

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

**In-vitro-Untersuchung der hämodynamischen Eigenschaften, der
Klappenbewegung und der Geometrie einer der natürlichen Anatomie
angepassten Prothese zum prothetischen Ersatz der Aortenwurzel**

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



vorgelegt von

Antje Karluß
aus Schlema

Lübeck
2014

1. Berichterstatter/-in: Prof. Dr. med. H.-H. Sievers

2. Berichterstatter/-in: Prof. Dr. med. Heringlake

Tag der mündlichen Prüfung: 20.05.2014

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 20.05.2014

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Die Windkesselfunktion.....	1
1.2 Anatomie des ventrikulo-aortalen Ausflusstraktes	1
1.3 Pathologie der Aorta	3
1.3.1 Chronische Erkrankungen der Aorta ascendens.....	3
1.3.2 Akute Erkrankungen der Aorta ascendens.....	7
1.4 Zielsetzung	10
2. Material und Methoden.....	12
2.1 Material.....	12
2.2 Techniken	12
2.2.1 Präparation der nativen Aortenwurzel	12
2.2.2 Präparation der Sinusprothese.....	13
2.3 Versuchsaufbau und Datenerfassung.....	15
2.3.1 Versuchsaufbau	15
2.3.2 Datenerfassung.....	16
2.4 Datenauswertung.....	18
2.4.1 Druckgradient und Volumenfluss	18
2.4.2 Klappenbewegung.....	19
2.4.3 Veränderung der Aortenwurzelgeometrie.....	20
2.5 Versuchsdurchführung.....	21
2.6 Statistik	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Transvalvulärer Druckgradient	23
3.2 Schlussvolumen	24
3.3 Aortenwurzelgeometrie: Veränderung der Kreisfläche	24
3.4 Bending Deformation Index (BDI)	26
3.5 Auswertung der Videosequenzen	27
4. Diskussion	30
5. Zusammenfassung.....	37
6. Literaturverzeichnis	39
7. Abbildungsverzeichnis.....	46

8. Tabellenverzeichnis.....	47
9. Diagrammverzeichnis.....	48
10. Messdaten.....	49
Danksagungen.....	51
Lebenslauf.....	52

1. Einleitung

Der klappenerhaltende Ersatz der Aorta ascendens hat sich zu einem etablierten Verfahren in der Herzchirurgie entwickelt. Entscheidend für das Erreichen einer bestmöglichen, dauerhaften und suffizienten Klappenfunktion ist die Wiederherstellung der geometrischen Form des aortalen Ausflusstraktes. Darüber hinaus spielt die Elastizität der Aorta eine wichtige Rolle. Im Bereich der Aortenwurzel ist diese essentiell für die Windkesselfunktion.

In der Arbeit soll in-vitro verglichen werden, welche Effekte ein klappenerhaltender Aortenwurzelersatz mit einer neu entwickelten Prothese, der sogenannten Sinusprothese, gegenüber einer nativen Aortenwurzel hinsichtlich der Windkesselfunktion, des transvalvulären Druckgradienten, der Schlussvolumina und des Bending Deformation Index zeigt.

1.1 Die Windkesselfunktion

Hierunter wird die Verringerung der Druckdifferenz zwischen der Systole und der Diastole in den großen herznahen Gefäßen, vor allem der Aorta beschrieben.

Diese Funktion wurde erstmals von Otto Frank 1899 in einer Zeitschrift für Biologie publiziert (23). Dabei presst der linke Ventrikel stoßweise das Schlagvolumen in die Aorta und erzeugt somit eine Pulswelle im Körperkreislauf. Mit einer Volumendehnbarkeit von 1 ml/mmHg speichert der elastische Anfangsteil der Aorta kurzfristig ca. die Hälfte des ausgeworfenen Schlagvolumens (23). Das restliche Schlagvolumen fließt direkt in den Körperkreislauf. In der Diastole wird dann das gespeicherte Blutvolumen durch die Refraktärkraft ebenfalls in den Kreislauf abgegeben, so dass ein kontinuierlicher Blutfluss entsteht.

1.2 Anatomie des ventrikulo-aortalen Ausflusstraktes

Gebildet wird der ventrikulo-aortale Ausflusstrakt von dem linksventrikulären Ausflusstrakt, den Klappensegeln, die in die Aortenwurzel eingebettet sind, sowie dem sinutubulären Übergang, der die Grenze zur proximalen Aorta ascendens markiert. Eine schematische Darstellung der Anatomie ist in der Abb. 1 zu sehen.

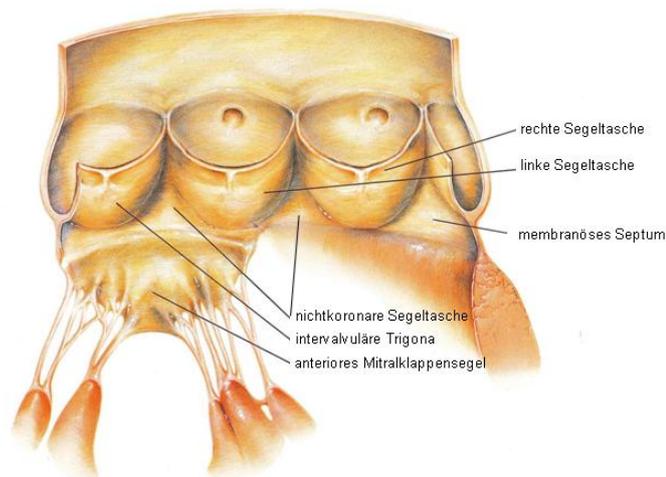


Abb. 1: Schematische Darstellung der Anatomie des ventrikulo-aortalen Ausflusstraktes, Zeichnung nach Harlan, B.J. (29)

Betrachtet man den linksventrikulären Ausflusstrakt, so setzt sich dieser aus Strukturen des muskulären und membranösen Septums und Anteilen der Mitralklappe zusammen. Distal davon befindet sich der sogenannte chirurgische Annulus, der die Grenze zwischen ventrikulärem und aortalem Abschnitt beschreibt. Aus physiologischer Sicht wird dieser Übergang jedoch durch die Taschensegel gebildet und als anatomischer Annulus bezeichnet (2; 52).

Der chirurgische Annulus zählt, als proximale Begrenzung, zur Aortenwurzel (55). Die Aortenwurzel ist ein komplexes Gebilde und setzt sich aus folgenden Strukturen zusammen: den Klappensegeln, die halbkreisförmig an der Aortenwand ansetzen und den Sinus Valsalva (45). Die Sinus Valsalva sind nach dem italienischen Anatom Antonio Valsalva benannt und werden sowohl kaudal als auch lateral durch die Anheftung der Taschensegel eingefasst, wodurch die drei Aussackungen der Aortenwand geformt werden. Nach distal verschmälern sich diese Ausbuchtungen und werden durch die Kommissuren, die durch die höchstgelegenen und parallel verlaufenden Taschenklappenansatzstellen gebildet werden, beschränkt. Sie formen so den sinutubulären Übergang, der die distale Grenze der Aortenwurzel zur proximalen Aorta ascendens darstellt. Die Anteile, die sich vom ventrikulo-aortalen Übergang über die Zwischenräume der Sinus bis zum sinutubulären Übergang im Bereich der Kommissuren erstrecken, werden als „interleaflet triangles“ bezeichnet. Hierbei handelt es sich um bindegewebige Dreiecke (55; 60).

Auf Grund des hohen elastischen Gewebeanteils ist die Aortenwurzel bedeutend für die unter 1.1 beschriebene Windkesselfunktion.

1.3 Pathologie der Aorta

Die oben beschriebenen anatomischen Strukturen ergeben ein funktionell stabiles System und sind in ihrem Zusammenspiel für die Hämodynamik des Blutkreislaufes wichtige aufeinander abgestimmte Bestandteile. Auf Grund verschiedenster Ursachen kann dieses System gestört werden. Unterschieden wird dabei zwischen chronischen und akuten Erkrankungen der Aorta, die die Gefäßwand betreffen. Die Aortenwand selbst ist aus 3 Schichten aufgebaut, der Tunica intima, der Tunica media und der Tunica adventitia. Im Folgenden soll ein Überblick über ausgewählte Aortenpathologien gezeigt werden.

1.3.1 Chronische Erkrankungen der Aorta ascendens

Die abnorme, lokal begrenzte und irreversible Erweiterung aller Gefäßwand-schichten im Bereich der Aorta ascendens wird als Aorta ascendens-Aneurysma bezeichnet.

Für die Ausbildung eines Aneurysmas können verschiedene pathophysiologische Prozesse, wie arteriosklerotische Veränderungen, erworbene und/oder angeborene Ursachen sowie ein arterieller Hypertonus zu Grunde liegen.

Bickerstaff und Mitarbeiter zeigten, dass das thorakale Aortenaneurysma mit einer Häufigkeit von 5,9 Neuerkrankungen je 100.000 Personen pro Jahr auftritt (7). Gut die Hälfte (51 %) davon betreffen die Aorta ascendens (7). Dabei steigt die Erkrankungshäufigkeit in den letzten Lebensdekaden an (9; 44). Dies steht gleichermaßen in Zusammenhang mit dem natürlichen Altern der Gesellschaft sowie auch mit den verbesserten diagnostischen Möglichkeiten. Betrachtet man das natürliche Wachstum der Aorta, dieses beträgt 0,7 - 2 mm pro 5 Jahre (11), so wird ein Anstieg der Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung eines Aneurysmas im höheren Alter verständlich (33; 58). In einer Arbeit von Svensjö konnte anhand der Obduktionsdaten (Obduktionsrate von 83%) der schwedischen Bevölkerung gezeigt werden, dass bei ca. 400 von 100.000 obduzierten Personen im Alter von 67 Jahren ein asymptomatisches thorakales Aortenaneurysma vorhanden war, während sich bei den 80-jährigen eine Prävalenz von 670 auf 100.000 zeigte (61).

Bei einer pathologisch veränderten Aortenwand hingegen kann eine jährliche Wachstumsrate von 1,3 mm und in Kombination mit einer bikuspiden Aortenklappe bis zu 1,9 mm beobachtet werden (17; 62). Untersuchungen von Coady und Mitarbeitern zeigten ein um 34 % erhöhtes Risiko für eine Dissektion oder Ruptur der Aorta bei einem Aneurysmadurchmesser von 60 mm (10). Dieses deutlich erhöhte Risiko lässt sich mit dem Gesetz von Laplace erklären. In diesem physikalischen Gesetz wird die Beziehung zwischen der Wandspannung (k), dem Radius (r), der Wanddicke (d) und dem darauf einwirkenden Druck (p) beschrieben. Aus der Formel

$$k = \frac{p \cdot r}{2 \cdot d}$$

ergibt sich, dass die Wandspannung ansteigt, je mehr sich die Gefäßwand dehnt. Ebenfalls ersichtlich wird, dass sich die Wandspannung erhöht, je größer der Druck ist. Das bedeutet, dass der intravasale Druck einen direkten Einfluss auf die Gefäßwand hat. Somit ist nicht verwunderlich, dass der arterielle Hypertonus ein Hauptrisiko für die Aortendilatation und die Aortendissektion darstellt. Hinzu kommt, dass die Elastizität der Gefäßwand bei zunehmendem Durchmesser abnimmt und ab einen Wert von 60 mm nahezu die Eigenschaften eines starren Rohres aufweist.

1.3.1.1 Erworbene Erkrankungen

Häufig ist eine idiopathische zystische Medianekrose für die Entstehung thorakaler Aortenaneurysmen verantwortlich. Allerdings gilt diese nicht als eigenständiges Krankheitsbild. Vielmehr handelt es sich um ein morphologisches Reaktionsmuster, das auf eine multifaktoriell ausgelöste Schädigung des kollagenelastischen Fasergerüsts der Gefäßwand basiert (46). Dabei werden die herdförmigen Elastikadefekte mit intramuralen Rissen mittels mukoider Substanzen aufgefüllt.

Atherosklerotische Aneurysmen kommen beim männlichen Geschlecht fünfmal häufiger vor als beim weiblichen. Dabei erschöpft sich die proliferative Kapazität der Mediamyozyten und zusätzlich erfolgt eine, durch die atherosklerotischen Herde selbst verursachte, Minderversorgung der Media. Dies zusammen führt zu

einem zunehmenden Myozytenschwund, der einen konsekutiven Kontraktilitätsverlust und damit eine Dilatation zur Folge hat (46). Hinzu kommt als Hauptrisiko der arterielle Hypertonus, durch den die bereits geschädigte Gefäßwand entsprechend des Gesetzes von Laplace nachgibt.

Des Weiteren können diese atheromatöse Herde von dichten lymphozytären Infiltraten abgegrenzt werden. Diese sind vor allem im Bereich der abdominalen Aorta beschrieben und können in einigen Fällen sogar zu einer Endarteritis der Vasa vasorum führen und damit wiederum zu einer Gefäßwandschwächung (46).

Eine weitere, inzwischen sehr selten anzutreffende Ursache für ein thorakales Aneurysma kann eine tertiäre Manifestation der Lues sein. Hier kommt es ebenfalls zu einer Endarteritis. Bei mykotisch bedingten Aneurysmen führen, z.B. durch eine Endokarditis verursachte, pilzhaltige Emboli im Bereich der Vasa vasorum zur Schwächung der Aortenwand (46).

Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise der Morbus Bechterew, die Riesenzellarteriitis oder die rheumatoide Arteriitis, können ebenfalls durch eine Mitbeteiligung der Vasa vasorum zu fibrotischen und nekrotischen Umbauprozessen führen.

1.3.1.2 Angeborene Erkrankungen

Metabolische Bindegewebserkrankungen basieren auf einer genetisch bedingten Störung der Kollagen-Elastin-Synthese. Zu dieser Gruppe zählen das Marfan-Syndrom, das Ehlers-Danlos-Syndrom sowie das Loeys-Dietz-Syndrom (46).

