial Heart Valves: Comparison Between Newtonian and Non-Newtonian Fluids. In: *Artificial Organs* 20 (1), S. 37–46. DOI: 10.1111/j.1525-1594.1996.tb04416.x.

Popma, Jeffrey J.; Deeb, G. Michael; Yakubov, Steven J.; Mumtaz, Mubashir; Gada, Hemal; O'Hair, Daniel et al. (2019): Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. In: *The New England journal of medicine* 380 (18), S. 1706–1715. DOI: 10.1056/NEJMoa1816885.

Rafique, Asim M.; Biner, Simon; Ray, Indraneil; Forrester, James S.; Tolstrup, Kirsten; Siegel, Robert J. (2009): Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. In: *The American journal of cardiology* 104 (7), S. 972–977. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.05.044.

Rahmanian, Parwis B.; Kaya, Süreyya; Eghbalzadeh, Kaveh; Menghesha, Hruy; Madershahian, Navid; Wahlers, Thorsten (2018): Rapid Deployment Aortic Valve Replacement: Excellent Results and Increased Effective Orifice Areas. In: *The Annals of thoracic surgery* 105 (1), S. 24–30. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.07.047.

Ranucci, Marco; Frigiola, Alessandro; Menicanti, Lorenzo; Castelvecchio, Serenella; Vincentiis, Carlo de; Pistuddi, Valeria (2012): Aortic cross-clamp time, new prostheses, and outcome in aortic valve replacement. In: *The Journal of heart valve disease* 21 (6), S. 732–739.

Rodriguez-Gabella, Tania; Voisine, Pierre; Puri, Rishi; Pibarot, Philippe; Rodés-Cabau, Josep (2017): Aortic Bioprosthetic Valve Durability: Incidence, Mechanisms, Predictors, and Management of Surgical

and Transcatheter Valve Degeneration. In: *Journal of the American College of Cardiology* 70 (8), S. 1013–1028. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.715.

Sadat, Najla; Scharfschwerdt, Michael; Schaller, Tim; Aboud, Anas; Saisho, Hiroyuki; Ensminger, Stephan; Fujita, Buntaro (2022): Functional performance of 8 small surgical aortic valve bioprostheses: an in vitro study. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 62 (4). DOI: 10.1093/ejcts/ezac426.

Sadri, Vahid; Bloodworth, Charles H.; Madukauwa-David, Immanuel David; Midha, Prem A.; Raghav, Vrishank; Yoganathan, Ajit P. (2020): A mechanistic investigation of the EDWARDS INTUITY Elite valve's hemodynamic performance. In: *General thoracic and cardiovascular surgery* 68 (1), S. 9–17. DOI: 10.1007/s11748-019-01154-y.

Sakata, Tomoki; La Pena, Corazon de; Ohira, Suguru (2023): Rapid-Deployment Aortic Valve Replacement: Patient Selection and Special Considerations. In: *Vascular health and risk management* 19, S. 169–180. DOI: 10.2147/VHRM.S374410.

Salis, Stefano; Mazzanti, Valeria V.; Merli, Guido; Salvi, Luca; Tedesco, Calogero C.; Veglia, Fabrizio; Sisillo, Erminio (2008): Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. In: *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 22 (6), S. 814–822. DOI: 10.1053/j.jvca.2008.08.004.

Salmasi, Mohammad Yousuf; Ramaraju, Sruthi; Haq, Iqraa; B. Mohamed, Ryan A.; Khan, Taimoor; Oezalp, Faruk et al. (2022): Rapid deployment technology versus conventional sutured bioprostheses in aortic valve replacement. In: *Journal of Cardiac Surgery* 37 (3), S. 640–655. DOI: 10.1111/jocs.16223.

Sardar, Partha; Kundu, Amartya; Chatterjee, Saurav; Feldman, Dmitriy N.; Owan, Theophilus; Kakouros, Nikolaos et al. (2017): Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients: Evidence from a meta-analysis. In: *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 90 (3), S. 504–515. DOI: 10.1002/ccd.27041.

Scharfschwerdt, Michael: Entwicklung und Evaluation eines pulsatilen Linksherz-Simulators zur funktionellen Untersuchung nativer und artifizieller Herzklappen. Lübeck, Univ., Diss., 2009.

Schmid, Christof (2014): Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Sharma, Vikas; Deo, Salil V.; Altarabsheh, Salah E.; Cho, Yan Hyun; Erwin, Patricia J.; Park, Soon J. (2015): Comparison of the early haemodynamics of stented pericardial and porcine aortic valves. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 47 (1), S. 4–10. DOI: 10.1093/ejcts/ezu272.

