Aus der Medizinischen Klinik II der Universität zu Lübeck Komm. Direktoren: PD Dr. med. K. Mortensen, PD Dr. med. M. Reppel in Zusammenarbeit mit der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck Direktor: Prof. Dr. med. H.-H. Sievers

# Entwicklung und hydrodynamische Untersuchung einer autologen Herzklappenprothese aus klappentragenden Beinvenensegmenten.

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

Vorgelegt von Maryam Meister, geb. Reza aus Teheran / Iran

Lübeck 2013

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ulrich Stierle

Tag der mündlichen Prüfung: 08.04.2014

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 08.04.2014

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

1	EINLEITUNG	5
	1.1 Einführung	5
	1.1.1 Epidemiologie	
	1.1.2 Anatomische Grundlagen	5
	1.1.3 Pathophysiologie	
	1.2 Mechanischer und biologischer Herzklappenersatz	0
	1.2 Mechanische Herzklappen	7
	1.2.1 Nicenainsene Herzklappen	/
	1.2.2 Diologische Herzklappen	. 10
	Venensegmenten - Glasmodell	16
	1.4 Zielsetzung	. 18
2	MATERIAL UND METHODEN	19
2		. 17
	2.1 Klappentragende Venensegmente	. 19
	2.1.1 Topographie	. 19
	2.1.2 Anatomie	. 20
	2.1.3 Gewinnung der Venensegmente	. 22
	2.2 Herzklappenprothese aus autologen klappentragenden Venensegmenten mit	
	externem Biocompound-Stent – AVS-Modell	. 22
	2.2.1 Aufbau der Venensegmenthalterungen aus Silikon und Dacron-/	•••••
	Filzgewebe	. 23
	2.2.2 Fertigung der gestenteten klappentragenden Venensegmente	. 25
	2.2.3 Autologe Venensegmentklappe mit komplettem externen Biocompound-	
	Stent	.27
	2.2.4 Autologe Venensegmentklappe mit unterbrochenem Biocompound-Stent	28
	2.3 Hydrodynamische Untersuchung	. 29
	2.3.1 Testapparat	. 29
	2.3.2 Messwertaufnahme und –auswertung	. 30
	2.3.3 Durchführung der Testung	. 32
	2.4 Statistik	. 33
3	ERGEBNISSE	. 34
	3.1 Vorserie 1 und 2	. 34
	3.1.1 Mittlerer Druckgradient	. 34
	3.1.2 Schließvolumen	. 34
	3.1.3 Leckvolumen	. 34
	3.2 Testserie A (kompletter Stent)	.35
	3.2.1 Mittlerer Druckgradient	. 35
	3.2.2 Schließvolumen	.35
	3.2.3 Leckvolumen	.36
	3.3 Testserie B (unterbrochener Stent)	.36
	3.3.1 Mittlerer Druckgradient	.36
	3.3.2 Schließvolumen	.37
	333 Leckvolumen	37
	3.4 Gruppenvergleich zwischen der Testserie A (kompletter Stent) und der Testse	rie
	B (unterbrochener Stent)	38
	3.4.1 Mittlerer Druckgradient	.38
		0

	3.4	2 Schließvolumen	39
	3.4	3 Leckvolumen	40
3.5 Gr		Gruppenvergleich zwischen der Glasmodell-Serie und der Testserie A	
		(kompletter Stent)	41
	3.5	1 Mittlerer Druckgradient	41
	3.5	2 Schließvolumen	42
	3.5	3 Leckvolumen	43
	3.6	Gegenüberstellung von handelsüblichen Prothesen mit der Testserie A	
		(kompletter Stent)	44
	3.6	1 Mittlerer Druckgradient	44
	3.6	2 Schließvolumen	46
	3.6	3 Leckvolumen	47
4	DIS	SKUSSION	48
	4.1	Hydrodynamische Eigenschaften der autologen Venensegmentklappe mit	
		externem Biocompound-Stent	48
4.2 A		Alternative Klappenprothesen für den rechtsventrikulären Ausflusstrakt	51
	4.3	Vorteile der autologen Venensegmentklappe mit externem Biocompound-	Stent
		in Bezug zu den Alternativmodellen	54
	4.4	Klinische Anforderungen an eine autologe Venensegmentklappe mit exter	mem
		Biocompound-Stent	55
	4.5	Einschränkungen der Studie	58
5	ZU	SAMMENFASSUNG	60
6	LIT	ERATURVERZEICHNIS	61
7	AN	HANG	74
	7.1	Hydrodynamische Messwerte der Glasmodell-Serie	74
	7.2	Hydrodynamische Messwerte der mechanischen SJM-Prothese	75
	7.3	Abkürzungsverzeichnis	77
	7.4	Abbildungsverzeichnis	
	7.5	Tabellenverzeichnis	
	7.6	Diagrammverzeichnis	80
8	DA	NKSAGUNGEN	81
9	LE	BENSLAUF	82

# 1 Einleitung

# 1.1 Einführung

# 1.1.1 Epidemiologie

Im Jahr 2011 wurden 21.762 Herzklappenoperationen an 78 Zentren in Deutschland durchgeführt. Somit ist die Herzklappenoperation der zweithäufigste herzchirurgische Eingriff nach den koronarchirurgischen Operationen. 11.668 Eingriffe entfielen auf die Aortenklappe. Eine isolierte Pulmonalklappenoperation erfolgte in 42 Fällen. In 144 Fällen wurde die Pulmonalklappe in Kombination mit der Aorten-, Trikuspidal- oder Mitralklappe operiert. In 9.846 Fällen wurde die Aortenklappe durch einen Xenograft (Bioprothese aus tierischem Material) ersetzt, gefolgt von 1.689 mechanischen Prothesen und nur 37 Homografts (Bioprothese menschlicher Herkunft). Eine Ross-Operation mit Ersatz der Aortenklappe durch die körpereigene Pulmonalklappe wurde in 174 Fällen durchgeführt. Klappenerhaltende, rekonstruktive Verfahren nahmen mit nur 96 Fällen eine untergeordnete Rolle in der Aortenklappenchirurgie ein (Funkat et al., 2012).

#### 1.1.2 Anatomische Grundlagen

Das Herz ist ein Hohlmuskel, der im Mediastinum zwischen rechter und linker Lunge liegt und dem Zwerchfell aufsitzt. Abgesehen von einer endokrinen Funktion besteht die Hauptaufgabe in der Pumpfunktion. Durch rhythmische Kontraktionen (Systole) mit dazwischen liegenden Phasen der Erschlaffung (Diastole) wird ein Kreislauf aufrechterhalten, der den Transport von Sauerstoff, Nährstoffen und einer Vielzahl von Botenstoffen ermöglicht.

Das Herz wird durch das Herzseptum in eine linke und eine rechte Herzhälfte unterteilt. Die beiden Herzhälften wiederum bestehen jeweils aus einem Vorhof (Atrium) und einer Kammer (Ventrikel). Zwischen den Atrien und den Ventrikeln liegen Segelklappen (Trikuspidalklappe, Mitralklappe). An den Ausflussbahnen der Ventrikel befinden sich Taschenklappen (Pulmonalklappe, Aortenklappe) (Abb. 1). Die Herzklappen haben die Funktion von Ventilen und dienen einem geordneten, vorwärts gerichteten Blutfluss. Die Segelklappen dichten die Ventrikel in der Systole gegen die Atrien ab. Die Taschenklappen schließen sich zum Ende der Systole und verhindern den Blutrückfluss aus Pulmonal- und Körperkreislauf in die Ventrikel.



Abb. 1: Topographie der Herzklappen auf Atrio-Ventrikularebene

#### 1.1.3 Pathophysiologie

Die vier Herzklappen entstehen aus Endokardduplikaturen. Sie sind kapillarfrei und werden durch Diffusion aus dem Blut ernährt. Erkrankungen der Herzklappen gehören zu den häufigsten kardiologischen Krankheitsbildern. Angeborene Fehlbildungen, wie z.B. eine bikuspide Aortenklappe, infektionsbedingte Zerstörungen, z.B. durch rheumatisches Fieber oder Endokarditiden sowie altersabhängige degenerative Veränderungen der Herzklappen können der Klappenhämodynamik schaden. Es entstehen Stenosen oder Insuffizienzen, die eine Druck- oder Volumenbelastung der Ventrikel nach sich ziehen. Je nach Schweregrad der entstandenen Stenose oder Insuffizienz sowie dem dazugehörigen klinischen Beschwerdebild wird die Indikation zum Klappenersatz gestellt (Vahanian et al., 2012). Die Aortenstenose ist das häufigste Klappenvitium. Bei über 65-jährigen wurde eine Inzidenz von 2-7% beschrieben (Iung et al, 2003; Nkomo et al, 2006).

Einleitung

#### 1.2 Mechanischer und biologischer Herzklappenersatz

Die operative Behandlung von Herzklappenfehlern galt bis 1955 als schwer durchführbar. Erst durch die Einführung der extrakorporalen Zirkulation durch Gibbon im Jahre 1954 wurde eine Operation möglich (Gibbon, 1954). Heute werden destruierte Klappen entweder klappenerhaltend rekonstruiert (Schmidtke et al., 2005) oder durch mechanische und biologische Herzklappen ersetzt.