Das Marfan-Syndrom ist ein komplexes Erkrankungsbild, das nach seinem Erstbeschreiber Antoine Bernard-Jean Marfan benannt ist und mehrere Organsysteme betrifft. Zu Grunde liegt ein autosomal-dominant vererbter Defekt mit einer Prävalenz von 1:10.000 (41). Bei 25 % der Erkrankten besteht allerdings eine Neumutation (31). Beruhend auf einer Störung des Fibrillin-Gens auf Chromosom 15 (15q21) kommt es zu einer Überdehnbarkeit der Mikrofibrillen, einer Feinstruktur des Bindegewebes, und zusätzlich zu einem Vernetzungsdefekt des Elastins, so dass die Elastizität der Aortenwand vermindert ist (20; 34). Hinzu kommt die Kombination mit der zystischen Medianekrose – 98% aller Fälle mit einem dissezierenden Aortenaneurysma zeigen ebenfalls eine Medianekrose (47) – hierdurch besteht begleitend eine höhere Verletzlichkeit. So wurde bei 80% der untersuchten Marfan-Patienten eine Dilatation der Aorta nachgewiesen (50) und in

71 % der Todesfälle konnte bei Marfan-Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis als Todesursache festgestellt werden (57).

Das Ehlers-Danlos-Syndrom gehört zu einer Gruppe von angeborenen Bindegewebsstörungen und wird in sechs Typen unterteilt. Eine Mitbeteiligung der Gefäße und damit der Aorta findet sich bei dem vaskulären Typ. Dieser tritt mit einer geschätzten Häufigkeit von 1:50.000 auf und wird durch Mutationen auf dem COL3A1-Gen des Chromosoms 2, das für die Synthese von Kollagen III verantwortlich ist, verursacht (15; 39). Da das Typ III-Kollagen ein wichtiger und ein quantitativ großer Bestandteil von Gefäßwänden ist, bewirkt eine Synthesestörung des Proteins eine Strukturveränderung der Gefäßwand, die mit einer Aneurysmabildung einhergeht. Häufig treten Gefäßdissektionen oder Gefäßrupturen als Erstkomplikation auf und sind für 50 % der Todesfälle verantwortlich (25).

Das Loeys-Dietz-Syndrom wurde erstmals 2005 beschrieben. Ursächlich für dieses Erkrankungsbild sind Mutationen, die autosomal-dominant vererbt werden. Betroffen ist der Transforming Growth Factor Beta (TGFB). Dabei sind 30-40 % der Mutationen am TGFBR1-Gen (Chromosom 9) und 60-70 % am TGFBR2-Gen (Chromosom 3) beschrieben. Inzwischen wurde von einem Subtyp (sog. Loeys-Dietz-Syndrom Typ II) berichtet, der dem vaskulären Typ des Ehlers-Danlos-Syndrom ähnelt, aber keine veränderte Kollagen-Synthese bzw. kein verändertes COL3A1 aufweist. Es zeigt sich aber in 10-20 % der Fälle eine Genveränderung in den beiden TGF-beta-Rezeptoren I und II. Auffällig ist, dass diese Form einen aggressiveren Verlauf als beim Marfan-Syndrom zeigt und das auch ohne deutliche Aortendilatation eine Neigung zur Dissektion besteht (40). Bedingt wird dies durch veränderte Signalprozesse, wodurch es zu einer vermehrten Kollagen- und einer verminderten Elastinproduktion kommt und damit ein veränderter Aufbau der Gefäßwand bewirkt wird. Die deutsche Gesellschaft für Humangenetik gibt das Auftreten der Erkrankung mit einer Häufigkeit von 1:100.000 an (37; 38; 40).

Allein eine veränderte Aortenklappe, in Form einer bikuspiden Aortenklappe, stellt ein Risiko für die Ausbildung eines Aortenaneurysmas bzw. einer Dissektion dar. So zeigten verschiedene Gruppen bei Aorta ascendens-Aneurysmen eine erhöhte Koinzidenz von bikuspiden Aortenklappen (17; 56; 62). Mit einer Häufigkeit von bis zu 2 % wird die bikuspide Klappe als häufigster Herzfehler beschrieben (13; 64).

Hierbei kommt es auf Grund der modifizierten Klappengeometrie zu veränderten hämodynamischen Eigenschaften, die poststenotisch zu einer Dilatation führen können (43). Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe besitzen ein 10-fach erhöhtes Risiko zur Aneurysma-Ausbildung (59).

1.3.2 Akute Erkrankungen der Aorta ascendens

Dies umfasst das akute Aortensyndrom, welches durch eine akute Aortendissektion, ein intramurales Hämatom oder ein penetrierendes atherosklerotisches Ulcus hervorgerufen werden kann. Als Prädiktoren sind die oben zusammengefassten chronischen Erkrankungen, Einblutungen in die Vasa vasora sowie stumpfe oder iatrogene Traumen anzusehen. Ein erhöhtes Risiko liegt bei einer arteriellen Hypertonie, einer angeborenen bikuspiden Aortenklappe und in der Schwangerschaft vor.

Bei einer Aortendissektion kommt es auf Grund eines Risses in der Intima zu einer Aufspaltung der Gefäßwand. Der Intimariss, über den Blut in die Media fließt, wird als „entry“ bezeichnet. Dabei kann der Blutstrom antegrad und/oder retrograd erfolgen. Durch die Aufspaltung der Gefäßwand kommt es außerdem zu einer Doppellumenbildung, mit einem wahren Lumen, begrenzt durch die Intima und der inneren Media sowie dem falschen Lumen, das durch die äußere Media und der Adventitia abgegrenzt wird. Von einem „re-entry“ spricht man, wenn das falsche Lumen auf Grund eines erneuten Intimarisses wieder Anschluss an das wahre Lumen erlangt.

Die Inzidenz der Aortendissektion beträgt 2,9:100.000 Personen pro Jahr (42), dabei sind Männer mit einem Verhältnis von 2:1 bis 5:1 deutlich häufiger betroffen als Frauen. Der Altersgipfel für eine Typ A-Dissektion liegt in der 5. Lebensdekade, der für eine Typ B-Dissektion in der 6. Lebensdekade (43). Bei der Aortendissektion befindet sich das „entry“ zu 65 % in der Aorta ascendens, mit einer konsekutiven Aortenklappeninsuffizienz in 75 % der Fälle.

Unterschiede zeigen sich bei der Mortalität unbehandelter Dissektionen. So zeigt sich eine Überlebensrate von 65 % bei der Typ B-Dissektion nach einem Monat. Bei der Typ A-Dissektion hingegen sterben ca. 50 % der Patienten in den ersten 48 Stunden und nach 3 Monaten beträgt die Mortalität 90 % (43).

Die Einteilung der Aortendissektionen erfolgt üblicherweise nach der Klassifikation nach DeBakey, wobei die Lokalisation des primären Einrisses und die longitu-

dinale Ausdehnung Berücksichtigung findet (18). Möglich ist auch die Einteilung nach der Stanford-Klassifikation (14), in der nur die Ausdehnung des Doppellumen einbezogen wird. Eine graphische Übersicht über die Einteilung der Klassifikationen zeigt die Abb. 2.

Klassifikation nach DeBakey:

- Typ I Der Einriss der Intima ist in der ascendierenden Aorta lokalisiert, die Spaltung der Schichten reicht bis in den Aortenbogen oder darüber hinaus bzw. der Intimariss erfolgt in der Aorta descendens mit retrograder Einblutung in die Aorta ascendens.
- Typ II Sowohl das „entry“ als auch das „re-entry“ befinden sich im Bereich der Aorta ascendens.
- Typ III Der Riss in der Intima befindet sich nach dem Abgang der A. subclavia sinistra im proximalen Bereich der Aorta descendens und betrifft die distale Aorta descendens.

Klassifikation nach Stanford:

- Typ A Betroffen ist die Aorta ascendens, unabhängig der Ausdehnung nach distal. Dies entspricht DeBakey Typ I und II.
- Typ B Hier ist, unabhängig der Ausdehnung, die Aorta descendens betroffen, entsprechend dem DeBakey Typ III.

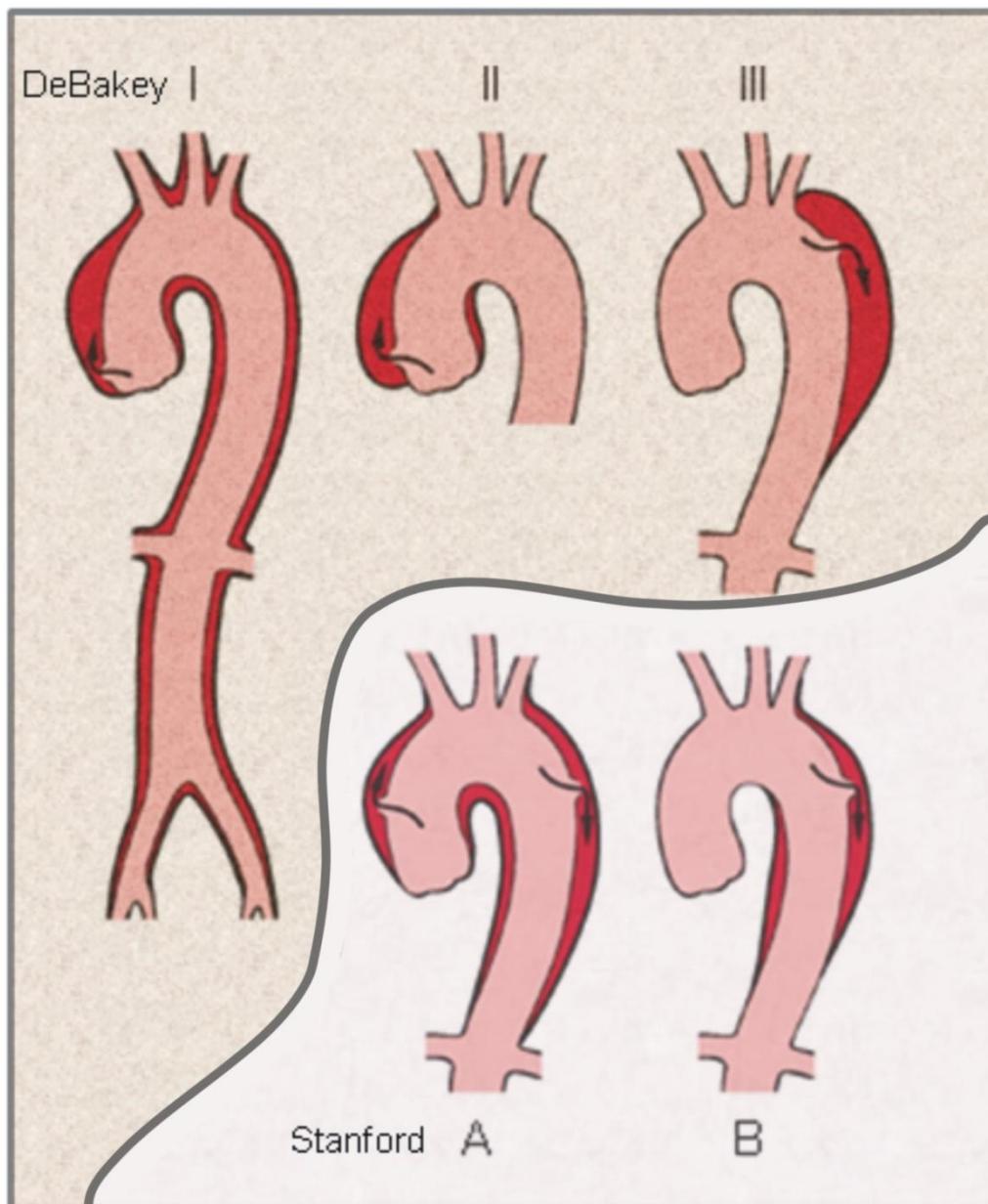


Abb. 2: Schematische Darstellung der Einteilung der akuten Dissektionen: oben nach DeBakey (Typ I-III) und unten nach Stanford Typ A und B, Graphik nach Roche Lexikon Medizin, 1999

Bei einem intramuralen Hämatom kommt es ebenfalls zu einer spontanen Einblutung in die Aortenwand, allerdings findet sich dabei kein Intimariss und es kommt auch nicht zur Bildung eines Doppellumens. Hinsichtlich der klinischen Symptomatik und des Risikoprofils zeigt sich dabei allerdings ein identisches Bild gegenüber einer Aortendissektion (43; 48).

Eine weitere Klassifikation, die von der European Society of Cardiology im Jahre 2001 übernommen wurde, hat sich in der klinischen Routine nicht durchgesetzt, soll aber der Vollständigkeit wegen erwähnt werden.

- Klasse 1 Klassische Dissektion mit „entry“
- Klasse 2 Mediaspaltung mit intramuralen Hämatom
- Klasse 3 Intimariss mit diskreter Aussackung
- Klasse 4 Aortenulcus nach Plaqueruptur
- Klasse 5 Iatrogene oder traumatische Dissektion

1.4 Zielsetzung

Verschiedene Operationstechniken werden zum klappenerhaltenden Aortenwurzlersatz angewendet. Dabei liegen primär zwei Grundformen vor, die in den letzten Jahren zum Teil abgewandelt wurden. Bei den erwähnten zwei Grundformen handelt es sich zum einen um die Technik nach Yacoub, diese wird als Remodeling-Technik bezeichnet und soll die natürliche Aortenwurzel nachbilden, indem die einzelnen Sinus durch „Dacron-Zungen“ nachgeahmt werden (52). Zum anderen handelt es sich um die Technik nach David, die auch als Reimplantations-Technik bezeichnet wird (16). Hierbei wird die skelettierte Aortenklappe in eine Rohrprothese reimplantiert.

Erasmı untersuchte in-vitro 2005 die hydrodynamischen Eigenschaften, die Klappenbewegung und das Dehnungsverhalten von Aortenprothesen nach unterschiedlichen klappenerhaltenden Operationstechniken (21). Dabei zeigten sich Unterschiede bei den verschiedenen Methoden. Je mehr die Aortenklappe in nicht-elastischem Material fixiert wurde, um so mehr veränderte sich die Dynamik. Die Elastizität der Aortenwurzel ist entscheidend für die Windkesselfunktion und damit für die Hämodynamik. Muss die Aortenwurzel ersetzt werden, so stellt dies auch ein Problem hinsichtlich von Spätschäden dar. So können beispielsweise erneute Aneurysmen im Verlauf der weiteren Aorta in den Folgejahren auftreten (19). Durch die Firma Braun (B. Braun Melsungen AG, Deutschland) wird die sogenannte Sinusprothese (Abb. 3) vermarktet. Diese wurde unter der Vorstellung entwickelt, durch eine Anpassung der Prothesenform an die anatomische Geometrie der Aortenwurzel eine Verbesserung der Eigenschaften zu erreichen.