Siontis, George C. M.; Overtchouk, Pavel; Cahill, Thomas J.; Modine, Thomas; Prendergast, Bernard; Praz, Fabien et al. (2019): Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. In: *European heart journal* 40 (38), S. 3143–3153. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz275.

Sohn, Suk Ho; Kim, Kyung Hwan; Kang, Yoonjin; Kim, Ji Seong; Choi, Jae Woong; Hwang, Ho Young (2023): Rapid deployment versus its conventional counterpart in aortic valve replacement: comparison of early hemodynamic outcomes. In: *Journal of thoracic disease* 15 (7), S. 3673–3684. DOI: 10.21037/jtd-23-318.

Stanger, Olaf (2020): Kompendium der modernen Herzchirurgie beim Erwachsenen. Vienna: Springer Vienna.

Stewart, B. F.; Siscovick, D.; Lind, B. K.; Gardin, J. M.; Gottdiener, J. S.; Smith, V. E. et al. (1997): Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 29 (3), S. 630–634. DOI: 10.1016/s0735-1097(96)00563-3.

Ternacle, Julien; Pibarot, Philippe; Herrmann, Howard C.; Kodali, Susheel; Leipsic, Jonathon; Blanke, Philipp et al. (2021): Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement in the PARTNER 2 Trial and Registry. In: *JACC: Cardiovascular Interventions* 14 (13), S. 1466–1477. DOI: 10.1016/j.jcin.2021.03.069.

Thurston, G. B. (1979): Rheological parameters for the viscosity viscoelasticity and thixotropy of blood. In: *Biorheology* 16 (3), S. 149–162. DOI: 10.3233/bir-1979-16303.

Tsui, Steven; Rosenbloom, Michael; Abel, James; Swanson, Jeffrey; Haverich, Axel; Zacharias, Joseph et al. (2022): Eight-year outcomes of aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna Ease valve. In: *Journal of Cardiac Surgery* 37 (12), S. 4999–5010. DOI: 10.1111/jocs.17140.

Vahanian, Alec; Alfieri, Ottavio; Andreotti, Felicita; Antunes, Manuel J.; Barón-Esquivias, Gonzalo; Baumgartner, Helmut et al. (2012): Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). In: *European heart journal* 33 (19), S. 2451–2496. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109.

Vahanian, Alec; Baumgartner, Helmut; Bax, Jeroen; Butchart, Eric; Dion, Robert; Filippatos, Gerasimos et al. (2007): Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. In: *European heart journal* 28 (2), S. 230–268. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl428.

Vahanian, Alec; Beyersdorf, Friedhelm; Praz, Fabien; Milojevic, Milan; Baldus, Stephan; Bauersachs, Johann et al. (2022): 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. In: *European heart journal* 43 (7), S. 561–632. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab395.

van Geldorp, Martijn W. A.; Eric Jamieson, W. R.; Kappetein, A. Pieter; Ye, Jian; Fradet, Guy J.; Eijkemans, Marinus J. C. et al. (2009): Patient outcome after aortic valve replacement with a mechanical or biological prosthesis: weighing lifetime anticoagulant-related event risk against reoperation risk. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 137 (4), 881-6, 886e1-5. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.09.028.

Varadarajan, Padmini; Kapoor, Nikhil; Bansal, Ramesh C.; Pai, Ramdas G. (2006): Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. In: *The Annals of thoracic surgery* 82 (6), S. 2111–2115. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.07.048.

Velho, Tiago R.; Pereira, Rafael Maniés; Fernandes, Frederico; Guerra, Nuno Carvalho; Ferreira, Ricardo; Nobre, Ângelo (2022): Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration: a Review from a Basic Science Perspective. In: *Brazilian journal of cardiovascular surgery* 37 (2), S. 239–250. DOI: 10.21470/1678-9741-2020-0635.

Vennemann, Bernhard; Rösgen, Thomas; Heinisch, Paul Philipp; Obrist, Dominik (2018): Leaflet Kinematics of Mechanical and Bioprosthetic Aortic Valve Prostheses. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 64 (5), S. 651–661. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000687.

Wahlers, Thorsten C. W.; Andreas, Martin; Rahmanian, Parwis; Candolfi, Pascal; Zemanova, Barbora; Giot, Christophe et al. (2018): Outcomes of a Rapid Deployment Aortic Valve Versus Its Conventional Counterpart: A Propensity-Matched Analysis. In: *Innovations (Philadelphia, Pa.)* 13 (3), S. 177–183. DOI: 10.1097/IMI.0000000000000509.