#### 1.2.1 Mechanische Herzklappen

Der mechanische Herzklappenersatz ist aufgrund seines Materials lange haltbar, doch stellt die notwendige Antikoagulationstherapie ein erhebliches Blutungsrisiko für den Patienten dar. In einer Studie von Bloomfield et al. (Bloomfield et al., 1991) zeigte sich ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko bei der mechanischen Bjork-Shiley Prothese im Vergleich zu einer Schweineklappe (18.6  $\pm$  3,2% versus 7,1  $\pm$  2,3%, p < 0,01). Dabei ist die Rate von Blutungskomplikationen unter oraler Antikoagulationsbehandlung bei Patienten unter 60 Jahren mit 2,9% pro 100 Behandlungsjahren sehr gering, steigt jedoch ab einem Alter von über 60 Jahren deutlich auf 6,8% an (Steffensen et al., 1997). Nicht selten führen gastrointestinale Blutungen, Blutungen aus dem Urogenitaltrakt oder Hirnblutungen zu Krankenhausaufenthalten oder sogar zum Versterben des Patienten (Hammermeister et al., 1993; Barth et al. 1996). Ein weiterer zu berücksichtigender Aspekt ist die Lebensqualität nach einem Klappenersatz. Nötzold et al. konnten zeigen, dass Patienten nach Aortenklappenersatz durch einen pulmonalen Autograft eine verbesserte Lebensqualität aufwiesen gegenüber Patienten mit mechanischem Klappenersatz (Nötzold et al., 2001). Die Lebensqualität korrelierte hierbei nicht mit der Ejektionsfraktion, dem Druckgradienten oder der NYHA-Klassifizierung. Vielmehr geht man davon aus, dass die Patienten durch die Antikoagulationstherapie mit den erforderlichen INR-Bestimmungen sowie Einschränkungen in der Lebensweise ständig an ihre Erkrankung erinnert werden. Auch die zusätzlich vorhandene Angst vor Blutungs- oder thrombembolischen Komplikationen scheint einen Einfluss zu haben. Mechanische Klappen erzeugen zudem einen Klappenschließton. Dieser wird von Patienten unterschiedlich laut wahrgenommen und kann zu Schlafstörungen und psychischen Beschwerden führen. In einzelnen Fällen wird eine Reoperation mit Austausch der mechanischen Herzklappe erforderlich (Kerendi und Guyton, 2005).

Es stehen unterschiedliche Modelle mechanischer Herzklappen zur Verfügung. Die erste mechanische Herzklappe in Aortenklappenposition wurde von Harken im Jahre 1960 implantiert. Ein Jahr später implantierte Starr die Starr-Edwards Klappe, eine Kugel-Käfig-Prothese in Mitralklappenposition (Starr und Edwards, 1961) (Abb. 2). Der Nachteil lag in den schlechten hämodynamischen Ergebnissen sowie der Lautstärke des Klappenschlusses. Deutlich bessere hämodynamische Eigenschaften wurden durch Kippscheibenprothesen erreicht (z.B. Bjork-Shiley) (Abb. 3). Diese wiesen den Nachteil auf, dass häufig Klappenthrombosen die Funktion beeinträchtigten. Die heute am meisten verwendeten mechanischen Klappen sind doppelflügelige Prothesen, wie die St. Jude Medical Herzklappenprothese (Abb. 4). Sie weisen die besten hämodynamischen Eigenschaften auf.







Abb. 2: Kugel-Käfig-Prothese Abb. 3: Kippscheibenprothese Abb. 4: Doppelflügelige Prothese

Vorteilhaft bei mechanischen Klappen ist eine standardisierte Implantationstechnik. Reoperationen sind bei mechanischen Prothesen aufgrund des haltbaren Materials in einem geringeren Ausmaß erforderlich als bei Bioprothesen. Jedoch können auch hier wegen paraprothetischer Leckagen, Klappenthrombosen, Prothesendysfunktionen oder Endokarditiden Reoperationen erforderlich werden (Heinemann et al., 2007).

Heute sind mechanische Herzklappen aufgrund ihrer Oberflächenstruktur kaum noch hämolytisch wirksam (Mecozzi et al., 2002; Josa et al., 2006), jedoch nach wie vor thrombogen. Zur Vermeidung der Thrombenentstehung und der daraus entstehenden Gefahr peripherer Embolien ist eine lebenslange Thromboembolieprophylaxe mit Coumarinderivaten, Phenprocoumon bzw. Marcumar®, erforderlich. Eine Therapie mit Coumarinderivaten kann jedoch zu Blutungsereignissen führen, so dass sie bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko oder unzuverlässiger Medikamenteneinnahme kontraindiziert

ist. Auch Frauen in gebärfähigem Alter sollten keine Cumarinderivate einnehmen, da ein teratogener Effekt, eine sog. Warfarinembryopathie in ca. 6,4% der Lebendgeburten beobachtet wurde (Chan et al., 2000). Im Vergleich zu Frauen, die biologische Herzklappen trugen, traten signifikant höhere Fehlgeburtsraten und therapeutische Aborte auf (Sadler et al., 2000; Mihaljevic et al., 2005). Zudem sind Schwangere unter Coumarintherapie durch Blutungsereignisse unter der Geburt gefährdet, die mit einer Häufigkeit von ca. 2,5% auftreten (Chan et al., 2000). Wird die Antikoagulationstherapie während der Schwangerschaft von Warfarin auf Heparin umgestellt, steigt das Risiko der Mutter, ein thrombembolisches Ereignis zu erleiden. Aus diesem Grund muss vor der Implantation einer mechanischen Herzklappe abgewogen werden, ob eine anschließende Antikoagulationstherapie mit Phenprocoumon nicht zu risikoreich ist.

mechanischer Herzklappen Bei Trägern konnten zudem durch transkranielle Dopplersonographie so genannte High-Intensity-Transient Doppler Signals (HITS) nachgewiesen werden. Hierbei handelt es sich um Gasbläschen, die durch die negative Beschleunigung des Blutes beim Klappenschluss durch Entmischung des physikalisch gelösten Stickstoffes und Sauerstoffes entstehen. In der Literatur finden sich Angaben, dass HITS bei 85% der mechanischen Prothesen auftreten. Bei biologischen Prothesen treten sie mit nur 10% signifikant niedriger und bei Homografts (menschlicher Klappenersatz) überhaupt nicht auf. Da sich die Zahl der HITS nach Sauerstoffinhalation des Patienten deutlich verringerte, bestärkt dies die Hypothese, dass es sich um Gas-Mikroembolien handelt (Droste et al., 1997; Milano et al., 1999). Ob diese HITS zu cerebralen Mikroinsulten führen, welche Minderungen der Hirn- und Denkleistungen nach sich ziehen, wird kontrovers diskutiert. Eine aktuellere Langzeitauswertung der neurokognitiven Funktionen nach mechanischem Aortenklappenersatz durch Zimpfer et al. konnte keine Einschränkung der neurokognitiven Funktionen belegen (Nadareishvili et al., 2002; Zimpfer et al., 2006).

#### 1.2.2 Biologische Herzklappen

Neben mechanischen Herzklappen werden biologische Klappen implantiert. Diese bestehen aus xenogenem, homologem oder autologem Gewebe. Der Gebrauch von Homografts wurde erstmalig von Ross 1962 (Ross, 1962) und Baratt-Boyes 1964 (Barrat-Boyes, 1964) beschrieben. Carpentier verwendete 1965 zum ersten Mal einen Allograft vom Schwein (Carpentier et al., 1969). Zwei Jahre später verwendete Ross einen Autograft zum Aortenklappenersatz (Ross, 1967).

Der entscheidende Vorteil der biologischen Herzklappe ist die fehlende Notwendigkeit der dauerhaften Antikoagulation bei jedoch nur beschränkter Haltbarkeit. Nach den aktuellen Daten kann von einer mittleren Haltbarkeit moderner Bioprothesen von ca. 12 bis 15 Jahren ausgegangen werden (Starr und Grunkemeier, 1989). Degenerative Veränderungen der biologischen Herzklappen führen zu Klappenfehlfunktionen. Es treten im Verlauf sowohl Stenosen als auch Insuffizienzen auf. Als hauptsächliche pathophysiologische Ursache wird die Kalzifizierung der Klappensegel angesehen. Hierfür sind vor allem verbleibende devitalisierte Zellen nach Glutaraldehydfixierung verantwortlich. Die Glutaraldehydfixierung ist notwendig, um eine Vernetzung der Kollagenfasern und somit eine längere mechanische Stabilität des Gewebes zu erzielen (Lee et al., 1984). Durch fehlende Regulationsmechanismen kommt es in den devitalisierten Zellen zu einem Einstrom von extrazellulären Kalziumionen. Diese bilden mit intrazellulären Strukturen und den Phospholipiden der Zellmembran Kalziumphosphatablagerungen (Schoen, 1999). Hierdurch kommt es zu einer Versteifung der Klappensegel mit verminderter mechanischer Belastbarkeit. Ein weiterer Faktor der Kalzifizierung ist das Alter des Empfängers der Klappenprothese. Es ist bekannt, dass biologische Klappen bei Jugendlichen und jüngeren Patienten frühzeitig degenerieren. Die Ursache ist nicht endgültig geklärt. Zudem spielen mechanische Faktoren eine Rolle bei der Kalzifizierung der biologischen Prothesen. Die begrenzte Haltbarkeit ist vor dem Hintergrund des generell erhöhten Reoperationsrisikos von Bedeutung. In der Studie von Bloomfield et al. war nach fünf Jahren kein signifikanter Unterschied in der Reoperationsrate zwischen biologischer und mechanischer Klappenprothese zu verzeichnen. Nach zwölf Jahren lag hingegen eine signifikant erhöhte Reoperationsrate für die biologischen Prothesen vor  $(37,1\% \pm 4,1 \text{ versus } 8,5\% \pm 2,0, p < 1\%$ 0,001) (Bloomfield et al., 1991). Die Gesamtmortalitätsrate bei Reoperationen aufgrund degenerierter Bioprothesen liegt bei etwa 5%. Hierbei muss zwischen elektiven Reoperationen mit 1,4% Mortalitätsrisiko und notfallmäßigen Operationen mit 22,6% Mortalitätsrisiko unterschieden werden (Vogt et al., 2000).