Abb. 3: Sinusprothese

Ziel dieser Arbeit ist es, die hydrodynamischen Eigenschaften der Sinusprothese mit der nativen Aortenwurzel im Kreislaufmodell zu vergleichen.

Im Einzelnen soll sowohl in der Sinusprothese als auch in der nativen Aortenwurzelwand das Dehnungsverhalten in den verschiedenen Ebenen ermittelt werden. Ebenso sollen die Klappenbewegungen und die Unterschiede der transvalvulären Druckgradienten und der Schlussvolumina als Parameter für die Belastung der Klappe und des Ventrikels untersucht werden.

2. Material und Methoden

Vorbemerkung

Um eine bessere Vergleichbarkeit mit klinischen Messungen zu zeigen, werden alle auftretenden Druckwerte in mm Quecksilbersäule (mmHg) angegeben. Dabei entspricht 1 mmHg einem Druck von 133 Pa ($=133 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{s}^{-2}$).

2.1 Material

Alle Untersuchungen wurden an Schweineherzen durchgeführt. Diese sind auf Grund ihrer Anatomie und der Kreislaufphysiologie gut für Vergleiche mit dem menschlichen Herz geeignet (12; 51).

Zur Verwendung kamen Schweineherzen aus dem örtlichen Schlachthof (Schlachthof Todesfelde, Deutschland). Es wurden Herzen von 130 Tage alten und ca. 80 kg schweren Hausschweinen für die Untersuchung genutzt. Die Experimente erfolgten direkt nach der Schlachtung am frischen Schweineherz.

2.2 Techniken

2.2.1 Präparation der nativen Aortenwurzel

Die Präparation der nativen Aortenwurzel erfolgte bereits im Vorfeld durch die Arbeitsgruppe um Scharfschwerdt. Hierzu wurde die Aorta ascendens ca. 30 mm oberhalb des sinutubulären Übergangs abgesetzt und bis zur Klappenebene präpariert. Im Anschluss daran erfolgte eine sinusnahe Ligatur der jeweiligen Abgänge der Koronararterien mittels 2/0 Vicryl-Fäden (Ethicon, Norderstedt, Deutschland). Proximal wurde die Aortenwurzel ca. 2 cm unterhalb des chirurgischen Annulus abgesetzt. An dem verbleibenden Muskelgürtel wurde eine ca. 20 mm lange Dacronprothese (MeadoxMedicals, Inc., Oakland, NJ, USA) der Größe 26 mm angeheftet, hierfür wurde einer 4/0 Prolene-Naht, V-26 (Ethicon, Norderstedt, Deutschland) fortlaufend verwendet.

Die Fixierung des Präparates erfolgte distal durch Überstülpen der Aorta über einen Plexiglaszylinder. Dabei wurde die Aorta mit 2/0 Vicryl-Fäden (Ethicon, Norderstedt, Deutschland) verankert und zusätzlich mit einem Kabelbinder verstärkt. Proximal wurde die angeheftete Dacronprothese ebenfalls mittels 2/0

Vicryl-Fäden (Ethicon, Norderstedt, Deutschland) und anschließend mit einem Kabelbinder auf einem Sockel, bestehend aus einem Plexiglaszylinder und einem Metallring, justiert.

2.2.2 Präparation der Sinusprothese

Es fand vor dem Versuchsbeginn eine sorgfältige Prüfung auf makroskopisch sichtbare Veränderungen im Bereich des ventrikulo-aortalen Übergangs statt.

Im Anschluss daran erfolgte die Präparation der Aortenbasis, wobei ein ca. 10 mm langer Muskelgürtel unterhalb der Klappenebene belassen wurde. An diesem wurde anschließend eine ca. 20 mm lange Dacronprothese (MeadoxMedicals, Inc., Oakland, NJ, USA) der Größe 26 mm unter Verwendung einer 4/0 Prolene-Naht, V-26 (Ethicon, Norderstedt, Deutschland) fortlaufend angeheftet. Das Anbringen der Prothese diente einzig der Fixierung der Aortenklappe auf einen Metallständer des Pulsduplikators und erfolgte sogleich. Danach wurde die Aorta ascendens ca. 5 mm oberhalb des sinutubulären Übergangs entfernt, gefolgt von der Resektion der Sinus Valsalva unter Belassung eines Saumes von ca. 5 mm entlang der Segelansätze und der Kommissuren.

Hiernach wurden die Messkristalle (Sonometrics Corp., London, Ontario, Kanada) 1-3 an der Adventitia knapp unterhalb der Kommissuren angebracht. Es folgte das Einnähen der Sinusprothese (Größe 30mm; UniGraft® W Sinus, B. Braun Melsungen AG, Deutschland) zunächst durch Anheften der Prothese mittels 6 U-Nähten unter Verwendung von Klappenfäden (2/0 Seracor filzarmiert, SeragWiessner, Naila, Germany) an der Basis auf Höhe des chirurgischen Annulus. Die Kommissuren wurden ebenfalls durch Klappenfäden (2/0 Seracor filzarmiert, SeragWiessner, Naila, Germany) in der Prothese verankert. Danach wurden weitere sechs Messkristalle vorsichtig zwischen der verbliebenen Aortenwand und der Sinusprothese hindurch gefädelt, um die spätere Platzierung der Kristalle vorzubereiten. Das Einnähen der Sinus Valsalva erfolgte mit einer 4/0 Prolene-Naht, BB (Ethicon, Norderstedt, Deutschland). Die Messkristalle 4-6 wurden nun mit U-Nähten einer 4/0 Prolene-Naht, BB (Ethicon, Norderstedt, Deutschland) jeweils zentral in den Sinus und die Messkristalle 7-9 oberhalb der jeweiligen Kommissur der Prothese fixiert.

Im Weiteren wurde distal ein Plexiglaszylinder als Verbindungsstück (Adapter für den Druckabnehmer der Versuchsanordnung) mit Hilfe eines Kabelbinders angebracht. In Abb. 4 ist eine präparierte Sinusprothese gezeigt.



Abb. 4: Klappenerhaltender Aortenwurzeleratz mittels einer Sinusprothese

2.3 Versuchsaufbau und Datenerfassung

2.3.1 Versuchsaufbau

2.3.1.1 Pulsduplikator

Zur Durchführung der in-vitro Versuche wurde ein Pulsduplikator zur Linksherz-Simulation genutzt (53). Dieser wurde von der Arbeitsgruppe um Scharfschwerdt entwickelt und ahmt die Funktion des linken Herzens nach.

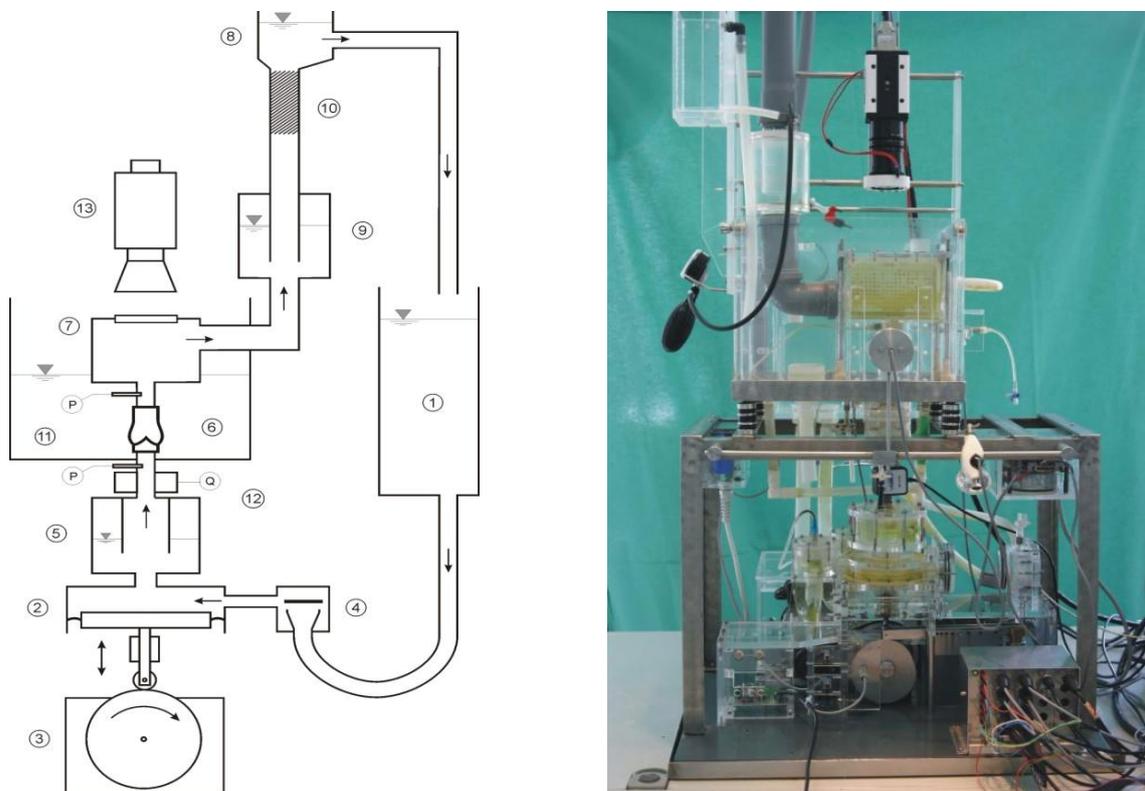


Abb. 5: links die schematische Darstellung des Pulsduplikators und die wirkliche Apparatur rechts: (1) atriale Vorlast, (2) Scheibenventil, (3) Kolbenpumpe, (4) frequenz-variabler Antrieb mit Steuerscheibe, (5) Ventrikel-Compliance, (6) Untersuchungskammer, (7) Umlenk-Kammer, (8) höhenvariable Flüssigkeitssäule (diastolischer Druck) mit Ablauf, (9) Aorten-Compliance, (10) peripherer Widerstandselement, (P) Drucksensor, (Q) Volumensensor, (13) Videokamera

In der Abb. 5 ist sowohl der Aufbau, als auch die schematische Darstellung des Pulsduplikators zu sehen. Ein offenes Reservoir (Abb.5: 1) auf Höhe der

Klappenebene mit einer höhenverstellbaren Flüssigkeitssäule stellt die atriale Vorlast dar. Dieses ist über zwei parallel angeordnete und selbststeuernde Scheibenventile (Abb.5: 2), welche die Mitralklappe simulieren und damit negative Drücke während der Diastole reduzieren bzw. vermeiden, mit einer kurvengesteuerten Kolbenpumpe (Abb.5: 3) verbunden. Diese wird durch austauschbare Steuerscheiben (Abb.5: 4) angetrieben. Mittels verschiedener Steuerscheiben können frequenzvariabel unterschiedliche Schlagvolumina ermöglicht werden. Zur Imitation der Ventrikel elastizität dient eine verstellbare Luftkammer am Pumpenausgang (Abb.5: 5) der Kolbenpumpe, hierdurch wird eine Druck- und Fluss-Oszillation in der Systole vermieden. Oberhalb der Pumpe befindet sich die Untersuchungskammer (Abb.5: 6), in der die zu begutachtende Aortenwurzel bzw. Sinusprothese justiert wird. Die Kammer ist mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt, um eine Austrocknung des biologischen Materials zu verhindern. Zur Beobachtung und Dokumentation der Klappe dient ein optisches Fenster, welches sich in der Umlenk-Kammer (Abb.5: 7) befindet. Daran schließt sich eine höhenverstellbare Flüssigkeitssäule (Abb.5: 8) an, die einen konstanten diastolischen Druck simuliert und mit einer einstellbaren Luftkammer (Abb.5: 9) gekoppelt ist, die wiederum die Aorten-Elastizität nachahmt. Um den peripheren Widerstandes zu simulieren, dient ein speziell entwickeltes Widerstandselement (Abb.5: 10), das in die Flüssigkeitssäule integriert ist.

2.3.2 Datenerfassung

Zur Analyse der Aortenwurzelgeometrie wurden die dynamischen Diameter im Bereich der Basis, der Sinus und des sinutubulären Überganges gemessen. Des Weiteren wurden der transvalvuläre Druckgradient, das Schlussvolumen und die Klappenbewegung erfasst.

2.3.2.1 Erfassung des Druckgradienten

In dem Versuchsaufbau befanden sich sowohl direkt ober- als auch unterhalb der Aortenwurzel Druckabnehmer (EnvecCeracore M, Endress + Hauser, Maulburg, Deutschland), die mit dem Flusssystem in Verbindung standen und die Druckwerte ermittelten. In der Abb. 5 sind diese mit P bezeichnet.

2.3.2.2 Erfassung des Volumenflusses

Durch einen Ultraschall-Flusssensor des Fabrikats TS-410 ultrasonicflow-meter (Transonic System Inc., Ithaca, NY, USA) erfolgte die Messung des Volumenflusses durch die Aortenklappe. Der Sensor war unterhalb der Aortenwurzel angebracht (Abb. 5: Q) und generierte 500 Daten pro Sekunde aus dem Flusssystem.

2.3.2.3 Erfassung der Klappenbewegung

Oberhalb der Umlenk-Kammer (Abb. 5: 7) wurde eine Motionscope HR-1000 Hochgeschwindigkeitskamera (Redlake Imaging Corp., Morgan Hill, Kalifornien, USA) installiert, die durch ein optisches Fenster direkt auf die Aortenwurzel ausgerichtet wurde (Abb. 5: 13) und Bilder mit einer Frequenz von 500 pro Sekunde aufzeichnete. Diese Bilder wurden anschließend digitalisiert und konnten mittels einer Bildanalyse-Software, die speziell für diese Auswertung entwickelt wurde, in Einzelbildern untersucht werden.

2.3.2.4 Erfassung der Aortenwurzelgeometrie

Mittels jeweils 3 Ultraschall-Kristallen (Ultrasonic micrometer transceiver/receiver crystals, Sonometrics Corp., London, Ontario, Kanada) wurden die Durchmesser- und Längenveränderungen auf Höhe des sinutubulären Übergangs (STJ), im Bereich der Sinus (SIN) und unterhalb der Kommissuren (COM) erfasst. Zur Veranschaulichung dient die Abb. 6.