Warren, B. A.; Yong, J. L. (1997): Calcification of the aortic valve: its progression and grading. In: *Pathology* 29 (4), S. 360–368. DOI: 10.1080/00313029700169315.

Weber, Alberto; Noureddine, Hassan; Englberger, Lars; Dick, Florian; Gahl, Brigitta; Aymard, Thierry et al. (2012): Ten-year comparison of pericardial tissue valves versus mechanical prostheses for aortic valve replacement in patients younger than 60 years of age. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 144 (5), S. 1075–1083. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.024.

Wendt, Daniel; Stühle, Sebastian; Marx, Philipp; Benedik, Jaroslav; Wendt, Hermann; Stühle, Thomas et al. (2015): The investigation of systolic and diastolic leaflet kinematics of bioprostheses with a new in-vitro test method. In: *Minimally invasive therapy & allied technologies : MITAT : official journal of the Society for Minimally Invasive Therapy* 24 (5), S. 274–281. DOI: 10.3109/13645706.2015.1078818.

Zheng, Kang H.; Tzolos, Evangelos; Dweck, Marc R. (2020): Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. In: *Cardiology clinics* 38 (1), S. 1–12. DOI: 10.1016/j.ccl.2019.09.010.

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle all denjenigen meinen aufrichtigen Dank aussprechen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zunächst danke ich Prof. Dr. Stephan Ensminger für die Vergabe des interessanten Themas und die Bereitstellung der Versuchsmaterialien und der Räumlichkeiten.

Danken möchte ich an vor allem meinem Doktorvater, PD Dr. Buntaro Fujita, für seine fachliche Expertise, geduldige Unterstützung und wegweisenden Anregungen während der gesamten Entstehungszeit dieser Arbeit. Seine kontinuierliche Begleitung und seine wertvollen Hinweise haben maßgeblich zum Erfolg dieses Projektes beigetragen.

Mein besonderer Dank gilt Dr. rer. hum. biol. Dipl.-Ing. Michael Scharfschwerdt, der mich bei der Durchführung der Experimente und der Auswertung unterstützt hat. Vielen Dank für die technische Hilfe, die unermüdliche Geduld und die vielen hilfreichen Diskussionen, die mich immer wieder motiviert und fachlich weitergebracht haben.

Mein Dank geht auch an meine Eltern, die mir während der gesamten Zeit der Erstellung dieser Arbeit Rückhalt gegeben haben. Ihre Anregungen waren für mich von großer Bedeutung.

Zuletzt und von ganzen Herzen danke ich meiner Partnerin A.O., die mir stets zur Seite stand und mir die nötige Kraft und Zuversicht gegeben hat, um diese Herausforderung zu meistern.

Lebenslauf

Ausbildung:

2009 - 2013	Musikgymnasium der Regensburger Domspatzen
2013 - 2017	Christian-Ernst-Gymnasium Erlangen
2017	Abitur
2018 - 2025	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
2021 - 2025	Promotion in der Herzchirurgie, UKSH Lübeck
2020	Ablegen des 1. Staatsexamens
2024	Ablegen des 2. Staatsexamens
2024 - 2025	Praktisches Jahr
05/24 - 09/24	Wahltertial Anästhesie, UKSH Lübeck
09/24 - 12/24	Tertial Chirurgie, Unispital Zürich
01/25 - 04/25	Tertial Innere Medizin, UKSH Lübeck
2025	Ablegen des 3. Staatsexamens, Approbation

Praktika:

15.01. - 31.07.2018	FSJ Herzchirurgie Uniklinikum Erlangen
15.03. - 31.03.2021	Plastische Chirurgie, UKSH Lübeck
01.09. - 30.09.2021	Unterassistent Thoraxchirurgie, Unispital Zürich
21.03. - 03.04.2022	Herzchirurgie, UKSH Lübeck
20.03. - 02.04.2023	Praxisklinik Plastische Chirurgie Penna&Torio, Freiburg
07.08. - 22.08.2024	Interdisziplinäre Notaufnahme, UKSH Lübeck
28.08. - 10.09.2024	Gynäkologie und Geburtshilfe, UKSH Lübeck

Berufliche Erfahrungen:

01.12.2020 - 01.07. 2021	Studentische Hilfskraft Hausarztpraxis Dr. Ulrich von Rath
01.04.2019 - 01.08.2023	Kellner Ristorante San Remo, Lübeck
01.05.2021 - 01.09.2023	Studentische Hilfskraft HNO Schlaflabor, UKSH Lübeck
Seit 01.09.2025	Assistenzarzt Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, München Klinik Bogenhausen