In den letzten Jahrzehnten wurden umfangreiche Erfahrungen mit biologischen Prothesen gesammelt. Diese führten zu dem bevorzugten Einsatz von stentlosen (gerüstfreien) Bioprothesen. Die Anzahl der implantierten Bioprothesen steigt in Deutschland jährlich an und nimmt aktuell einen Anteil von 84% ein (Gummert et al., 2010; Funkat et al., 2012).

#### 1.2.2.1 Xenogene Herzklappen

Bei xenogenen Herzklappen handelt es sich um Herzklappen tierischer Herkunft wie Schweineklappen, oder um Klappen, die aus tierischem Gewebe, z.B. Rinderperikard, hergestellt werden. Zur Konservierung der xenogenen Herzklappen hat sich Glutaraldehyd bewährt. Es wird zwischen gerüsthaltigen (gestenteten) Prothesen und gerüstfreien (ungestenteten) Prothesen unterschieden. Bei den gestenteten Herzklappen bildet eine Kunststoff- oder Metallkonstruktion (Stent) das Gerüst der Herzklappe. Einzelne Herzklappensegel oder Perikardstücke werden in die Gerüstkonstruktion eingearbeitet, so dass die Klappenkonstruktion eine trikuspide Herzklappe nachbildet. Die gestentete Klappe wird vergleichbar einer mechanischen Klappe an einem Nahtring in die Klappenposition eingenäht, was einen Vorteil hinsichtlich der Implantation darstellt. Die Prothese kann in den Klappenanulus (intra-anulare Implantationstechnik) oder auf dem Klappenanulus (supra-anulare Implantationstechnik) implantiert werden. Die supra-anulare Implantationstechnik bietet den Vorteil, dass ein größerer Durchmesser der zu kann. gewählt implantierenden Klappe werden Damit geht eine größere Klappenöffnungsfläche mit besseren hämodynamischen Eigenschaften einher (Badano et al., 2006). Vergleicht man die supra-anulare Implantationstechnik mit den gerüstfreien Prothesen kommt es durch den Stent dennoch zu einer Reduktion der ursprünglichen Klappenöffnungsfläche. Der mittlere transvalvuläre Gradient ist bei gestenteten Bioprothesen signifikant höher als in ungestenteten Bioprothesen ( $15 \pm 7 \text{ mmHg}$  versus 9 ± 5 mmHg) (Borger et al., 2005). Die Differenz steigt bei körperlicher Belastung weiter an (Pibarot et al., 1999; Fries et al., 2000; Bleiziffer et al., 2005). Typische Beispiele für gestentete Bioprothesen sind die Carpentier-Edwards Perimount Perikardklappe oder die Medtronic Mosaic Schweineklappe (Abb. 5).





Abb. 5: Gestentete Bioprothese, Schweineperikard (Medtronic Mosaic)

Abb. 6: Ungestentete Bioprothese, Schweineklappe (Medtronic Freestyle)

Ungestentete Schweineklappen sind in der Größe und den hämodynamischen menschlichen Herzklappen gibt Eigenschaften den sehr ähnlich. Es zwei Implantationsmöglichkeiten. Falls die Aorta ascendens pathologisch verändert ist, kann die Schweineklappe inklusive ihrer Wandanteile komplett an Stelle der nativen Aortenwurzel eingenäht werden ("full root" Technik) (vgl. Abb. 7). Die Koronarien müssen in diesem Fall an die Prothese angenäht werden. Diese Technik hat den Nachteil, dass es zu einer erneuten Dilatation im Bereich der Neo-Aortenwurzel mit nachfolgender Klappeninsuffizienz kommen kann (Nötzold et al., 2005). Zudem können die Koronarostien nach Implantation stenosieren. Zum anderen besteht die Möglichkeit, eine zurechtgeschnittene Klappe an Stelle der exzidierten nativen Herzklappe in die native Aorta einzunähen. Die Koronarien müssen bei dieser Technik nicht erneut eingesetzt werden ("subkoronare" Implantationstechnik) (vgl. Abb. 7). Die ungestentete Herzklappe wird an der Einflussseite durch Naht an der Aortenwurzel und an der Ausflussseite an der Aortenwand fixiert. Danach erfolgt der Verschluss der Aortotomie über der implantierten Klappe. Dadurch, dass die ungestentete Prothese von der nativen Aorta ummantelt ist, ist eine erhöhte Stabilität gegeben. Dennoch erlaubt das gerüstlose Design ein dynamisches Verhalten der Prothese. Die chirurgische Technik für die Implantation ist jedoch aufwendiger als bei gestenteten Bioprothesen. Dies führt zu längerer Ischämiedauer und längeren Zeiten an der Herz-Lungen-Maschine (Jin et al., 1995). Ein Beispiel für einen ungestenteten biologischen Klappenersatz ist die Medtronic Freestyle Bioprothese, die aufgrund ihrer guten hämodynamischen Eigenschaften und klinischen Ergebnisse häufig Verwendung findet (Bach et al., 2005) (Abb. 6). Die gerüstfreie Bioprothese weist insgesamt bessere hämodynamische Eigenschaften auf, eine längere Haltbarkeit konnte bislang jedoch nicht nachgewiesen werden (De Kerchove et al., 2007).

#### 1.2.2.2 Homologe Herzklappen

Bei homologen Herzklappen handelt es sich um Herzklappen, bei denen Spender und Empfänger der gleichen Art angehören. Sie werden Organspendern oder Leichen entnommen. Neben aortalen kommen auch pulmonale Homografts zur Anwendung. Sie ähneln sich in strukturellen und biomechanischen Eigenschaften (Gerosa et al., 1994). Durch Studien konnte ein gutes hämodynamisches Profil nachgewiesen werden (Kirklin et al., 1993). Da Homografts Spenderherzen entstammen, ist ihre Anzahl analog zu anderen Spenderorganen begrenzt. Von großem Nutzen ist hier die Kryokonservierung, die eine langfristige Lagerung und somit eine elektive Verwendung der Homografts ermöglicht. Ein Nachteil der Kryokonservierung ist hingegen, dass die Vitalität des Gewebes, und somit die Fähigkeit sich morphologisch anzupassen, verloren geht. Hinzu kommt, dass das körperfremde Gewebe aufgrund von Antigeneigenschaften im Empfängerorganismus Immunreaktionen hervorruft (Smith et al., 1995; Koolbergen et al., 2004). Durch diese multiplen Einflüsse kommt es zu Degenerationen und Kalzifizierungen, die Stenosierungen und Insuffizienzen der Klappen herbeiführen können (Chan et al., 1994; Mitchell et al., 1998). Im Jahre 1967 konnte durch Smith gezeigt werden, dass Degenerationen vor allem in Aortenposition nachzuweisen waren (Smith, 1967). Bevor homologe Herzklappen implantiert werden, müssen sie antibiotisch behandelt werden, um Infektionsübertragungen auf den Empfänger zu vermeiden. Ein Vorteil von Homografts ist, dass sie eine hohe Resistenz gegenüber Reinfektionen nach Endokarditiden aufweisen (Donaldson und Ross, 1984; Vogt et al., 1995). Homografts werden vergleichbar mit den stentlosen Bioprothesen in subkoronarer Technik implantiert.

#### 1.2.2.3 Autologe Herzklappen

Bei autologen Herzklappen sind Spender und Empfänger dieselbe Person. Autologe Herzklappen haben den Vorteil, dass sie nicht konserviert oder sterilisiert werden müssen. Das Gewebe behält seine Vitalität und ist somit in der Lage, sich veränderten hämodynamischen Gegebenheiten anzupassen. Es behält sein Wachstumspotential bei (Walls et al., 1994; Kreitmann et al., 1995), ist sehr resistent gegenüber Infektionen und weist eine lange Haltbarkeit auf (Chambers et al., 1997). Das autologe Gewebe ist unbedenklich in Bezug auf die Histokompatibilität und wird somit keine Immunreaktionen herbeiführen. Autologe Herzklappen weisen zudem sehr gute hämodynamische Eigenschaften auf (Sievers et al., 1993).

1967 wurde erstmals von Donald N. Ross eine erkrankte Aortenklappe durch eine autologe Pulmonalklappe ersetzt (Ross, 1967). Die autologe Pulmonalklappe kann analog zu den stentlosen Bioprothesen in der "full root" Technik oder "subkoronaren" implantiert Implantationstechnik werden. Eine weitere Möglichkeit ist die Wurzelinklusionstechnik. Hierbei wird die gesamte Pulmonaliswurzel mit Wandanteilen in die Aortenwurzel des Patienten eingefügt (Abb. 7). Es handelt sich um eine aufwendige Operationstechnik. Sie hat jedoch den Vorteil, dass die bestehen bleibende Aortenwurzel die Pulmonalklappe und die Pulmonaliswurzel vor einer Dilatation schützt.