Die Kristalle, mit einem Durchmesser von ca. 1 mm und einem Eigengewicht von 20 mg können untereinander bidirektional Distanzen mit einer Auflösung von 0,06 mm messen. Während der Untersuchung wurden die jeweiligen Abstände der Sensoren in der entsprechenden Ebene ermittelt.

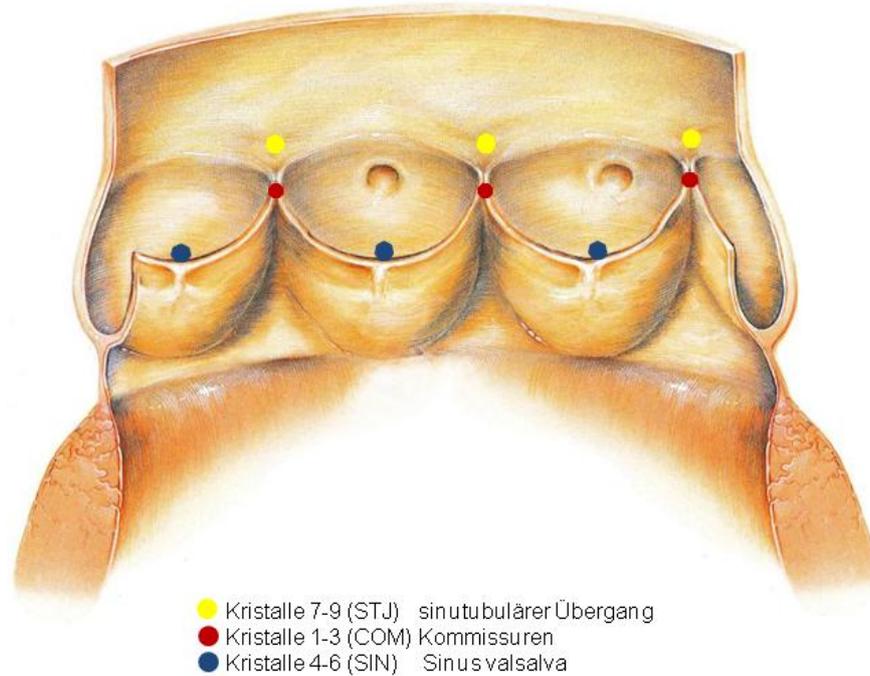


Abb. 6: Schematische Darstellung der Anordnung der Kristalle, Zeichnung nach Harlan, B.J. (29)

2.4 Datenauswertung

2.4.1 Druckgradient und Volumenfluss

Zur Aufzeichnung des mittleren Druckgradienten und des Volumenflusses wurden je Untersuchung drei Messzyklen aufgezeichnet. Dabei erfasst jeder Messzyklus 10 Herzschläge. Die Messreihen erfolgten gemäß der Richtlinie ISO 5817 (30). In Abb. 7 ist auszugsweise ein Beispiel für einen Messzyklus dargestellt. Man erkennt den aortalen und den linksventrikulären Druck während der Systole und der Diastole. Das Schlussvolumen zeigt sich als negative Fläche unter der Volumenflusskurve.

Die Berechnung des mittleren Druckgradienten erfolgte aus der Differenz der Mittelwerte zwischen dem linksventrikulären Druck und dem Aortendruck. Dafür wurde ein eigens entwickeltes Analyseprogramm verwendet.

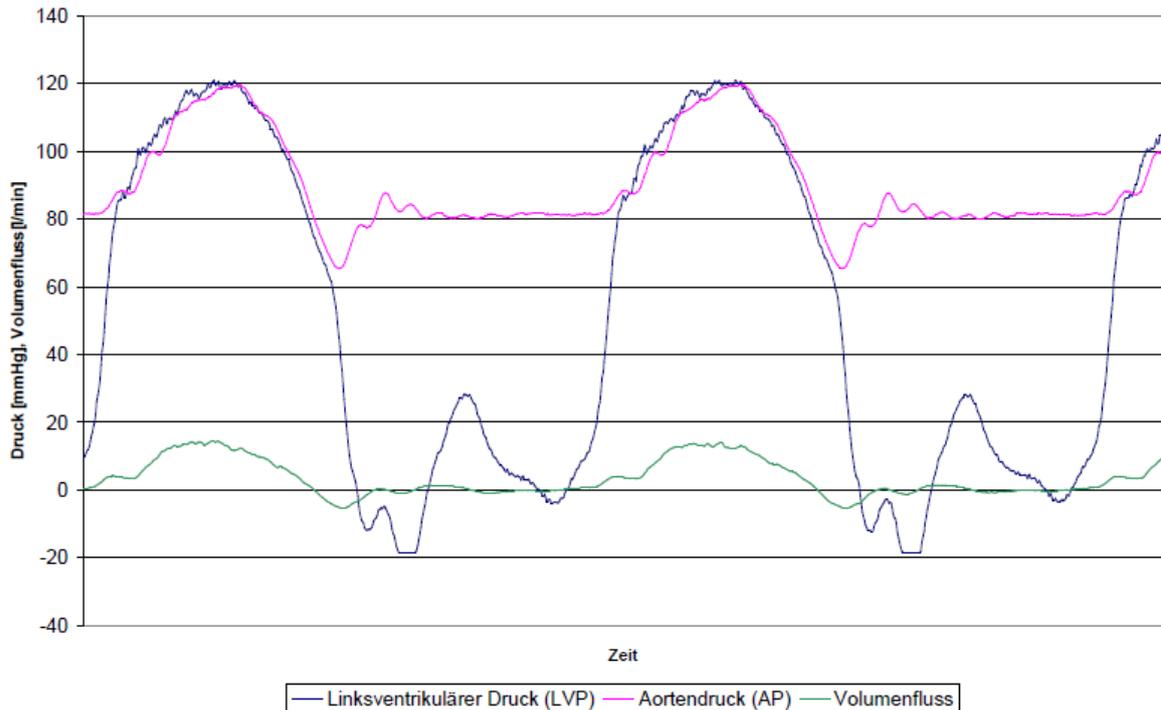


Abb. 7: Beispiel einer graphischen Darstellung des Druck- und Volumenflusses während eines Herzzyklus

2.4.2 Klappenbewegung

Zur Datenauswertung der Klappenbewegung wurden die digitalisierten Videosequenzen (Abb. 8) der Hochgeschwindigkeitskamera beurteilt. Hierfür wurden die Videosequenzen in Einzelbildern ausgewertet und das Bild mit der maximalen Faltenbildung in der Systole bestimmt. Anschließend wurde mit Hilfe eines eigens für diese Auswertung entwickelten Computerprogramms die Verformung objektiviert. Hierzu wurde das Verhältnis von Faltentiefe (BD) zur Länge des Faltenrandes (BC) als Bending Deformation Index (BDI) angegeben (21).

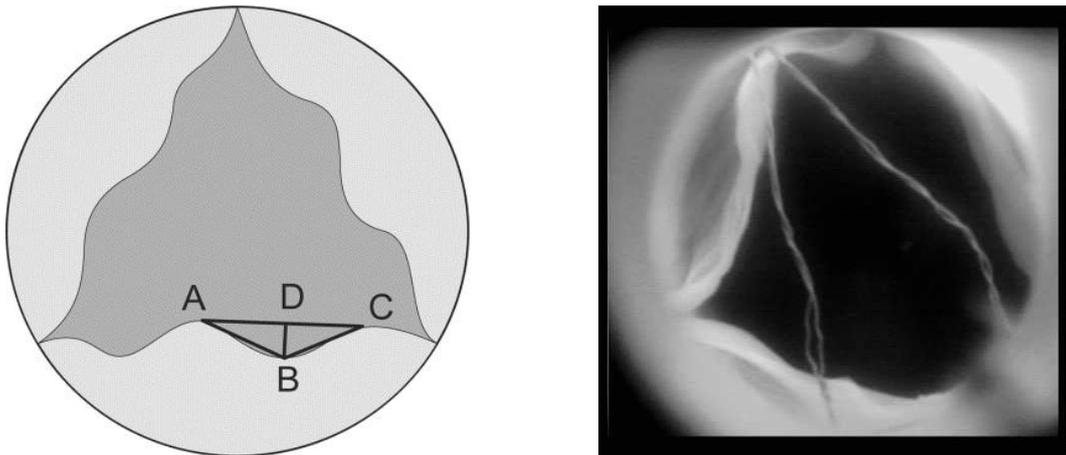


Abb. 8: Bending Deformation Index, links schematische Darstellung, rechts in-vitro-Darstellung nach Sinusprothesenersatz (Aufnahme aus der Versuchsreihe)

2.4.3 Veränderung der Aortenwurzelgeometrie

Für die Auswertung der Aortenwurzelgeometrie wurde die Veränderung der Kreisfläche berechnet. Hierfür wurden die Distanzen zwischen den jeweiligen drei Ultraschall-Kristallen einer Ebene sowohl in der maximalen Ausdehnung, der Systole, als auch in der minimalen Ausdehnung, der Diastole, bestimmt.

Da in jeder Messebene drei Kristalle positioniert wurden, konnten je Niveau jeweils drei Distanzen (a, b und c), entsprechend der drei Seiten eines Dreiecks, ermittelt werden. Durch die Formel von Heron kann die Fläche (A) des Dreiecks wie folgt berechnet werden:

$$A = \sqrt{s \cdot (s-a) \cdot (s-b) \cdot (s-c)}$$

wobei (s) die Hälfte des Dreiecksumfangs ist:

$$s = \frac{(a+b+c)}{2}$$

der Radius (r) des Umkreises berechnet sich wie folgt:

$$r = \frac{a \cdot b \cdot c}{4 \cdot A}$$

so dass:

$$r = \frac{a \cdot b \cdot c}{4 \cdot \sqrt{s \cdot (s-a) \cdot (s-b) \cdot (s-c)}}$$

mit Hilfe des Radius lässt sich die Kreisfläche (A_k) berechnen:

$$A_k = \pi \cdot r^2$$

Die Berechnung der Durchmesser erfolgte sowohl mit den systolischen als auch mit den diastolischen Werten. Es wurden jeweils drei Messzyklen aufgezeichnet und anschließend daraus die Mittelwerte gebildet.

Da durch die Ultraschallkristalle keine zuverlässigen Messergebnisse durch das Prothesenmaterial ermittelt werden konnten, wurden diese für die Untersuchung der Sinusprothese an deren Innenseite befestigt. Im Gegensatz dazu ist es bei der nativen Aortenwurzel wiederum nur möglich an der Außenseite des Materials zu messen. Daher wurden die Werte der Sinusprothese um 2 mm Aortenwandstärke im Radius korrigiert und werden im Ergebnisteil auch so angegeben.

2.5 Versuchsdurchführung

Analysiert wurden 11 native Aortenwurzeln und 7 Sinusprothesen. Die Aortenwurzel bzw. die Sinusprothese wurde in den Pulsduplikator justiert. Die Untersuchung erfolgte bei einer Herzfrequenz von 64 Schlägen pro Minute mit einem Schlagvolumen von 58 ml. Die voreingestellten Drücke betragen systolisch 125 mmHg und diastolisch 80 mmHg. Die Testflüssigkeit beinhaltete 0,9 % physiologische Kochsalzlösung. Es wurden jeweils drei Messzyklen pro zu untersuchender Prothese durchgeführt, dabei erstreckte sich ein Messzyklus über 10 Herzschläge.

2.6 Statistik

Die Daten jeweils einer chirurgischen Technik wurden als Gruppe untersucht. Dabei erfolgte die Überprüfung auf eine Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests und für die Einzelvergleiche wurde der T-Test genutzt.

In dieser Arbeit wurden alle Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, dabei gelten alle Werte von $p < 0,05$ als statistisch signifikant.

3. Ergebnisse

Vorbemerkung

Die Daten für die Gruppe der nativen Aortenwurzel wurden aus Vorversuchen übernommen. Hierbei handelt es sich um Daten, die bereits vorher durch die Gruppe um Scharfschwerdt und Mitarbeiter erfasst wurden und zur statistischen Vergleichbarkeit der erhobenen Daten dienen.

3.1 Transvalvulärer Druckgradient

In der Gruppe der Sinusprothese betrug die auswertbare Fallzahl $n = 6$ und in der Gruppe der nativen Aortenwurzel betrug die Fallzahl $n = 11$. Zur besseren Übersicht wurden alle hämodynamischen Parameter sowie der Bending Deformation Index in der Tabelle 1 dargestellt. Die aus den Messreihen erfassten Einzeldaten sind im Anhang ersichtlich.

	mittlerer Druckgradient (mmHg)	Spitzendruckgradient (mmHg)	Schlussvolumina (ml)	Bending Deformation Index (BDI)
Sinusprothese	3.8 ± 0.7	8.9 ± 1.1	-2.8 ± 1.1	0.57 ± 0.13
native Aortenwurzel	3.3 ± 0.9	9.3 ± 2.5	-5.3 ± 1.0	0.17 ± 0.01
p =	0.05	0.05	0.0003	0.0001

Tabelle 1: Hämodynamische Parameter und Bending Deformation Index

Der mittlere Druckgradient der nativen Aortenwurzel betrug 3.3 ± 0.9 mmHg und der der Sinusprothese 3.8 ± 0.7 mmHg. Hier bestand kein signifikanter Unterschied. Ebenso zeigte sich statistisch bei den Werten des Spitzendruckgradienten der nativen Aortenwurzel mit 9.3 ± 2.5 mmHg und der Sinusprothese mit 8.9 ± 1.1 mmHg kein signifikanter Unterschied. Ein graphischer Vergleich der Druckgradienten ist im Diagramm 1 dargestellt.