Durch hervorragende Langzeitergebnisse (Matsuki et al., 1988; Takkenberg et al., 2001; Sievers et al., 2006) fand die fortan sogenannte Ross-Operation breites Interesse, was zur Etablierung eines internationalen Ross-Registers führte. Die Ross-Operation ist vor allem für aktive junge Patienten (Sportler), Frauen mit Kinderwunsch und Patienten, die eine lebenslange Antikoagulation vermeiden möchten, geeignet (Sievers et al., 2002). Kontraindikationen sind Bindegewebserkrankungen, akute Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, stark erniedrigte Ejektionsfraktion des linken Ventrikels und Verkalkungen der Koronarostien. Die Operationsletalität ist vergleichsweise niedrig und beträgt im internationalen Ross-Register 2,5%. Die Spätletalität wird mit 1,3% angegeben. Durch echokardiographische Langzeituntersuchungen konnte eine exzellente Funktion des Autografts mit fehlender oder geringer Insuffizienz bei 86-90% der Patienten demonstriert werden. Pathologische Druckgradienten über der Aortenklappe waren weder in Ruhe noch bei Belastung vorhanden (Oury et al., 1998 a).



Abb. 7: Schematische Darstellung der Ross-Operation

1) Die erkrankte Aortenklappe des Patienten wird exzidiert. 2) Die funktionsfähige patienteneigene

Pulmonalklappe wird herauspräpariert und 3) an Stelle der Aortenklappe autolog implantiert :

a) Full root Technik b) Subkoronare Technik c) Wurzelinklusionstechnik

4) Die fehlende Pulmonalklappe wird durch eine biologische Klappenprothese ersetzt.

Die rechtsventrikuläre Ausflussbahn wird bei der Ross-Operation in der Regel durch einen Homograft versorgt. Da im Pulmonalkreislauf niedrigere systolische Drücke und somit eine geringere mechanische Belastung vorliegen, geht man davon aus, dass der biologische Klappenersatz in Pulmonalposition langsamer degeneriert (Fukada et al., 1997). Dennoch können die oben aufgezeigten Nachteile hinsichtlich homologer Herzklappen auftreten. Die Revisionsrate variiert zwischen 1 und 1,3%. Da nur eine begrenzte Anzahl von Homografts vorhanden ist, werden weitere Möglichkeiten zur Versorgung der rechtsventrikulären Ausflussbahn gesucht.

# 1.3 Prototyp einer Herzklappenprothese aus autologen klappentragenden Venensegmenten - Glasmodell

Auf der Suche nach einem neuen Herzklappenmodell für den Ersatz der autologen Pulmonalklappe entstand die Idee, eine Herzklappenprothese aus autologen klappentragenden Venensegmenten herzustellen.

In einer bislang unveröffentlichten Dissertationsarbeit wurde eine Klappenprothese aus Venensegmenten, die jeweils eine bikuspide Venenklappe trugen, entwickelt. Im Folgenden wird dieser Prototyp einer autologen klappentragenden Venensegmentklappe als Glasmodell bezeichnet. Dieses Glasmodell bestand aus zwei Venensegmenthalterungen aus Glas, zwischen denen die klappentragenden Venensegmente aufgespannt wurden (Abb. 8). Da der Durchmesser eines einzelnen Venensegmentes zu klein ist, wurden vier klappentragende Beinvenensegmente parallel angeordnet, um eine ausreichend große Durchströmungsfläche zu erzielen. Die Venensegmenthalterung bestand aus einem Glasrohr mit einem Außendurchmesser von ca. 2,8 cm und einem Innendurchmesser von 2,6 cm. Sie teilte sich in vier kleinere Rohransätze auf. Der Außendurchmesser der Rohransätze betrug jeweils 0.9 cm, der Innendurchmesser lag jeweils bei 0.8 cm. Die Enden der vier klappentragenden Venensegmente wurden über die Rohransätze gezogen und mit handelsüblichen Kabelbindern befestigt (Abb. 9). So entstand eine Halterung, die den Flüssigkeitsfluss proximal in vier parallel geschaltete Lumen aufteilt und nach Durchströmen der Venensegmente distal wieder vereinigt. Es erfolgten hydrodynamische Messungen in einem Kreislaufsimulator. Es wurden der mittlere transvalvuläre Druckgradient sowie das Schließ- und Leckvolumen bei Schlagfrequenzen von 40/min, 52/min, und 64/min bestimmt.

Zum Vergleich wurden Messdaten einer handelsüblichen doppelflügligen mechanischen Prothese, der St. Jude Medical-Prothese (SJM-Prothese) mit einem Durchmesser von 23 mm herangezogen. Im Vergleich zur der mechanischen SJM-Prothese lagen die gemessenen Werte für den mittleren transvalvulären Druckgradienten, wie auch die Schließ- und Leckvolumen des Glasmodells deutlich höher. Es zeigte sich jedoch, dass der geometrische Aufbau der Venensegmenthalterung umsetzbar und funktionsfähig war und dass die klappentragenden Beinvenensegmente die Funktion einer Herzklappe übernehmen könnten, wenngleich das Glasmodell aus hydrodynamischen Gesichtspunkten als auch aufgrund der verwendeten Materialien klinisch nicht einsetzbar erschien.



Abb. 8: Schematische Darstellung des Prototyps einer autologen Venensegmentklappe - Glasmodell



Abb. 9: Glasmodell: Zwischen 2 Glashalterungen befestigte native klappentragende Venensegmente

# 1.4 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, den biologischen Herzklappenersatz aus autologen klappentragenden Venensegmenten der Vena femoralis superficialis in Hinblick auf klinisch akzeptable hydrodynamische Eigenschaften weiter zu entwickeln. Das Glasmodell soll dahingehend modifiziert werden, dass die Venensegmenthalterung aus einem elastischeren und biokompatiblen Material besteht. Außerdem sollen Venensegmente mit größeren Durchmessern an die Halterungen angenäht werden, um eine Vergrößerung der Durchströmungsfläche und eine Reduktion des Druckgradienten zu erreichen. Zusätzlich sollen die Venensegmente zur Vermeidung einer übermäßigen Ausdehnung durch einen biokompatiblen, so genannten "Biocompound-Stent" umhüllt werden. Damit wäre potentiell eine Klappeninsuffizienz zu vermeiden und das Schließ- und Leckvolumen könnte reduziert werden. Durch eine zweite Messreihe soll beurteilt werden, ob es durch den Biocompound-Stent zu einer Behinderung der Ausdehnung des Klappensinus in der Systole kommt. Hierfür sollen dieselben Klappenprothesen dahingehend modifiziert werden, dass der Biocompound-Stent im Bereich des Klappensinus herausgeschnitten wird. Die hydrodynamischen Messergebnisse dieser Klappenprothese sollen mit den vorbekannten Messwerten des Glasmodells und einer herkömmlichen mechanischen Herzklappe am Kreislaufsimulator verglichen werden. Die Arbeit soll zur Entwicklung eines autologen Herzklappenersatzes beitragen, der insbesondere beim Pulmonalklappenersatz im Rahmen der Ross-Operation zur Anwendung kommen könnte.

# 2 Material und Methoden

# 2.1 Klappentragende Venensegmente

# 2.1.1 Topographie

Es wird zwischen einem oberflächlichen und einem tiefen Venensystem unterschieden. Im Bereich des Oberschenkels bildet die V. saphena magna die oberflächige Vene, während das tiefe Venensystem aus V. femoralis superficialis und V. profunda femoris besteht. Die V. femoralis superficialis ist die Fortsetzung der V. poplitea. Sie vereinigt sich ca. 2-7 cm unterhalb des Leistenbandes mit der V. femoralis profunda zur V. femoralis communis. Die V. femoralis communis geht nach Aufnahme der V. saphena magna durch die Lacuna vasorum in die V. iliaca externa über. Durch Vv. perforantes und Vv. communicantes bildet sich ein Netz aus Kollateralkreisläufen zwischen den Venen aus (Siegenthaler, 2006; Hochauf et al., 2007). Eine Entnahme der V. femoralis superficialis ist in vivo möglich, da der Blutrückfluss durch diese Kollateralkreisläufe gewährleistet ist (Abb. 10).



Abb. 10: Schematische Darstellung der Topographie der Beinvenen

### 2.1.2 Anatomie

#### 2.1.2.1 Venenwand

Die Wand venöser Gefäße ist aus drei Schichten aufgebaut: Tunica intima, Tunica media und Tunica adventitia. Die innere Schicht, Tunica intima, besteht aus Endothel und subendothelialem Bindegewebe. Es schließt sich die Tunica media an. Sie besteht aus einer inneren Ring- und einer im äußeren Bereich gelegenen Längsmuskelschicht. Der Oberfläche der Muskelschicht liegen elastische Fasernetze mit vorwiegend länglicher Faserverlaufsrichtung auf. Die Wände aller Venen enthalten reichlich gewellte, kollagene Fasern. Das Vorkommen von elastischen Fasern und zugfesten Kollagenfasern verleiht der Vene eine hohe Elastizität und zugleich hohe Stabilität. Die Tunica adventitia besteht aus lockerem Bindegewebe und enthält vegetative Fasern, Lymphgefäße, sowie die Vasae vasorum (Hochauf et al., 2007). Die Vasae vasorum versorgen die äußeren zwei Drittel der Venenwand. Nach einer Entnahme der Vene degenerieren diese Vasae vasorum, bilden sich jedoch nach Wiederanschluss an den Blutkreislauf durch Angiogenese neu aus, wodurch während der Entnahme und Fertigung einer Klappe keine Gefahr einer Venenwandnekrose besteht.

#### 2.1.2.2 Venenklappen

Venenklappen entwickeln sich im 3. und 5. Fetalmonat an gegenüberliegenden Stellen der Gefäßwand aus Intimaduplikaturen (Abb. 11). Sie bilden meist bikuspide Taschenklappen. Beim Menschen kommen sie in allen venösen Gefäßen vor, mit Ausnahme der Venen im Kopfbereich, der Eingeweide, des Wirbelkanals und der oberen und unteren Hohlvene (Leonardt, 1990). Es besteht eine erhebliche Varianz bezüglich der Anzahl und der Symmetrie der Klappen. Ihre Anzahl nimmt peripherwärts zu. Die Klappensegel sind aus parallel zueinander, wie auch überkreuzend verlaufenden Kollagenfaserbündeln konstruiert. So können die Klappen dem hydrostatischen Druck, der im Bereich des Oberschenkels 40 bis 55 mmHg betragen kann, standhalten (Mutschler et al., 2007) und ein Überdehnen der Taschen wird verhindert (Hochauf et al., 2007). Im Bereich des Klappensinus ist die Venenwand dehnbar (Abb. 12). Venenklappen sind von postoperativen, ernährungsbedingten Veränderungen nicht betroffen, da sie aus dem Lumen versorgt werden (Hochauf et al., 2007).



Abb. 11: Phlebographische Darstellung einer Vene mit Venenklappen und Klappensinus



Abb. 12: Nomenklatur und schematischer Aufbau einer Vene im Längsschnitt

#### 2.1.3 Gewinnung der Venensegmente

#### 2.1.3.1 Entnahme

Die Vena femoralis superficialis wurde im Rahmen routinemäßiger Sektionen im Institut für Pathologie der Universität zu Lübeck gewonnen. Die Vene wurde von dem umliegenden Gewebe befreit, von der bindegewebig verbundenen Arteria femoralis abpräpariert und anschließend mit 0,9% NaCl- Lösung (Kochsalzlösung 0,9%, Fresenius AG, Bad Homburg, Deutschland) gespült. Mit Hilfe einer anatomischen Pinzette wurde die Innenseite nach außen gewendet. Auf diese Weise konnte die Anzahl und Lage der Venenklappen bestimmt werden. Makroskopisch beeinträchtigte Klappen, die Verkalkungen, Risse oder mit dem parietalen Endothel verwachsene Stellen zeigten, wurden aussortiert. Je nach Anzahl der Klappen erhielt man klappentragende Venensegmente mit einer Länge von drei bis sieben Zentimeter. Nach erneuter Wendung wurden die Venensegmente zum Schutz vor Austrocknung in Ringerlösung aufbewahrt.

#### 2.1.3.2 Konservierung

Die Venensegmente wurden einzeln in einem Röhrchen, welches Gefriermedium (Jung-Einbettmedium für Gefrierschnitte und für Laborbedarf, Leica Instruments GmbH, Nussloch) enthielt, bei –18 °C eingefroren. Das Medium setzte sich aus 85% H<sub>2</sub>O, 19% PEG 400, 4% PEG 1000 und 1% Wachs zusammen. Der Vorteil des Gefriermediums liegt in der weitgehenden Erhaltung der Gewebeelastizität. So konnten die Venensegmente für die vorliegende in vitro-Studie für bis zu 12 Monate aufbewahrt werden.

# 2.2 Herzklappenprothese aus autologen klappentragenden Venensegmenten mit externem Biocompound-Stent – AVS-Modell

Der geometrische Aufbau des Glasmodells hatte sich zuvor als funktionsfähig erwiesen. In der vorliegenden Arbeit wurde die zuvor aus Glas gefertigte Venensegmenthalterung durch elastisches Material ersetzt. Das Ziel lag darin, klinisch anwendbares und implantierbares Gewebe zu verwenden. Zur Anwendung kamen handelsübliches Silikon, Dacron, ein Gewebe aus Polyester (Dacron, Boston Scientific Corp., Wayne, USA), und Filz. Dacron hat sich bereits aufgrund seiner Gewebeelastizität, Haltbarkeit und seiner Verarbeitungsfähigkeit in der Gefäßchirurgie bewährt. Zwischen zwei dieser Halterungen wurden anstelle von nativen Venensegmenten vier von einem Biocompound-Stent umhüllte Venensegmente mit fortlaufender Naht befestigt. Dieses Klappenmodell aus autologen Venensegmenten in Biocompound-Stents (AVS-Modell) wurde anschließend hydrodynamisch getestet. Im Folgenden wird der Entwicklungsprozess der Venensegmenthalterungen und Venensegmente erläutert.

#### 2.2.1 Aufbau der Venensegmenthalterungen aus Silikon und Dacron-/ Filzgewebe

Abb. 13 veranschaulicht den grundlegenden Aufbau einer Venensegmenthalterung. Ein Silikonzylinder wurde an einer Öffnungsseite durch eine Deckplatte verschlossen. Diese Deckplatte wies vier Öffnungen auf. Um eine ausreichende Formstabilität zu gewährleisten, wurde eine dünne Filzlage in die Silikonschicht eingearbeitet. An jeder Öffnung setzte ein Venenansatzröhrchen aus Dacron- oder Filzgewebe an. Bedingt durch die Anordnung entstand im Zentrum der Deckplatte zwischen den Öffnungen eine senkrecht zur Strömung liegende Fläche, die eine Erhöhung des Druckgradienten zur Folge hatte. Die Halterung wurde in diesem Bereich mit einem Silikonkegel ergänzt, dessen Basis am zentralen Bereich der Deckplatte ansetzte und dessen Spitze in das Lumen des Rohres zeigte, so dass das Blut gleichmäßig in die vier Öffnungen verteilt wurde.



Abb. 13: Schematische Darstellung der Bestandteile der Venensegmenthalterung

Das Modell wurde in mehreren, nachfolgend dargestellten Schritten optimiert.

Silikon-Dacron Modell: Der Silikonzylinder weist eine Länge von 2 cm und einen Durchmesser von 2,6 cm auf. Die Deckplatte hat vier Öffnungen mit jeweils einem Durchmesser von 0,9 cm. An jeder der vier Öffnungen setzt eine 0,5 cm hohe Dacronprothese mit 0,9 cm Durchmesser an.

Silikon-Filz-min Modell: Im Wesentlichen entspricht dieses Modell dem Silikon-Dacron Modell. Sowohl der Silikonzylinder als auch die Filzplatte und der Silikonkegel wurden beibehalten. Die an die Deckplatte ansetzenden Dacronprothesen haben eine quer verlaufende Rillung der Oberfläche, sogenannte Plisierfalten, die zu einer Verkleinerung des Innendurchmessers führt. Daher wurden diese durch glatte Filzröhrchen mit dem gleichen Außendurchmesser von 0,9 cm ersetzt.

Silikon-Filz-max Modell: In einer weiteren Modellgruppe wurde der gleiche Aufbau wie bei dem Silikon-Filz-min Modell gewählt. Die Venenansatzröhrchen bestanden ebenfalls aus Filz. Bei diesem Modell wurden jedoch die Öffnungen der Deckplatte und der Durchmesser der ansetzenden Filzröhrchen auf 1 cm erweitert (Abb. 14). Durch diese weitere Modifikation sollte eine Reduktion des Strömungswiderstandes erzielt werden. Denn analog zu dem Hagen-Poiseuille-Gesetz führt die Vergrößerung des Radius zu einer Verkleinerung des Druckgradienten um die vierte Potenz des Radius.



Abb. 14: Venensegmenthalterung, Silikon-Filz-max. Modell

# 2.2.2 Fertigung der gestenteten klappentragenden Venensegmente

Die Venensegmente wurden in 30° Grad warmen Wasser aufgetaut. Es folgte eine Spülung mit isotonischer Kochsalzlösung zur Entfernung des Gefriermediums. Im Anschluss wurden die Venensegmente mit isotonischer Kochsalzlösung gefüllt. Durch Schluss der Venenklappen kam es zu einer Ausweitung des Klappensinus. Mit feinen Einzelknopfnähten durch die Adventitia mit Prolene 4 Faden (Ethicon Prolene 4-0, Ethikon GmbH & Co., Norderstedt, Deutschland) wurde der Klappensinus markiert.