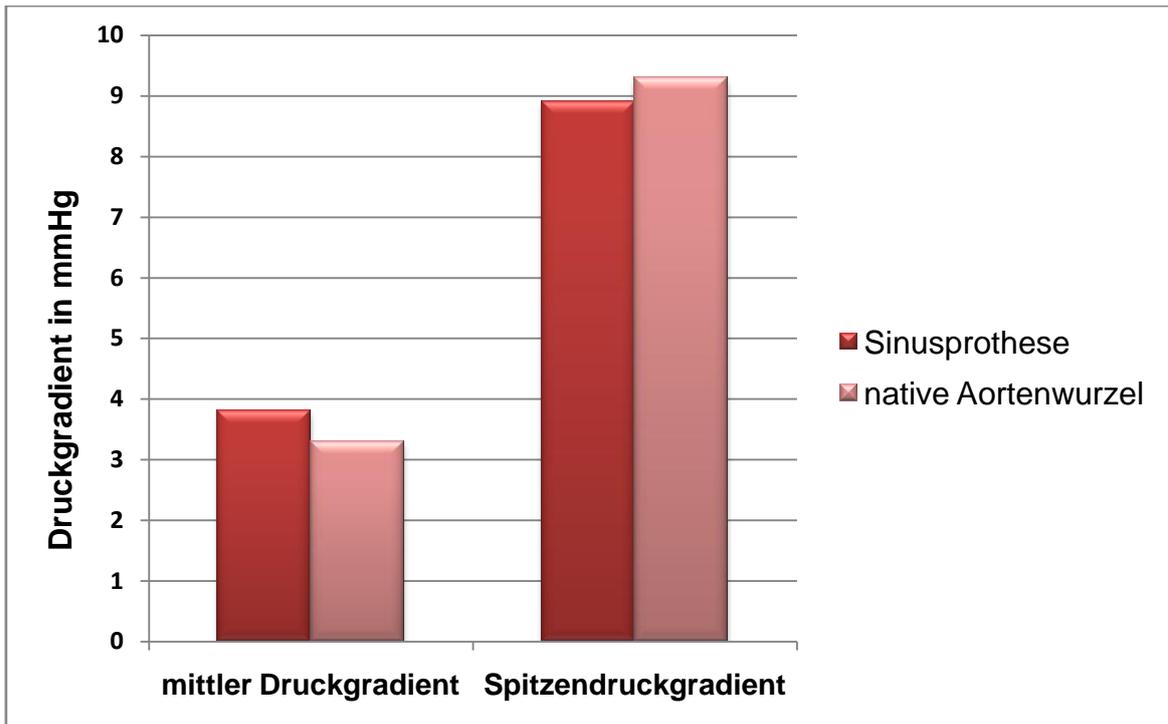


Diagramm 1: Druckgradient über der Aortenklappe

3.2 Schlussvolumen

Die auswertbaren Fallzahlen betragen für die Gruppe der Sinusprothese $n = 7$ und für die Gruppe der nativen Aortenwurzel $n = 11$. Die native Aortenwurzel wies ein Schlussvolumen von -5.3 ± 1.0 ml auf. Bei der Sinusprothese betrug das Schlussvolumen -2.8 ± 1.1 ml. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0.0003$). Die erfassten Einzeldaten aus den Messreihen sind im Anhang einzusehen.

3.3 Aortenwurzelgeometrie: Veränderung der Kreisfläche

Als Maß für die Dehnbarkeit der Aortenwurzel wird die Veränderung der Kreisfläche der verschiedenen Wurzelebenen von der Diastole zur Systole angegeben. Die erfassten Daten der unterschiedlichen Distanzen der einzelnen Klappenebenen (sinutubulärer Übergang (STJ), Kommissuren (COM) und Sinus Valsalva (SIN)) in der Diastole und in der Systole werden in mm angegeben. Die Differenz zwischen der Systole und der Diastole werden in % angegeben. Die auswertbaren Fallzahlen betragen für die Gruppe der Sinusprothese $n = 7$ und für die Gruppe der nativen Aortenwurzel $n = 11$. Die aus den Messreihen erfassten Einzeldaten sind im Anhang ersichtlich.

	Sinusprothese			native Aortenwurzel		
	Systole (mm)	Diastole (mm)	Δ (%)	Systole (mm)	Diastole (mm)	Δ (%)
sinutubulärer Übergang (STJ)	27.9 ± 2.7	26.9 ± 2.5	3.7 ± 1.5	30.4 ± 3.2	27.0 ± 2.5	12.5 ± 3.3
Kommissuren (COM)	28.1 ± 2.3	27.5 ± 2.2	1.9 ± 1.3	34.1 ± 2.9	28.6 ± 2.4	19,1 ± 2.8
Sinus Valsalva (SIN)	34.6 ± 2.8	33.7 ± 2.7	2.8 ± 1.1	39.6 ± 4.6	36.4 ± 4.1	8.6 ± 1.9

Tabelle 2: Diameter der Sinusprothese und der nativen Aortenwurzel

Auf dem Niveau des sinutubulären Überganges zeigte die Gruppe der nativen Aortenwurzel einen systolischen Wert von 30.4 ± 3.2 mm und einen diastolischen Wert von 27.0 ± 2.5 mm, das entspricht einer Differenz von 12.5 ± 3.3 %. Die Gruppe der Sinusprothese wies einen systolischen Wert von 27.9 ± 2.7 mm und einen diastolischen Wert von 26.9 ± 2.5 mm auf, das entspricht einer Differenz von 3.7 ± 1.5 %.

Auf der Ebene der Kommissuren wurde für die Gruppe der nativen Aortenwurzel ein systolischer Wert von 34.1 ± 2.9 mm und ein diastolischer Wert von 28.6 ± 2.4 mm ermittelt, das entspricht einer Differenz von 19.1 ± 2.8 %. In der Gruppe der Sinusprothese wurde ein systolischer Wert von 28.1 ± 2.3 mm und ein diastolischer Wert von 27.5 ± 2.2 mm erfasst, das entspricht einer Differenz von 1.9 ± 1.1 %.

Auf Höhe der Sinus Valsalva wurden für die Gruppe der nativen Aortenwurzel folgende Werte aufgezeichnet, systolisch 39.6 ± 4.6 mm und diastolisch 36.4 ± 4.1 mm, das entspricht einer Differenz von 8.6 ± 1.9 %. Für die Gruppe der Sinusprothese wurden systolisch 34.6 ± 2.8 mm und diastolisch 33.7 ± 2.7 mm ermittelt, dies entspricht einer Differenz von 2.8 ± 1.1 %.

Es zeigte sich in allen untersuchten Ebenen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0.001$) zwischen der nativen Aortenwurzel und der Sinusprothese.

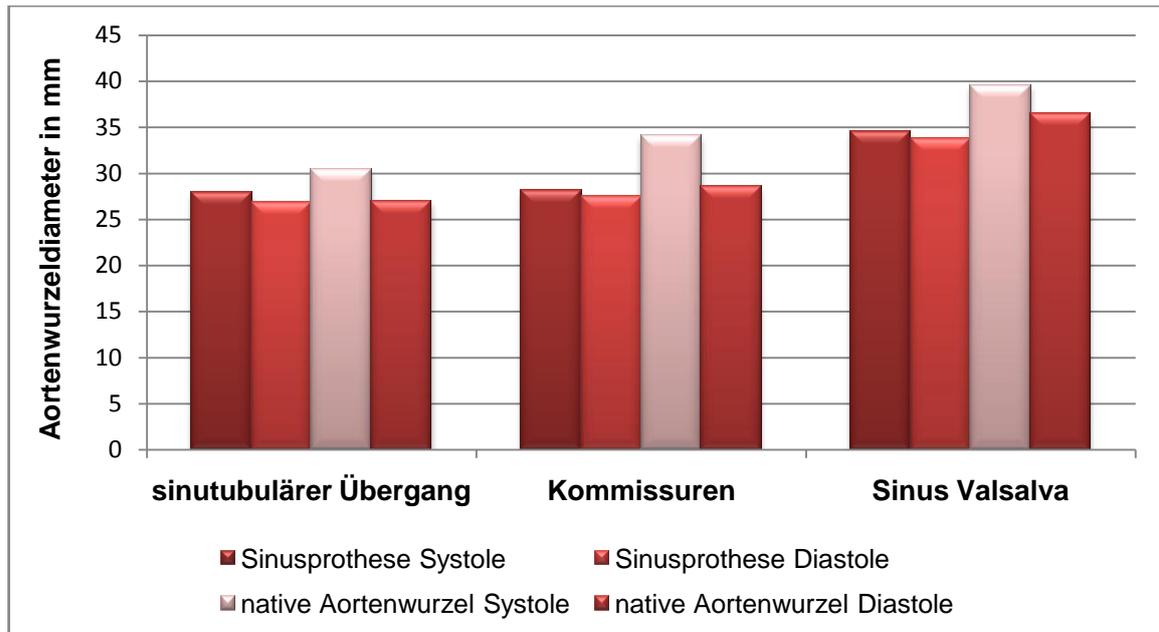


Diagramm 2: Graphische Darstellung der Aortenwurzelradien

3.4 Bending Deformation Index (BDI)

Die auswertbaren Fallzahlen betragen für die Gruppe der Sinusprothese $n = 7$ und für die Gruppe der nativen Aortenwurzel $n = 11$. Da der Bending Deformation Index die Verformung des freien Klappenrandes des Aortenklappensegels während der Systole abbildet, handelt es sich um einen dimensionslosen Wert und wird daher ohne eine Einheit angegeben.

Für die native Aortenwurzel wurde ein BDI von 0.17 ± 0.01 erfasst. Bei der Sinusprothese betrug der BDI 0.57 ± 0.13 . Damit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0.001$). Dies ist im Diagramm 3 graphisch dargestellt. Die erfassten Einzeldaten aus den Messreihen sind im Anhang einzusehen.

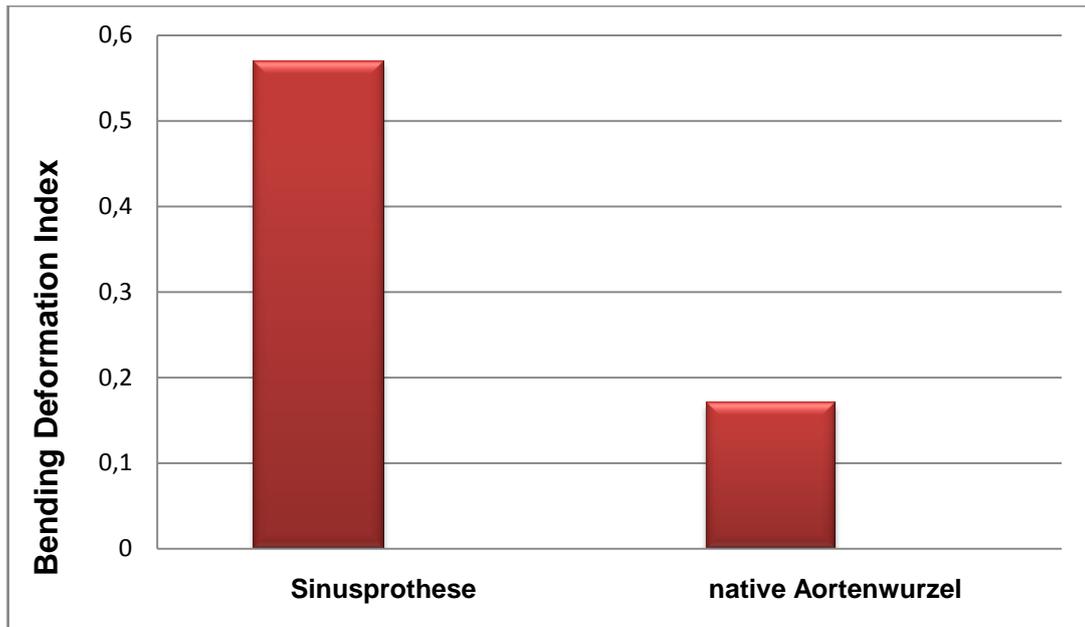


Diagramm 3: Graphische Darstellung des Bending Deformation Index

3.5 Auswertung der Videosequenzen

Für die qualitative Analyse der Deformation der Klappensegel wurden die digitalisierten Videosequenzen herangezogen. Im Folgenden sollen beispielhaft einige Sequenzen zur Veranschaulichung gezeigt werden. In Abb. 9 ist jeweils eine Videosequenz der Sinusprothese während der Diastole und der Systole zu sehen. Im linken Bild ist der komplette Klappenschluss während der Diastole gezeigt, rechts die geöffnete Klappe während der Systole. Im Vergleich dazu ist in der Abb. 10 die native Aortenklappe ebenfalls während der Systole und der Diastole dargestellt. Stellt man die beiden Sequenzen der Systole gegenüber, erkennt man eine etwas stärkere Deformation der Segelränder nach klappenerhaltenden Aortenwurzelerersatz mit einer Sinusprothese.

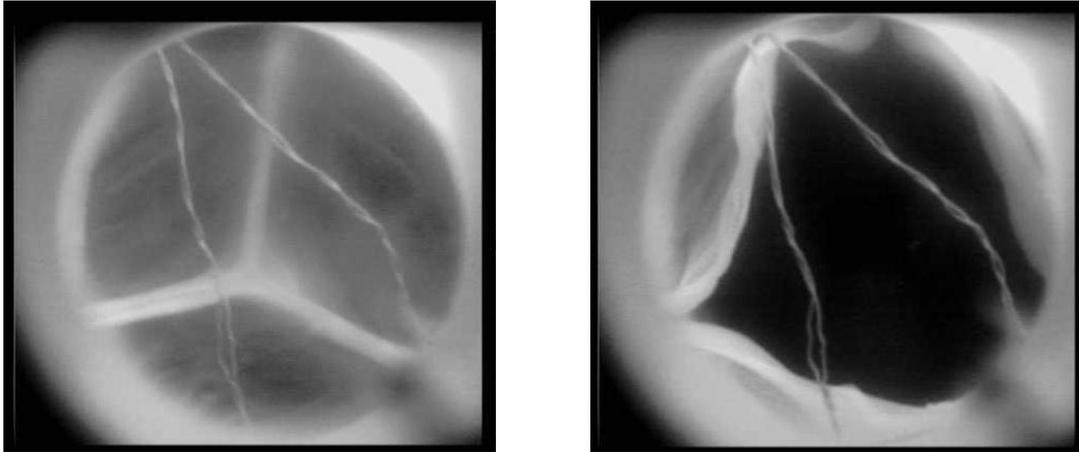


Abb. 9: Videosequenzen der Sinusprothese, links während der Diastole und rechts während der Systole

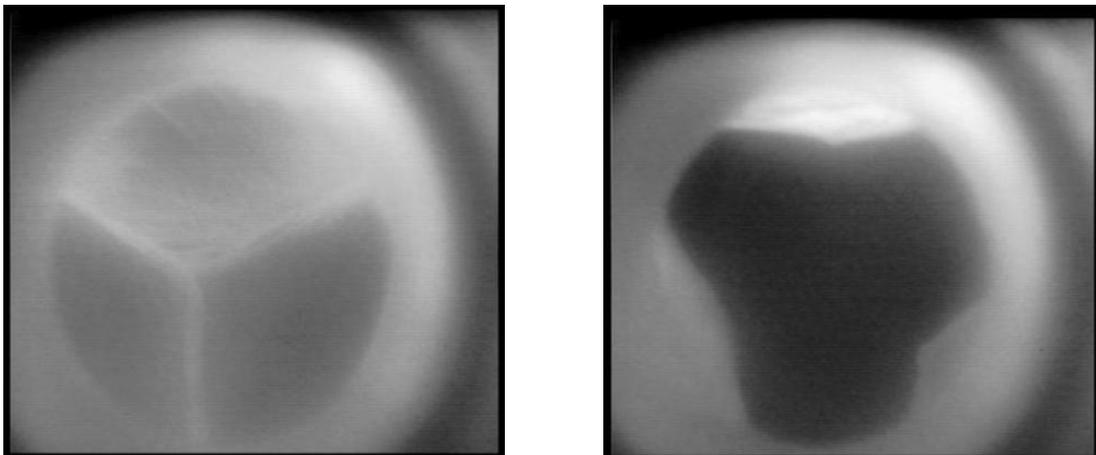


Abb. 10: Videosequenzen der nativen Aortenklappe, links während der Diastole und rechts während der Systole

In früheren Untersuchungen mit dem gleichen Versuchsaufbau konnte gezeigt werden, dass die Deformation dennoch deutlich geringer ausfällt als nach einem Aortenwurzelersatz durch die Reimplantation-Technik (21). Zur Demonstration der Deformation sind in Abb. 11 exemplarisch zwei Videosequenzen aus der Arbeit von Erasmi und Mitarbeitern gezeigt (21). Des Weiteren ist in der rechten Sequenz der Abb. 11 der Kontakt des freien Segelrandes mit der Prothese (mit Pfeil gekennzeichnet) auffällig. Dies konnte bei der Auswertung der Videosequenzen der Sinusprothese nicht nachgewiesen werden.

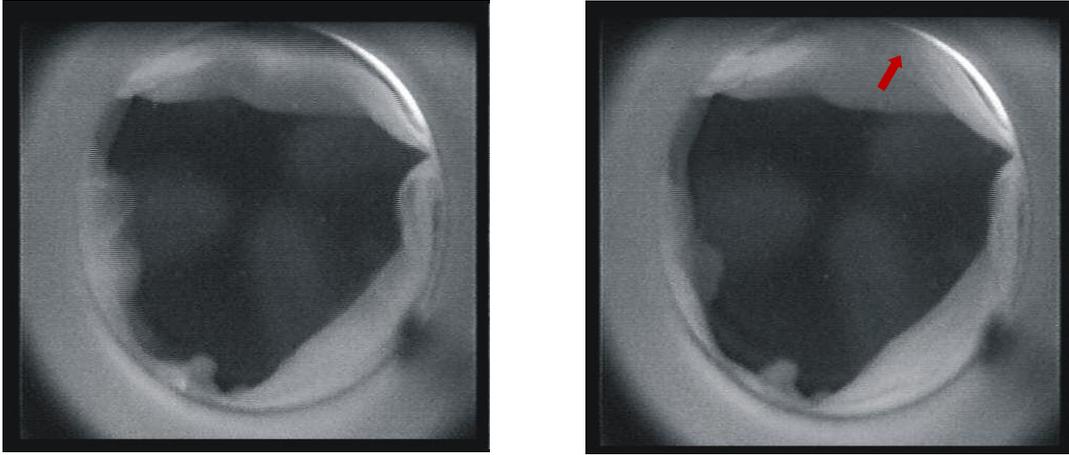


Abb. 11: Videosequenzen nach Aortenwurzelersatz durch die sog. Reimplantations-Technik, links und rechts während der Systole

4. Diskussion

Betrachtet man die Entwicklung der chirurgischen Therapie eines chronischen Aorta ascendens- bzw. eines Aortenwurzels- Aneurysmas oder einer akuten Typ A-Dissektion in den letzten Jahrzehnten, so sind sicherlich das sogenannte Replacement, die Reimplantations-Technik und das Remodeling als Meilensteine zu betrachten.

In den sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts publizierte Bentall eine Methode, die als Replacement bezeichnet wird. Hierbei handelt es sich um den kombinierten Ersatz der Aorta ascendens sowie der Aortenklappe (5). Nicht ganz zwanzig Jahre später beschreiben Fagan und Yacoub auf einer internationalen chirurgischen Konferenz eine klappenerhaltende Operationstechnik, die Remodeling-Technik genannt wird (22; 52). Hierbei werden die Aorta ascendens und die dilatierte Aortenwand durch eine Dacronprothese ersetzt. Voraussetzung für dieses Verfahren ist eine intakte bzw. rekonstruierbare Aortenklappe. Wiederum 10 Jahre später wurde durch David ein als Reimplantations-Technik bezeichnetes Verfahren vorgestellt (16). Dabei wird die native Aortenwurzels entfernt und eine Dacronprothese über die zuvor skelettierte Aortenklappe gestülpt. Bei allen bisher genannten Verfahren werden die Koronararterien reimplantiert.

Um für den erkrankten Patienten eine möglichst optimale operative Therapie auszuwählen, muss im Einzelnen das „Für und Wider“ des jeweiligen Verfahrens diskutiert werden. Das von Bentall 1968 beschriebene Verfahren, indem ein kombinierter Ersatz der Aorta ascendens sowie der Aortenklappe durchgeführt wird, weist bis heute ausgezeichnete Langzeitergebnisse auf (26). Allerdings muss auf Grund der Thrombogenität der verwendeten Kunststoffprothese eine lebenslange antikoagulative Therapie durchgeführt werden, die ein Risiko von Blutungskomplikationen bzw. von verbleibenden Thrombembolien von bis zu 4 % pro Patientenjahr aufweist (1). Alternativ können biologische Klappenprothesen verwendet werden. Hierbei besteht aber vor allem bei jüngeren Patienten auf Grund der Veränderungen der Klappenprothesen ein höheres Risiko für einen erneuten Aortenklappenersatz. So beträgt der mittlere Zeitabstand bis zur Reoperation bei Patienten mit einem Implantationsalter kleiner 40 Jahren 7,7

Jahre, während bei einem Implantationsalter von 40 bis 60 Jahren von einem mittleren Intervall von 12,9 Jahren auszugehen ist (8). In einer Arbeit von 2011 verglich van Geldorp das Outcome nach einem biologischen bzw. mechanischen Aortenklappenersatz. Demnach entspricht, bezogen auf einen 60-jährigen Patienten, das lebenslange Risiko einer Blutungskomplikation nach mechanischem Aortenklappenersatz 41% und das Reoperationsrisiko 3 %. Im Vergleich hierzu bestehen für den gleichen Patienten nach einem biologischen Aortenklappenersatz ein lebenslanges Blutungsrisiko von 12 % und ein Reoperationsrisiko von 25 % (63).

Somit ist es nicht verwunderlich, dass sich in den folgenden Jahrzehnten eine Weiterentwicklung zu den klappenerhaltenden Operationsverfahren vollzog. Allerdings ist auch die von Yacoub beschriebene Remodeling-Technik durch die Gefahr eines erneuten Auftretens einer Aortenklappeninsuffizienz auf Grund einer Annulusdilatation limitiert (4; 6; 35). Hanke et al. zeigten 2009 in ihrer Arbeit eine geschätzte Zunahme der Aortenklappenregurgitation nach 10 Jahren um einen Insuffizienz-Grad nach zuvor erfolgter klappenerhaltender Aortenwurzelrekonstruktion nach Yacoub (28).

Eine Stabilisierung des Aortenannulus wird mit der Reimplantations-Technik, die David 1992 vorstellte, erzielt. Daher eignet sich diese Technik besonders bei einem großen Aortenklappenannulus. Hierbei beträgt die geschätzte Zunahme der Aortenregurgitation nach 10 Jahren 0,4 Grad (28). Allerdings besteht bei diesem Verfahren eine veränderte Aortenwurzelgeometrie, so dass es hierbei zu einer Umgestaltung der Segel, im Sinne einer hyalinen oder myxoiden Degeneration, kommen kann (24; 32).

Erasmi und Mitarbeiter verglichen in einem in-vitro Kreislaufmodell 2005 die hydrodynamischen Eigenschaften sowohl der Remodeling- als auch der Reimplantations-Technik. Hierbei konnte demonstriert werden, dass keine der klappenerhaltenden Operationsverfahren die komplexen und ausgeklügelten Interaktionen der nativen Aortenwurzel widerspiegelt. Es zeigte sich, dass die Remodeling-Technik den dynamischen Eigenschaften der nativen Aortenwurzel am nächsten kommt und dass eine erhöhte Beeinträchtigung der Dynamik durch Fixierung des Klappenskelettes im nicht elastischen Gewebe erfolgt (21).

Betrachtet man den komplexen Aufbau der Aortenwurzel mit der darin eingebetteten Aortenklappe, sowie mit der für den Kreislauf wichtigen Windkesselfunktion, wird klar, warum die Bemühungen zur Weiterentwicklung und Optimierung der Operationstechniken so wichtig sind. Der Versuch, aus den bekannten Verfahren die entsprechenden Vorzüge zu kombinieren, erstaunt daher nicht. Die hier untersuchte Sinusprothese vereinigt eine Stabilisierung des Aortenklappenannulus und ahmt die anatomische Struktur der Sinus valsalva nach.

In den Ergebnissen zeigt sich zwischen der nativen Aortenklappe und der Sinusprothese kein signifikanter Unterschied des mittleren (3.3 ± 0.9 mmHg und 3.8 ± 0.7 mmHg) als auch des Spitzendruckgradienten (9.3 ± 2.5 mmHg und 8.9 ± 1.1 mmHg) über der Aortenklappe. Von einer leichtgradigen Aortenklappenstenose spricht man ab dem Vorliegen eines mittleren Druckgradienten von 20 mmHg (27). In einer frühen vergleichbaren Arbeit von Erasmi und Mitarbeitern wurde für die Reimplantations-Technik ein mittlerer Druckgradient von 8.4 ± 1.8 mmHg ermittelt (21). Dieser liegt ebenfalls deutlich unter der Grenze einer leichtgradigen Aortenklappenstenose. Dennoch fällt im Vergleich zur Sinusprothese ein erhöhter mittlerer Druckgradient auf, der klinisch wahrscheinlich keine Relevanz hat.

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei den Schlussvolumina. Dabei wies die native Aortenwurzel ein mittleres Schlussvolumen von -5.3 ± 1.0 ml auf, während bei der Sinusprothese das mittlere Schlussvolumen -2.8 ± 1.1 ml betrug. Mögliche Ursachen hierfür sind eine veränderte Aortenwurzelgeometrie oder ein wie in der Literatur bereits für die Reimplantations-Technik beschriebener schneller Klappenschluss (36). Eine Untersuchung der Klappenschlusszeiten wurde in dieser Arbeit nicht durchgeführt. Wäre aber ein schneller Schluss der Aortenklappe hierfür ursächlich so sind eventuell günstigere Ergebnisse betreffend einer postoperativ auftretenden Aortklappeninsuffizienz zu erwarten.

Es trat bei keiner Sinusprothese ein Leckvolumen auf. Damit konnte bei allen Prothesen eine kompetente Klappe ohne eine Aortenklappenregurgitation wiederhergestellt werden.

Die Messreihen der Aortenwurzelgeometrie hingegen belegten in allen untersuchten Ebenen signifikante Unterschiede. So betrug der prozentuale Unterschied in der Veränderung der Kreisfläche auf der Ebene des sinutubulären

Überganges der Sinusprothese 3.7 ± 1.5 % und bei der nativen Aortenwurzel 12.5 ± 3.3 %. Auf Höhe der Kommissuren wurde sogar ein noch größerer Unterschied ermittelt (Sinusprothese 1.9 ± 1.3 %, native Aortenwurzel 19.1 ± 2.8 %). Im Bereich der Sinus valsalva zeigte sich eine prozentuale Differenz von 2.8 ± 1.1 % der Sinusprothese und 8.6 ± 1.9 % der nativen Aortenwurzel. Betrachtet man den Aufbau der Sinusprothese, diese ist aus einem Polyester gewebt und besitzt damit nur bedingt elastische Eigenschaften (3). So überrascht es nicht, dass die prozentuale Veränderung der Kreisfläche nur in einem geringen Maße möglich ist. Die Wand der nativen Aortenwurzel hingegen enthält in der Tunica media einen hohen Anteil an elastischen Fasern. Durch diese elastischen Fasern ist es erst möglich, während der Systole einen großen Anteil des Schlagvolumens kurzfristig zu speichern, um diesen während der Diastole wieder abzugeben und damit die Windkesselfunktion zu ermöglichen (23; 46). Aus den ermittelten Daten ergibt sich, dass die Sinusprothese, trotz ihrer Geometrie, nicht entscheidend zur Windkesselfunktion beiträgt und auf Grund ihres Materials auch nicht beitragen kann. Auch hier wieder der Vergleich zu früheren Daten um die Arbeitsgruppe von Erasmi (21). Hier zeigten sich in der Gruppe der Reimplantations-Technik ähnliche Werte wie bei der Sinusprothese (Veränderung der Kreisfläche des STJ: 5.1 ± 1.2 %, Veränderung der Kreisfläche der COM: 6.0 ± 1.6 %, Veränderung der Kreisfläche der SIN: 2.1 ± 1.3 %). In der Remodeling-Gruppe wurden höhere prozentuale Veränderungen der Kreisfläche gemessen (STJ: 13.0 ± 7.9 %, COM 17.0 ± 5.0 %, SIN 3.4 ± 1.7 %). In dieser Untersuchung zeigten sich signifikante Unterschiede auf allen Ebenen in allen Gruppen im Vergleich zur nativen Aortenklappe. Das bedeutet, dass keines der klappenerhaltenden Operationsverfahren an die Elastizität der nativen Aortenwurzel heranreicht. Allerdings sind hinsichtlich der Beweglichkeit und damit der Elastizität dennoch Unterschiede in den einzelnen Verfahren erkennbar. So zeigt sich, dass es zwischen der Sinusprothese und der Reimplantations-Technik wahrscheinlich nur geringe Unterschiede gibt, während sich bei der Remodeling-Technik eine höhere Beweglichkeit erkennen lässt. Dies verwundert nicht, wenn man sich die Operationstechnik des Remodelings betrachtet. Hierbei werden die Sinus Valsalva durch „Dacron-Zungen“ ersetzt und es wird sowohl proximal der Segelansätze der nativen Aortenklappe als auch im Bereich der Kommissuren ein kleiner Saum der

Aortenwand von ca. 5 mm belassen. Das scheint auszureichen um eine höhere Beweglichkeit zu erzielen, dessen geringe Elastizität reicht allerdings ebenfalls zum Erhalt der Windkesselfunktion nicht aus.