Ein Venensegment wurde vorsichtig auf einen Ballonkatheter (Datascope Corp., Fairfield, USA) gezogen. Anschließend wurde ein Biocompound-Stent (Biocompound Shunt 10 bzw. 11/250 mm, Alpha Research Switzerland GmbH, Lommiswil, Schweiz) mit einem Durchmesser von 10 bzw. 11 mm und einer dem Venensegment entsprechenden Länge über das Venensegment gezogen. Der Biocompound-Stent ist aus einem scherengitterförmigen Netzröhrchen aus Edelstahllegierung gefertigt, das eine begrenzte Ausdehnung sowohl in die Länge als auch in die Breite erlaubte. Die Vene wurde durch Füllung des Ballonkatheters aufgespannt und an den Biocompound-Stent gedrückt. Anschließend wurde die Vene ober- und unterhalb des Klappensinus mit Fibrinkleber (Tissucol Duo S 1 ml Immuno, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) mit dem Biocompound-Stent verklebt. Der zuvor durch eine Markierung sichtbar gemachte Bereich des Klappensinus wurde nicht an dem Biocompoud-Stent fixiert, um so eine Ausdehnung des Klappensinus zu ermöglichen (Abb. 15).



Abb. 15: Venensegment mit komplettem externen Biocompound-Stent

Nach dem Trocknen des Klebers wurden die extern gestenteten Venensegmente von dem entlüfteten Katheter abgezogen. Abb. 16 zeigt die fertigen, in den Biocompound-Stent integrierten Venensegmente. Um einen zur Befestigung ausreichenden Nahtrand zu erhalten, wurden die Enden der Venensegmente ca. 5 - 7 mm ober- und unterhalb des Klappensinus abgesetzt.



Abb. 16: In Biocompound-Stents integrierte Venensegmente

## 2.2.3 Autologe Venensegmentklappe mit komplettem externen Biocompound-Stent

Vier Venensegmente wurden samt Biocompound-Stent durch fortlaufende Naht mit Prolene 4 Faden zwischen zwei Venensegmenthalterungen unter Berücksichtigung der Klappenschlussrichtung genäht (Abb. 17).

Die Silikon-Dacron Halterung kombiniert mit vier komplett gestenteten Venensegmenten ergab die Vorserie 1. Die Silikon-Filz-min Halterungen mit vier komplett gestenteten Venensegmenten ergab die Vorserie 2.

Die optimierten Halterungen des Silikon-Filz-max Modells wurden mit vier komplett gestenteten Venensegmenten kombiniert und ergaben die Testserie A.



Abb. 17: Autologe Venensegmentklappe

An Venensegmenthalterungen genähte Venensegmente mit kompletten Biocompound-Stents (Testserie A)

#### 2.2.4 Autologe Venensegmentklappe mit unterbrochenem Biocompound-Stent

Nachdem die Klappenprothesen der Testserie A, bestehend aus den Silikon-Filz-max-Halterungen und den komplett gestenteten Venensegmenten, hydrodynamisch getestet wurden, wurden dieselben Klappenprothesen für eine weitere Messreihe, die Testserie B, verwendet. Sie wurden jedoch dahingehend verändert, dass der externe Biocompound-Stent im Bereich des Klappensinus vollständig herausgeschnitten wurde (Abb. 18). Durch die Fixierung des Biocompound-Stents mit Fibrinkleber war gewährleistet, dass dieser sich aufgrund seiner Scherengitterform nicht zusammenzog, so dass weiterhin eine Verstärkung der Venensegmente ober- und unterhalb des Klappensinus einschließlich der Sinuswurzel gegeben war.



Abb. 18: Schematische Darstellung der Fertigung der Testserie B (unterbrochener Stent) a) Zwei Venensegmenthalterungen aus Silikon-Filz tragen vier komplett in Biocompound-Stents integrierte Venensegmente (Testserie A) b) Durch Entfernen des Stents im Bereich der Klappensinus entsteht eine Venensegmentklappe mit unterbrochenem Biocompound-Stent (Testserie B)

# 2.3 Hydrodynamische Untersuchung

#### 2.3.1 Testapparat

Für die hydrodynamischen Untersuchungen wurde ein Kreislaufsimulator verwendet, mit dem es möglich ist, kreislaufähnliche Druck- und Flussbedingungen herzustellen.

Der grundsätzliche Aufbau des Kreislaufsimulators ist in Abb. 19 dargestellt. Ein offenes Reservoir (1) mit veränderbarem Flüssigkeitsstand bestimmt die atriale Vorlast. Der pulsatile Fluss wird durch eine Kolbenpumpe (2) erzeugt, welche durch eine kurvenförmig gearbeitete Antriebsscheibe (3) wellenförmig angetrieben wird. Die Frequenz des Antriebs ist variierbar. Der Pumpeneingang ist aus zwei speziell entwickelten Scheibenklappen (4), welche die Mitralklappe nachstellen, gebaut. Eine einstellbare Luftwiderstandskammer (5) am Pumpenausfluss ahmt die ventrikuläre Elastizität nach, um Druck- und Flussschwankungen in der Systole zu vermeiden.

Die zu untersuchende Herzklappenprothese wird zwischen zwei frei stehenden Halterungen aufgespannt und befestigt. Die Halterungen befinden sich in einem Flüssigkeitsreservoir (6), in denen das Testmaterial vor Austrocknung geschützt ist. Oberhalb des Klappenhalteapparates befindet sich ein optisches Fenster (7), das einen Blick auf die zu untersuchende Klappe erlaubt. Das Nachlast-System besteht aus drei Elementen: Einer höhenvariablen Flüssigkeitssäule (8), die für konstanten diastolischen Druck sorgt, einer Luftausdehnungskammer (9), die die charakteristische Gefäßdehnbarkeit nachbildet und einem speziellen nichtlinearen Widerstandselement, als peripheren Gefäßwiderstand (10) (Scharfschwerdt et al., 2004).



Abb. 19: Schematische Darstellung und Abbildung des original Kreislaufsimulators Nähere Erläuterungen (1 - 13) siehe Text Seite 29 und 30

## 2.3.2 Messwertaufnahme und –auswertung

Für die Erfassung von Druckdifferenzen über der Klappenkonstruktion befinden sich Drucksensoren (11) 4 cm unterhalb und 6,5 cm oberhalb der Klappenebene – Envec Ceracore M (Endress+Hauser, Maulburg, Deutschland). Der Durchfluss der Klappenkonstruktion wurde vor der Klappenebene mit einem HT207 Ultraschall-Flussmesser (Transonic Systems Inc., Ithaca, NY) (12) gemessen und dokumentiert. Mit Hilfe einer Hochgeschwindigkeitskamera (Motionscope HR1000, Redlake Imaging Corp., Morgen Hill, USA) (13) konnte das Öffnen und Schließen der Klappe dokumentiert werden (Abb. 20).



Abb. 20: Hochgeschwindigkeitsaufnahmen der bikuspiden Venenklappen im Kreislaufsimulator (links: Systole, rechts: Diastole)

In Abb. 21 werden die Druck- und Flussverläufe einer nachgestellten Herzaktion graphisch dargestellt.



Abb. 21: Exemplarische Druck- und Flussverläufe zur Darstellung der zu verwertenden Parameter Nähere Erläuterungen (A – E) siehe Text Seite 32

Aus den gemessenen Werten können folgende klappenspezifische Parameter abgeleitet werden (ISO 5840, 1996).

**Mittlerer Druckgradient:** Der mittlere transvalvuläre Druckgradient ist der Mittelwert der Druckdifferenzen über der Klappenkonstruktion in der Systole, gemessen ab dem Zeitpunkt, an dem der rechtsventrikuläre Druck den Pulmonalarteriendruck übersteigt (Punkt A) und es zum Öffnen der Klappen kommt, bis zu dem Punkt, an dem der rechtsventrikuläre Druck wieder unter den Pulmonalarteriendruck fällt (Punkt B).

**Schließvolumen:** Das Schließvolumen beinhaltet die Flüssigkeitsmenge, die vom Zeitpunkt der Stromumkehr (Punkt C) bis zum vollständigen Klappenschluss (Punkt D) durch die Klappe in den Ventrikel zurückfließt.

**Leckvolumen:** Ein anschließend auftretender diastolischer Rückfluss durch die formal geschlossene Klappe bis zum Beginn eines neuen Messzyklus wird als Leckvolumen bezeichnet (Punkt D bis Punkt E). Das Leckvolumen ist ein Maß für die Dichtigkeit einer Klappe.

Da es sich bei den Schließ- und Leckvolumen um einen Rückfluss handelt, haben diese gemessenen Werte in den Tabellen des Ergebniskapitels ein negatives Vorzeichen.

# 2.3.3 Durchführung der Testung

Die nachfolgend aufgeführten unterschiedlichen Klappenkonstruktionen wurden bei Schlagfrequenzen von 40/min, 52/min, 64/min und 80/min und einem Schlagvolumen von 54 ml untersucht. Aus technischen Gründen betrug der eingestellte diastolische Druck 60 mmHg. Von jeder Versuchsreihe wurden 10 Messreihen aufgezeichnet und die Werte gemittelt.

- Vorserie 1: In zwei Messreihen (AVS02, AVS03) entsprach die Halterung dem Silikon-Dacron Modell, die Venensegmente waren extern gestentet.
- Vorserie 2: Das Silikon-Filz-min Modell wurde in einer Messreihe (AVS04) mit extern gestenteten Venensegmenten getestet.

- Testserie A (kompletter Stent): Mit dem Silikon-Filz-max Modell und gestenteten Venensegmenten von größerem Durchmesser wurden 7 Messreihen (AVS05 bis AVS11) durchgeführt.
- Testserie B (unterbrochener Stent): Es wurden dieselben Prothesenkonstruktionen der Testserie A wieder verwendet. Der Biocompound-Stent wurde im Bereich des Klappensinus herausgeschnitten. Dies ergab eine Anzahl von 7 Messreihen (AVS05 ohne bis AVS11 ohne).