Der Bending Deformation Index spiegelt die Bewegung des freien Klappenrandes während der Systole wieder und gibt Aufschluss über die Deformation der Segel. Bei der nativen Aortenwurzel wurde ein BDI von 0.17 ± 0.01 ermittelt, während bei der Sinusprothese ein BDI von 0.57 ± 0.13 erfasst wurde. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Erasmi und Mitarbeiter stellten ähnliche Werte fest. Für die native Aortenklappe wurde ein Index von 0.16 ± 0.01 , für die Remodeling-Technik 0.42 ± 0.02 und für die Reimplantations-Technik 0.75 ± 0.07 ermittelt (21). Hieraus ist erkennbar, dass mit zunehmender Fixierung der Aortenklappe im Prothesenmaterial die Deformation der Segelränder zunimmt. Robicsek verglich in einem ähnlichen Modell das Segelverhalten in nativen Aortenwurzeln mit dem Segelverhalten in versteiften Aortenwurzeln (49). Er beschrieb ebenfalls einen deutlichen Unterschied in der Bewegung der freien Klappensegelränder. So waren die Ränder in der Gruppe der nicht fixierten Aortenwurzel scharf abgrenzbar und ohne Faltenbildung, während unter Fixierung der Aortenwand die Segelränder unscharf begrenzt waren und eine starke Faltenbildung aufwiesen. Die Ursache hierfür sah Robicsek in der fehlenden Elastizität der Aortenwand und damit der fehlenden Compliance der Sinus, was wiederum möglicherweise ein Grund für eine verstärkte Degeneration der Aortenklappensegel ist (49). Ebenfalls als Ursache einer Klappendegeneration machte Sripathi eine höhere Belastung der Segel durch eine unsymmetrische Klappenöffnung bei verstärkter Faltenbildung aus (58). Vergleicht man die Daten dieser Arbeit mit den bereits bekannten Daten von Erasmi und seinen Mitarbeitern, so wird erkennbar, dass nach Sinusprothesenersatz eine höhere Deformation während der Systole im Bereich der Segelränder nachweisbar ist als bei der nativen Aortenwurzel. Im Vergleich zur Remodeling- und Reimplantations-Technik zeigt sich die Sinusprothese dazwischen. Als Grund hierfür ist sicherlich die Fixierung der Kommissuren im Prothesenmaterial anzusehen. So sind, wie bereits beschrieben, bei der Remodeling-Technik die Kommissuren frei und nicht komplett in der Prothese fixiert. Dies führt zu einer höheren Beweglichkeit der Aortenwurzel, wodurch sich die Aortenklappensegel ebenmäßiger öffnen können.

Bei der Reimplantations-Technik hingegen werden die Kommissuren in der Gefäßprothese regelrecht fixiert und den Segeln der Aortenklappe fehlt damit jedmögliche Ausbreitungsfähigkeit, weswegen es zu einer vermehrten Faltenbildung kommt. Nach Sinusprothesenersatz werden die Kommissuren ebenfalls in der Prothese starr fixiert. Allerdings ist auf Grund der an der nativen Aortenklappe angepassten Form eine höhere Beweglichkeit der Segelränder möglich, die wiederum dadurch eine geringere Deformation aufweisen. Da in-vivo der Aortenwurzelsatz mittels der Sinusprothese erst seit dem Jahr 2009 durchgeführt wird, sind derzeit noch keine Aussagen über eine eventuell mögliche Degeneration der Klappensegel möglich. Allerdings wurden 2013 durch Schmidtke und Mitarbeiter die ersten Zahlen nach Sinusprothesenersatz bei 23 Patienten berichtet (54). In der echokardiographischen Nachuntersuchung zeigte sich eine physiologische Geometrie, die mittleren Wurzeldiameter zeigten sich im Normalbereich und bei keinem Patienten wurde eine Berührung der freien Segelränder mit der Prothesenwand nachgewiesen. Darin besteht ein großer Unterschied zur Reimplantations-Technik. Sowohl Erasmi als auch Leyh dokumentieren in ihren Arbeiten einen Klappenkontakt mit der Aortenwand bei der Reimplatations-Technik (21; 36). Gallo berichtete von einem Patienten, der 14 Monate nach durchgeführten Aortenwurzelsatz mittels Reimplantations-Technik auf Grund einer erneuten Aortenklappenregurgitation reoperiert werden musste (24). In der histologischen Untersuchung zeigte sich eine hyaline und myxoide Degeneration der Klappensegel. Auch Kamohara beschrieb einen Fall einer frühzeitigen Klappendegeneration nach zuvor erfolgtem Aortenwurzelsatz in der Reimplantations-Technik (32). Hier zeigte sich histologisch ebenfalls eine hyaline und myxoide Degeneration der Segel mit entsprechender Segelverdickung und Retraktion. Hierin ist sicherlich ein Vorteil der Sinusprothese gegenüber der Reimplatations-Technik zu sehen.

Da es sich bei der Untersuchung um eine in-vitro Studie handelt, ist die Aussage der Arbeit in einigen Punkten eingeschränkt. So besteht eine Limitation in der Fixierung sowohl der nativen Aortenwurzel als auch der Sinusprothese unterhalb der Klappenebene im Pulsduplikator. Hierdurch wird ein eventueller Einfluss der Hämodynamik durch das natürliche Zusammenspiel der Herzmuskelkontraktion

mit der Aortenklappe vernachlässigt. Allerdings ergibt sich daraus auch wiederum der Vorteil, dass rein die Aortenwurzelparameter und die Aortenklappenfunktion untersucht wurden.

Des Weiteren wurde als Versuchslösung eine Kochsalzlösung anstelle von Blut verwendet. Dies war notwendig, damit eine Auswertung der Klappenbewegung durch die Hochgeschwindigkeitskammer möglich ist. Eine Veränderung des transvalvulären Druckgradienten und eine eventuelle Veränderung der Klappenbewegung auf Grund der unterschiedlichen Viskosität sind daher möglich. Da aber alle zu untersuchenden Modelle den gleichen Einschränkungen ausgesetzt waren, bleibt eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erhalten.

Als weitere Limitation sind die relativ kurzen Messzyklen anzusehen. Diese reichen zwar aus, um die Hämodynamik zu messen und zu vergleichen. Allerdings ergeben sich daraus keine Hinweise auf Langzeitergebnisse. In den vergangenen 5 Jahren wurden bereits mehr als 50 dieser Sinusprothesen im Rahmen einer Aortenwurzelrekonstruktion implantiert. Erste Nachuntersuchungen weisen gute Ergebnisse auf (54).

5. Zusammenfassung

Entsteht eine Aortenklappeninsuffizienz im Rahmen einer Aortenwurzelerkrankung so finden sich in den meisten Fällen intakte Aortenklappensegel. Somit ist das vordringliche Ziel der Therapie der erkrankten Aortenwurzel mögliche Risiken, die durch einen Klappenersatz bestehen würden, zu vermeiden und die dynamischen Eigenschaften der Aortenwurzel zu erhalten. Dies wird durch die operativen klappenerhaltenden Wurzelrekonstruktionen möglich.

In den letzten Jahrzehnten waren die Remodeling- und die Reimplantations-Technik, die zum Teil modifiziert wurden, die gängigen Operationsverfahren. Keines der beiden Verfahren kann die native Aortenwurzel in ihrer Komplexität nachahmen.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Sinusprothese, die eine Weiterentwicklung der Rohrprothese der Reimplantations-Technik darstellt, mit der nativen Aortenwurzel verglichen werden. Für die Untersuchung wurde ein etabliertes in-vitro Verfahren, der Pulsduplikator, gewählt. Dabei wurden der transvalvuläre Druckgradient, die Schlussvolumina sowie die Dehnbarkeit der Aortenwurzel in verschiedenen Ebenen und die dynamische Verformung des freien Klappenrandes während der Herzaktion bestimmt.

Hinsichtlich der mittleren und der Spitzendruckgradienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Deutliche Unterschiede wiesen die ermittelten Werte der Veränderung der Kreisfläche auf. Hier zeigten sich sowohl auf der Ebene des sinutubulären Übergangs, der Kommissuren, als auch auf der Ebene der Sinus valsalva signifikante Unterschiede gegenüber der nativen Aortenwurzel. Damit zeigt sich, dass die Sinusprothese nicht den physiologischen Vorgaben der nativen Aortenwurzel entspricht. Obendrein weist die Sinusprothese auch eine stärkere Verformung der Klappensegelränder auf. Allerdings konnte bei der Durchschau der Videosequenzen keine Berührung des freien Segelrandes mit der Prothesenwand festgestellt werden. Bei den Schlussvolumina hingegen wies die Sinusprothese niedrigere Werte als die native Aortenwurzel auf. Außerdem konnte bei keiner der zu untersuchenden Sinusprothese ein Leckvolumen und damit eine Aortenklappeninsuffizienz nachgewiesen werden.

Die Sinusprothese kann zwar das von der Natur vorgegebene komplexe Zusammenspiel der Aortenwurzel im Bezug auf die Windkesselfunktion nicht imitieren. Allerdings legen die Ergebnisse nahe, dass diese neu entwickelte Sinusprothese den hämodynamischen Parametern der nativen Aortenwurzel nahezu gleichkommt. Daher ist es wichtig, dass die erfolgreichen Daten, die in-vitro erhoben wurden, nun in klinischen Untersuchungen bestätigt werden. Ebenso wichtig wird es sein, die Langzeitergebnisse der bereits implantierten Prothesen zu verfolgen und gegebenenfalls Rückschlüsse zu ziehen um die weitere Entwicklung abgewandelter oder neuer Operationsverfahren für Patienten mit einer Aortenwurzelerkrankung zu ebnet.

6. Literaturverzeichnis

1. Akins CW: Results with mechanical cardiac valvular prostheses. Ann.Thorac.Surg. 60, 1836-1844 (1995)
2. Anderson RH: Clinical anatomy of the aortic root. Heart 84, 670-673 (2000)
3. <http://www.bbraun.de/cps/rde/xchg/bbraun-de/hs.xsl/products.html?id=00020741570000000445&lev2Id=00020741570002086431> (Letzter Zugriff: 14.4.2014)
4. Bassano C, De PR, Penta de PA, Tondo A, Fratticci L, De Matteis GM et al: Residual aortic valve regurgitation after aortic root remodeling without a direct annuloplasty. Ann.Thorac.Surg. 66, 1269-1272 (1998)
5. Bentall H, De BA: A technique for complete replacement of the ascending aorta. Thorax 23, 338-339 (1968)
6. Bethea BT, Fitton TP, Alejo DE, Barreiro CJ, Cattaneo SM, Dietz HC et al: Results of aortic valve-sparing operations: experience with remodeling and reimplantation procedures in 65 patients. Ann.Thorac.Surg. 78, 767-772 (2004)
7. Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, Melton LJ, Van Peenen HJ, Cherry KJ et al: Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. Surgery 92, 1103-1108 (1982)
8. Chan V, Malas T, Lapierre H, Boodhwani M, Lam BK, Rubens FD et al: Reoperation of left heart valve bioprostheses according to age at implantation. Circulation 124, S75-S80 (2011)
9. Clouse WD, Hallett JW, Jr., Schaff HV, Spittell PC, Rowland CM, Ilstrup DM et al: Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. Mayo Clin.Proc. 79, 176-180 (2004)

10. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Mandapati D, Darr U, Kopf GS et al: What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 113, 476-491 (1997)
11. Cozijnsen L, Braam RL, Waalewijn RA, Schepens MA, Loeys BL, van Oosterhout MF et al: What is new in dilatation of the ascending aorta? Review of current literature and practical advice for the cardiologist. *Circulation* 123, 924-928 (2011)
12. Crick SJ, Sheppard MN, Ho SY, Gebstein L, Anderson RH: Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure. *J.Anat.* 193 (Pt 1), 105-119 (1998)
13. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shoener K, Benson DW: Bicuspid aortic valve is heritable. *J.Am.Coll.Cardiol.* 44, 138-143 (2004)
14. Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB, Wuerflein RD, Shumway NE: Management of acute aortic dissections. *Ann.Thorac.Surg.* 10, 237-247 (1970)
15. Dalgleish R: The Human Collagen Mutation Database 1998. *Nucleic Acids Res.* 26, 253-255 (1998)
16. David TE, Feindel CM: An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 103, 617-621 (1992)
17. Davies RR, Kaple RK, Mandapati D, Gallo A, Botta DM, Jr., Elefteriades JA et al: Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *Ann.Thorac.Surg.* 83, 1338-1344 (2007)
18. DeBakey ME, HENLY WS, Cooley DA, MORRIS GC, Jr., CRAWFORD ES, Beall AC, Jr.: SURGICAL MANAGEMENT OF DISSECTING ANEURYSMS OF THE AORTA. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 49, 130-149 (1965)
19. Detter C, Mair H, Klein HG, Georgescu C, Welz A, Reichart B: Long-term prognosis of surgically-treated aortic aneurysms and dissections in patients

- with and without Marfan syndrome. *Eur.J Cardiothorac Surg* 13, 416-423 (1998)
20. Dietz HC, Pyeritz RE, Hall BD, Cadle RG, Hamosh A, Schwartz J et al: The Marfan syndrome locus: confirmation of assignment to chromosome 15 and identification of tightly linked markers at 15q15-q21.3. *Genomics* 9, 355-361 (1991)
21. Erasmi A, Sievers HH, Scharfschwerdt M, Eckel T, Misfeld M: In vitro hydrodynamics, cusp-bending deformation, and root distensibility for different types of aortic valve-sparing operations: remodeling, sinus prosthesis, and reimplantation. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 130, 1044-1049 (2005)
22. Fagan A. YMHPRR-SR: Dacron replacement of the ascending aorta and sinuses with resuspension of the aortic valve and re-implantation of the coronary arteries: a new method for treatment of aneurismal or acute dissection of the aortic root. *Proceedings of the Joint International Cardiovascular and Thoracic Surgical Conference, Stockholm.* *Scand J Cardiothorac Surg* 16, 175 (1982)
23. Frank O: *Die Grundform des arteriellen Pulses, Erste Abhandlung: Mathematische Analyse.* 1899
24. Gallo R, Kumar N, al HZ, Duran C: Early failure of aortic valve conservation in aortic root aneurysm. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 109, 1011-1012 (1995)
25. Germain DP: Clinical and genetic features of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann.Vasc.Surg.* 16, 391-397 (2002)
26. Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, Greene PS, Shake JG, Caparrelli DJ et al: Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience. *Ann.Thorac.Surg.* 73, 438-443 (2002)
27. Hahn J-M: *Checkliste Innere Medizin.* 7. Aufl., 264-266, Georg Thieme Verlag, New York, Stuttgart 2013

28. Hanke T, Charitos EI, Stierle U, Robinson D, Gorski A, Sievers HH et al: Factors associated with the development of aortic valve regurgitation over time after two different techniques of valve-sparing aortic root surgery. *J Thorac.Cardiovasc.Surg* 137, 314-319 (2009)
29. Harlan B, Starr A, Harwin FM: *Manual of Cardiac surgery*. Springer Verlag, New York 1981
30. ISO 5840 Cardiovascular implants - cardiac valve prothesis: 3. Aufl., International Organization of Standardization, Genf 1996
31. Judge DP, Dietz HC: Marfan's syndrome. *Lancet* 366, 1965-1976 (2005)
32. Kamohara K, Itoh T, Natsuaki M, Norita H, Naito K: Early valve failure after aortic valve-sparing root reconstruction. *Ann.Thorac.Surg.* 68, 257-259 (1999)
33. Kouchoukos NT, Dougenis D: Surgery of the thoracic aorta. *N.Engl.J.Med.* 336, 1876-1888 (1997)
34. Lee B, Godfrey M, Vitale E, Hori H, Mattei MG, Sarfarazi M et al: Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. *Nature* 352, 330-334 (1991)
35. Leyh RG, Fischer S, Kallenbach K, Kofidis T, Pethig K, Harringer W et al: High failure rate after valve-sparing aortic root replacement using the "remodeling technique" in acute type A aortic dissection. *Circulation* 106, 1229-1233 (2002)
36. Leyh RG, Schmidtke C, Sievers HH, Yacoub MH: Opening and closing characteristics of the aortic valve after different types of valve-preserving surgery. *Circulation* 100, 2153-2160 (1999)
37. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T et al: A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat.Genet.* 37, 275-281 (2005)

38. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H et al: Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. N.Engl.J.Med. 355, 788-798 (2006)
39. <http://www.medizinische-genetik.de/index.php?id=1647> (Letzter Zugriff: 11.2.2014)
40. <http://www.medizinische-genetik.de/index.php?id=1839> (Letzter Zugriff: 11.2.2014)
41. McKusick VA: The defect in Marfan syndrome. Nature 352, 279-281 (1991)
42. Meszaros I, Morocz J, Szilvi J, Schmidt J, Tornoci L, Nagy L et al: Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. Chest 117, 1271-1278 (2000)
43. Oberwalder P.J.: Aneurysmen und Dissektionen der thorakalen Aorta: Definition und Pathologie. Journal für Kardiologie 8, 1-2 (2001)
44. Olsson C, Thelin S, Stahle E, Ekblom A, Granath F: Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. Circulation 114, 2611-2618 (2006)
45. Reid K.: The anatomy of the sinus of Valsalva. Thorax 25, 79-85 (1970)
46. Riede U.-N., Müntefering H., Drexler H., Schäfer H.-E.: Kardiovaskuläres System. Allgemeine und spezielle Pathologie. 3. Aufl., 435-522, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1993
47. Riede U.-N., Schäfer H.-E., Rohrbach R., Müller H.J.: Störungen der zellulären und extrazellulären Organisation. Allgemeine und spezielle Pathologie. 3. Aufl., 7-76, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1993
48. Robbins RC, McManus RP, Mitchell RS, Latter DR, Moon MR, Olinger GN et al: Management of patients with intramural hematoma of the thoracic aorta. Circulation 88, II1-10 (1993)

49. Robicsek F, Thubrikar MJ: Role of sinus wall compliance in aortic leaflet function. *Am.J Cardiol.* 84, 944-6, A7 (1999)
50. Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Devereux RB: Prognostic significance of the pattern of aortic root dilation in the Marfan syndrome. *J.Am.Coll.Cardiol.* 22, 1470-1476 (1993)
51. Sands MP, Rittenhouse EA, Mohri H, Merendino KA: An anatomical comparison of human pig, calf, and sheep aortic valves. *Ann.Thorac.Surg.* 8, 407-414 (1969)
52. Sarsam MA, Yacoub M: Remodeling of the aortic valve annulus. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 105, 435-438 (1993)
53. Scharfschwerdt M, Misfeld M, Sievers HH: The influence of a nonlinear resistance element upon in vitro aortic pressure tracings and aortic valve motions. *ASAIO J.* 50, 498-502 (2004)
54. Schmidtke C, Sievers HH, Frydrychowicz A, Petersen M, Scharfschwerdt M, Karluss A et al: First clinical results with the new sinus prosthesis used for valve-sparing aortic root replacement. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* (2012)
55. Sievers HH, Hemmer W, Beyersdorf F, Moritz A, Moosdorf R, Lichtenberg A et al: The everyday used nomenclature of the aortic root components: the tower of Babel? *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 41, 478-482 (2012)
56. Sievers HH, Schmidtke C: A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 133, 1226-1233 (2007)
57. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ et al: Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am.J.Cardiol.* 75, 157-160 (1995)
58. Sripathi VC, Kumar RK, Balakrishnan KR: Further insights into normal aortic valve function: role of a compliant aortic root on leaflet opening and valve orifice area. *Ann.Thorac.Surg.* 77, 844-851 (2004)

-
59. Steffel J., Lüscher T.F.: Herz-Kreislauf. 1. Aufl., Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2011
 60. Sutton JP, III, Ho SY, Anderson RH: The forgotten interleaflet triangles: a review of the surgical anatomy of the aortic valve. *Ann.Thorac.Surg.* 59, 419-427 (1995)
 61. Svensjo S, Bengtsson H, Bergqvist D: Thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm and dissection: an investigation based on autopsy. *Br.J.Surg.* 83, 68-71 (1996)
 62. Tadros TM, Klein MD, Shapira OM: Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. *Circulation* 119, 880-890 (2009)
 63. van Geldorp MW, Eric Jamieson WR, Kappetein AP, Ye J, Fradet GJ, Eijkemans MJ et al: Patient outcome after aortic valve replacement with a mechanical or biological prosthesis: weighing lifetime anticoagulant-related event risk against reoperation risk. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 137, 881-885 (2009)
 64. Ward C: Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 83, 81-85 (2000)

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung der Anatomie des ventrikulo-aortalen Ausflusstraktes	2
Abb. 2: Schematische Darstellung der Einteilung der akuten Dissektionen	9
Abb. 3: Sinusprothese	11
Abb. 4: Klappenerhaltender Aortenwurzelersatz mittels einer Sinusprothese	14
Abb. 5: Schematische Darstellung des Pulsduplikators und Apparatur	15
Abb. 6: Schematische Darstellung der Anordnung der Kristalle	18
Abb. 7: Darstellung des Druck- und Volumenflusses während eines Herzzyklus.	19
Abb. 8: Bending Deformation Index.....	20
Abb. 9: Videosequenzen der Sinusprothese	28
Abb. 10: Videosequenzen der nativen Aortenklappe.....	28
Abb. 11: Videosequenzen nach Aortenwurzelersatz	29

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hämodynamische Parameter und Bending Deformation Index	23
Tabelle 2: Diameter der Sinusprothese und der nativen Aortenwurzel.....	25
Tabelle 3: Messreihe des Druckgradienten über der Aortenklappe	49
Tabelle 4: Messreihe der Verschlussvolumina	49
Tabelle 5: Messreihe zur Auswertung der Aortendiameter.....	50
Tabelle 6: Messreihe zur Auswertung des BDI.....	50

9. Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Druckgradient über der Aortenklappe	24
Diagramm 2: Graphische Darstellung der Aortenwurzeldiameter.....	26
Diagramm 3: Graphische Darstellung des Bending Deformation Index	27

10. Messdaten

Prothesennummer	Spitzendruckgradient (mmHg)	mittlerer Druckgradient (mmHg)
SP 2	7,007	3,244
SP 3	9,487	5,112
SP 4	8,044	3,469
SP 5	9,594	3,497
SP 6	9,853	3,734
SP 7	9,490	3,856
Mittelwert	8,915	3,819
Standardabweichung	1,131	0,669

Tabelle 3: Messreihe des Druckgradienten über der Aortenklappe

Prothesennummer	Schlussvolumen (ml)	Leak-Volumen
SP 1	-1.659	0
SP 2	-3.816	0
SP 3	-1.730	0
SP 4	-4.385	0
SP 5	-3.442	0
SP 6	-2.186	0
SP 7	2.389	0
Mittelwert	-2.801	0
Standardabweichung	1.076	0

Tabelle 4: Messreihe der Verschlussvolumina

	STJ			COM			SIN		
	Systole (mm)	Diastole (mm)	Differenz (%)	Systole (mm)	Diastole (mm)	Differenz (%)	Systole (mm)	Diastole (mm)	Differenz (%)
SP 1	30.80	29.64	3.91						
SP 2	26.54	25.70	3,27	27.49	26.72	2.88	38.59	37.28	3.51
SP 3	28.52	28.19	1,17	29.79	28.67	3.91	34.54	34.32	0.64
SP 4	30.77	29.41	4,62	31.38	31.00	1.23	37.27	36.27	2.76
SP 5	29.67	27.99	6,00	28.19	27.90	1.04	32.18	31.20	3.14
SP 6	24.77	23.92	3,55	26.75	26.31	1.67	33.29	32.30	3.07
SP7	24.60	23,82	3,27	24.73	24.60	0.53	31.88	30.84	3.37
Mittelwert	27.95	26.95	3,69	28.06	27.53	1.88	34.63	33.70	2.75
Stand- Abw.	2.67	2.46	1,47	2.33	2.20	1.27	2.75	2.69	1.06

Tabelle 5: Messreihe zur Auswertung der Aortendiameter

Prothese	Tiefe (mm)	Seitenlänge (mm)	BDI
SP 1	1.4	2.5	0.56
SP 2	1.1	1.5	0.73
SP 3	1.5	2.1	0.71
SP 4	1.5	2.4	0.63
SP 5	1.2	3.0	0.40
SP 6	1.0	2.0	0.50
SP 7	0.9	2.0	0.45
Mittelwert	1.229	2.124	0.569
Standardabweichung	0.243	0.474	0.128

Tabelle 6: Messreihe zur Auswertung des BDI

Danksagungen

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. H.-H. Sievers, der mich nicht nur bei der Themenwahl und der Überlassung des Materials unterstützte, sondern mir auch während der gesamten Zeit der Betreuung mit seinen Ratschlägen zur Seite stand.

Ebenso möchte ich Frau Dr. D. Richardt danken, die zu jeder Zeit Ansprechpartnerin für mich war und mich in vielen Dingen unterstützt und motiviert hat. Gleichermäßen möchte ich mich für die Einarbeitung im Labor und für die kontinuierliche Betreuung bei Dr. M. Scharfschwerdt bedanken.

Nicht zu vergessen Dr. R. Meyer-Saraei, J. Peise, A. Huhn, K. Rode, M. Diwoky und T. Frin, die mir bei der Umsetzung der Arbeit ebenfalls stets zur Seite standen.

Weiterhin danke ich „meinen Männern“ Michael und Justin, die mir auch im größten Chaos immer wieder Kraft geben und mich daran erinnern was im Leben wichtig ist.

Und einen großen Dank an meine Eltern, die mir auch in schwierigen Zeiten ermöglichten an meinen Traum festzuhalten und mich bis heute unterstützen wo sie es können.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Antje Karluß
Geburtsdatum: 22.12.1976
Geburtsort: Schlema
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig



Schulbildung

1983-1990 polytechnische Oberschule in Schwarzenberg
1990-1995 Gymnasium in Schwarzenberg

Freiwilliges Soziales Jahr

1995-1996 Freiwilliges Soziales Jahr mit den Schwerpunkten: Krankenpflege, Alten- und Behinderten- sowie Kinder- und Jugendbetreuung; Landratsamt Aue-Schwarzenberg

Studium

1996-2006 Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen
2002 Physikum
2004 1. Staatsexamen
2005-2006 Praktisches Jahr, Wahlfach Anästhesie
2006 2. Ärztliche Prüfung

Berufliche Tätigkeiten

seit 04/2007	Assistenzärztin an der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
06/2010-09/2011	Mutterschutz und Elternzeit

Promotion

Experimentelle Arbeit in der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck; Direktor: Prof. Dr. H.-H. Sievers

Titel: In-vitro-Untersuchung der hämodynamischen Eigenschaften, der Klappenbewegung und der Geometrie einer der natürlichen Anatomie angepassten Prothese zum prothetischen Ersatz der Aortenwurzel

Betreuer: Prof. Dr. H.-H. Sievers

Publikation

Richardt D, Karluss A, Schmidtke C, Sievers HH, Scharfschwerdt M.

A new sinus prosthesis for aortic valve-sparing surgery maintaining the shape of the root at systemic pressure.

Ann Thorac Surg. 89, 943-6 (2010)