Als Testfluid diente physiologische Natriumchlorid-Lösung mit folgenden physikalischen Eigenschaften:

Temperatur23 °CDichte990 kg/ m³Viskosität0,9 mPa·s

# 2.4 Statistik

Die hydrodynamischen Messwerte wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung untersucht. Die Gruppenvergleiche der Testserie A mit der Testserie B und der Glasmodell-Serie mit der Testserie A wurden mit dem unabhängigen t-Test durchgeführt. Bei den Schließ- und Leckvolumen wurde wegen fehlender Normalverteilung zusätzlich bei den Testserien A (kompletter Stent) und B (unterbrochener Stent) der Wilcoxon-Test angewandt. Die Gruppenvergleiche der Testserie A mit der mechanischen SJM-Prothese wurden mit dem Student t-Test durchgeführt. Alle berechneten Werte werden im Folgenden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Werte von p < 0,05 werden als signifikant betrachtet.

# 3 Ergebnisse

# 3.1 Vorserie 1 und 2

In dieser ersten Messreihe wurden das Silikon-Dacron Modell (AVS02, AVS03) und das Silikon-Filz-min Modell (AVS04) mit komplett extern gestenteten Venensegmenten getestet. Die Ergebnisse dieser beiden Gruppen wurden zusammengefasst. Aufgrund der kleinen Fallzahl wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet.

# **3.1.1** Mittlerer Druckgradient

	40 bpm	52 bpm	64 bpm
AVS02 10,38		13,53	17,60
AVS03	VS03 8,37	11,02	14,72
AVS04	8,67	10,73	14,28
	9,28±0,80	11,76±1,26	15,53±1,47

Tabelle 1: Mittlere Druckgradienten [mmHg] der Vorserien 1 und 2

Mit steigender Frequenz vergrößerte sich der Druckgradient.

# 3.1.2 Schließvolumen

	40 bpm	52 bpm	64 bpm
AVS02	-1,43	-1,55	-1,59
AVS03	-1,51	-1,74	-2,07
AVS04	-1,43	-1,47	-1,59
	-1,73±0,47	-1,59±0,11	-1,75±0,23

Tabelle 2: Schließvolumen [ml] der Vorserien 1 und 2

Das Schließvolumen war bei diesen Vorserien in allen Frequenzbereichen ähnlich groß.

## 3.1.3 Leckvolumen

	40 bpm	52 bpm	64 bpm
AVS02 -		-	-
AVS03	-2,86	-1,92	-0,30
AVS04	-	-	-
	0,04±1,99	0,22±1,51	0,81±0,81

Tabelle 3: Leckvolumen [ml] der Vorserien 1 und 2

Die Klappen AVS02 und AVS04 waren kompetent, die Klappe AVS03 zeigte eine Insuffizienz.

### **3.2 Testserie A (kompletter Stent)**

Bei dieser Messreihe (AVS05 bis AVS11) wurde der Durchmesser der vier Venenansatzröhrchen aus Filz von jeweils 0,9 cm auf 1 cm vergrößert. Die angenähten Venensegmente mussten ebenfalls mindestens einen Durchmesser von 0,9 bis 1 cm aufweisen, sie waren komplett extern gestentet.

## 3.2.1 Mittlerer Druckgradient

	40 bpm	52 bpm	64 bpm	80 bpm	
AVS05	5,59	6,81	9,61	10,74	
AVS06	3,81	4,91	6,37	8,67	
AVS07	8,13	9,40	11,69	14,24	
AVS08	5,87	7,26	8,14	9,47	
AVS09	6,94	9,32	10,46	10,38	
AVS10	6,35	8,51	11,62	12,02	
AVS11	6,38	7,28	9,07	10,20	
	6.15±1.22	7.64±1.47	9.57±1.77	10.82±1.70	

 Tabelle 4: Mittlere Druckgradienten [mmHg] der Testserie A (kompletter Stent)

Der mittlere Druckgradient stieg mit zunehmender Frequenz in allen Messreihen an. Dieser Anstieg war zwischen allen getesteten Frequenzen signifikant (p < 0.05).

#### 3.2.2 Schließvolumen

	40 bpm	52 bpm	64 bpm	80 bpm
AVS05	-1,75	-1,95	-2,10	-2,42
AVS06	-0,80	-1,09	-1,62	-1,84
AVS07	-1,42	-1,60	-1,68	-2,02
AVS08	-1,93	-2,01	-2,17	-2,58
AVS09	-1,84	-2,02	-2,20	-2,57
AVS10	-1,69	-1,88	-2,13	-2,57
AVS11	-1,18	-1,41	-1,66	-1,97
	-1,52±0,38	-1,71±0,33	-1,94±0,25	-2,28±0,30

Tabelle 5: Schließvolumen [ml] der Testserie A (kompletter Stent)

Das Schließvolumen vergrößerte sich ebenfalls in allen Messbereichen mit zunehmender Frequenz (p < 0.05).

## 3.2.3 Leckvolumen

	40 bpm	52 bpm	64 bpm	80 bpm
AVS05	-4,31	-2,89	-1,41	0,00
AVS06	-4,53	-4,05	-3,19	-0,31
AVS07	-1,27	0,00	0,00	-0,45
AVS08	-3,72	-3,16	-1,26	-1,36
AVS09	-0,68	-0,33	0,00	0,00
AVS10	-0,35	-0,42	0,00	-0,18
AVS11	-0,52	-0,32	0,00	0,00
	-2,19±1,75	-1,60±1,57	-0,84±1,22	-0,33±0,45

Tabelle 6: Leckvolumen [ml] der Testserie A (kompletter Stent)

Die Leckvolumen verringerten sich mit höherer Schlagfrequenz. Diese Verringerung war statistisch relevant bei Frequenzerhöhung von 40/min auf 52/min und 52/min auf 64/min (p < 0.05).

# 3.3 Testserie B (unterbrochener Stent)

Nachdem die unter 3.2 beschriebene Messreihe, Testserie A, untersucht war, wurden die Biocompound-Stents im Bereich der Klappensinus bei allen Venensegmenten herausgeschnitten und dieselben Klappenprothesen (AVS05 ohne bis AVS11 ohne) erneut einer Messung unterzogen.

## 3.3.1 Mittlerer Druckgradient

	40 bpm	52 bpm	64 bpm	80 bpm
AVS05 ohne	4,07	5,76	9,42	9,64
AVS06 ohne	3,32	5,18	7,26	7,93
AVS07 ohne	9,67	12,56	12,59	15,90
AVS08 ohne	5,77	7,26	9,71	8,66
AVS09 ohne	7,16	8,63	10,54	10,72
AVS10 ohne	6,80	8,64	9,69	11,04
AVS11 ohne	5,76	7,21	10,02	10,84
	6,08±1,94	7,89±2,26	9,89±1,46	10,67±2,40

Tabelle 7: Mittlere Druckgradienten [mmHg] der Testserie B (unterbrochener Stent)
Auch bei dieser Testserie stieg der mittlere Druckgradient mit zunehmender Frequenz an. Ein signifikanter Anstieg konnte zwischen allen Frequenzen errechnet werden (p < 0,05) mit Ausnahme des Druckanstiegs bei Erhöhung von 64/min auf 80/min.

# 3.3.2 Schließvolumen

	40 bpm	52 bpm	64 bpm	80 bpm	
AVS05 ohne	-2,73	-2,49	-2,80	-2,61	
AVS06 ohne	-1,81	-1,91	-2,18	-2,38	
AVS07 ohne	-1,98	-1,88	-2,03	-2,46	
AVS08 ohne	-2,52	-2,23	-2,51	-2,70	
AVS09 ohne	-1,92	-2,05	-2,56	-2,43	
AVS10 ohne	-1,81	-1,97	-2,14	-2,56	
AVS11 ohne	-1,32	-1,53	-1,76	-2,02	
	-2,01±0,44	-2,01±0,44	-2,28±0,33	-2,45±0,20	

Tabelle 8: Schließvolumen [ml] der Testserie B (unterbrochener Stent)

Das Schließvolumen blieb in allen Frequenzbereichen nahezu konstant, statistisch konnte keine Signifikanz errechnet werden.

# 3.3.3 Leckvolumen

	40 bpm	52 bpm	64 bpm	80 bpm
AVS05 ohne	-13,19	-11,39	-9,76	-6,95
AVS06 ohne	-9,79	-7,86	-5,36	-1,68
AVS07 ohne	-1,39	-0,87	-0,79	-0,19
AVS08 ohne	-9,81	-8,09	-5,66	-4,46
AVS09 ohne	0,00	-0,10	0,00	0,00
AVS10 ohne	-3,95	-2,99	-2,62	-1,82
AVS11 ohne	-0,30	-0,10	0,00	0,00
	-5,49±4,97	-4,49±4,24	-3,46±3,38	-2,16±2,45

Tabelle 9: Leckvolumen [ml] der Testserie B (unterbrochener Stent)

Bis auf die Klappen AVS07 ohne, AVS09 ohne und AVS11 ohne zeigten die Klappen eine deutliche Insuffizienz. Insgesamt verringerte sich das Leckvolumen signifikant mit steigender Frequenz (p < 0.05).

# 3.4 Gruppenvergleich zwischen der Testserie A (kompletter Stent) und der Testserie B (unterbrochener Stent)

Nachdem die einzelnen Messreihen ausgewertet waren, wurde deutlich, dass sich die Testserien A und B den hydrodynamischen Anforderungen einer Bioprothese annäherten. Um den Einfluss des Biocompound-Stents auf die hydrodynamischen Parameter zu beurteilen, wurden im Folgenden die einzelnen Messparameter dieser Testserien miteinander verglichen.



### 3.4.1 Mittlerer Druckgradient

Diagramm 1: Vergleich der mittleren Druckgradienten der Testserien A (kompletter Stent) und B (unterbrochener Stent)

Das Diagramm 1 veranschaulicht, dass die mittleren Druckgradienten der Testserie A sich nicht wesentlich von denen der Testserie B unterschieden (p = n. s.). Der mittlere

Druckgradient wurde also durch das Herausschneiden der Stents im Bereich des Klappensinus nicht signifikant beeinflusst.



## 3.4.2 Schließvolumen

Diagramm 2: Vergleich der Schließvolumen der Testserien A (kompletter Stent) und B (unterbrochener Stent), \*p < 0,05

Die Klappenkonstruktionen der Testserie A wiesen ein statistisch signifikant geringeres Schließvolumen in den Frequenzbereichen von 40/min (p = 0,018), 52/min (p = 0,018), und 64/min (p = 0,018) auf als die Klappenkonstruktion der Testserie B. Bei einer Schlagfrequenz von 80/min war keine Signifikanz gegeben (Diagramm 2). Durch das Herausschneiden des Stents im Bereich der Klappensinus erhöhte sich somit das Schließvolumen.

# 3.4.3 Leckvolumen



Diagramm 3: Vergleich der Leckvolumen der Testserien A (kompletter Stent) und B (unterbrochener Stent), \*p < 0,05

Bei dem Vergleich der Leckvolumen beider Testserien zeigte sich ein deutlicher Unterschied. Bei einer Frequenz von 64/min war dieser Unterschied signifikant (p = 0,043) (Diagramm 3). Gegenüber der Testserie A stieg das Leckvolumen nach Herausschneiden der Stents im Bereich der Klappensinus an.

Insgesamt wies die Testserie A mit kompletten Stent somit günstigere hydrodynamische Messwerte auf als die Testserie B mit unterbrochenem Stent.

# 3.5 Gruppenvergleich zwischen der Glasmodell-Serie und der Testserie A (kompletter Stent)

Im Folgenden wurden die Werte der Glasmodell-Serie mit den Ergebnissen der Testserie A verglichen. Die hydrodynamischen Messwerte der Glasmodell-Serie wurden im Rahmen einer vorangegangenen bislang nicht veröffentlichten Dissertationsarbeit gewonnen. Die Messwerte sind im Anhang 7.1. tabellarisch aufgezeigt. Da die Messungen am selben Kreislaufsimulator durchgeführt wurden, ist ein Vergleich mit den in dieser Arbeit gewonnenen Daten möglich.



## 3.5.1 Mittlerer Druckgradient

Diagramm 4: Vergleich der mittleren Druckgradienten der Glasmodell-Serie und der Testserie A (kompletter Stent), \* p < 0,05

Die mittleren Druckgradienten des Glasmodells wurden jeweils bei Frequenzen von 40/min, 52/min und 64/min bestimmt. Die Resultate, Mittelwert und Standardabweichung, sind im Anhang, Tab. A, dargestellt. Im Vergleich zu der Glasmodell-Serie wies die Testserie A signifikant geringere mittlere Druckgradienten auf  $(6,15 \pm 1,22 \text{ mmHg versus} 14,1 \pm 7,39 \text{ mmHg bei } 40/min, p = 0,023$ ; 7,64 ± 1,47 mmHg versus 15,27 ± 8,11 mmHg bei 52/min, p = 0,046; 9,57 ± 1,77 mmHg versus 19,76 ± 9,39 mmHg bei 64/min, p = 0,023). Veranschaulicht wird dies im Diagramm 4.

## 3.5.2 Schließvolumen



Diagramm 5: Vergleich der Schließvolumen der Glasmodell-Serie und der Testserie A (kompletter Stent)

Die Schließvolumen der Glasmodell-Serie wurden jeweils bei Frequenzen von 40/min, 52/min und 64/min bestimmt. Die Resultate, Mittelwert und Standardabweichung, sind im Anhang, Tab. B, dargestellt.

Die gemessenen Werte der Testserie A unterschieden sich nicht signifikant von den Werten der Glasmodell-Serie (p = n. s.). Die Werte betrugen im Einzelnen  $1,52 \pm 0,38$  ml versus  $1,74 \pm 0,44$  ml bei 40/min.,  $1,71 \pm 0,33$  ml versus  $2,06 \pm 0,21$  ml bei 52/min und  $1,94 \pm 0,25$  ml versus  $1,79 \pm 0,43$  ml bei 64/min. (Diagramm 5).



## 3.5.3 Leckvolumen

Diagramm 6: Vergleich der Leckvolumen der Glasmodell-Serie und der Testserie A (kompletter Stent)

Die Leckvolumen des Glasmodells wurden jeweils bei Frequenzen von 40/min, 52/min und 64/min bestimmt. Die Resultate, Mittelwert und Standardabweichung, sind im Anhang, Tab. C, dargestellt.

Bei der Glasmodell-Serie zeigten sich insgesamt sehr hohe Werte für das Leckvolumen. Es fiel auf, dass zwei von sieben Klappen hochgradig insuffizient waren (Diagramm 6). Die Klappen der Testserie A zeigten hingegen einen suffizienten Klappenschluss mit nur sehr geringen Leckvolumen. Die Leckvolumen betrugen  $2,20 \pm 1,76$  ml versus  $13,44 \pm 12,82$  ml bei 40/min;  $1,6 \pm 1,57$  ml versus  $11,24 \pm 11,87$  ml bei 52/min und  $0,84 \pm 1,12$  ml versus  $8,41 \pm 8,78$  ml bei 64/min. Aufgrund der hohen Standardabweichungen in der Glasmodell-Serie konnte kein signifikanter Unterschied berechnet werden (p = n. s.).

Zusammenfassend zeigte die Testserie A deutlich bessere hydrodynamische Eigenschaften als die Glasmodell-Serie. Die Schließ- und Leckvolumen waren geringer, beim Druckgradienten wies die Verringerung statistische Signifikanz auf.

# 3.6 Gegenüberstellung von handelsüblichen Prothesen mit der Testserie A (kompletter Stent)

Zum Vergleich mit der Testserie A dienten handelsübliche Klappen, die mechanische SJM-Herzklappe und die biologische Carpentier-Edwards Klappe. Die Werte des mechanischen Herzklappenersatzes wurden hinsichtlich Druckgradient, Schließ- und Leckvolumen an demselben Kreislaufsimulator gewonnen, an dem auch die autologen Venensegmentklappen untersucht wurden. Die Vergleichswerte für den Druckgradienten bei biologischem Klappenersatz wurden einer Studie von Levine entnommen (Levine et al., 1981). Es wurden Daten von Carpentier-Edwards Prothesen mit einem Durchmesser von 23 mm und 25 mm herangezogen.

# 14 12 Druckgradient [mmHg] 10 8 Ξ 6 4 2 0 40 bpm 52 bpm 64 bpm 80 bpm □ SJM-Prothese Testserie A

#### 3.6.1 Mittlerer Druckgradient

Diagramm 7: Vergleich der mittleren Druckgradienten der mechanischen SJM-Prothese und der Testserie A (kompletter Stent), \*p < 0,05

Die ermittelten Druckgradienten der mechanischen SJM-Prothese sind als Mittelwert und Standardabweichung im Anhang, Tab. D, aufgeführt. Es ergaben sich bei der SJM-Herzklappe bei einer Frequenz von 40/min geringere Druckgradienten als bei der Testserie A  $(4,65 \pm 0,04 \text{ mmHg} \text{ versus } 6,15 \pm 1,22 \text{ mmHg}, p = 0,024)$ . Ebenso lag der Druckgradient bei der Frequenz von 52/min  $(6,41 \pm 0,12 \text{ mmHg} \text{ versus } 7,64 \pm 1,47 \text{ mmHg}, p = 0,086)$  und 64/min  $(8,05 \pm 0,35 \text{ mmHg} \text{ versus } 9,57 \pm 1,77 \text{ mmHg}, p = 0,084)$  unter den Werten der Testserie A. Bei einer Frequenz von 80/min wies hingegen die Testserie A tendenziell geringere Werte auf  $(11,59 \pm 0,76 \text{ mmHg} \text{ versus } 10,82 \pm 1,70 \text{ mmHg}, p = 0,34)$  (Diagramm 7). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Prothesen bestand somit lediglich bei einer Frequenz von 40/min.

Für die Carpentier-Edwards Bioprothese mit einem Durchmesser von 23 mm wurde bei einem Herzzeitvolumen von 4,7  $\pm$  0,9 l/min ein Druckgradient von 7,6  $\pm$  6,2 mmHg gemessen. Die Prothese mit einem Durchmesser von 25 mm hatte bei einem Herzzeitvolumen von 4,6  $\pm$  0,5 l/min einen transvalvulären Gradienten von 8,3  $\pm$  5,9 mmHg. In der Testserie A wurde bei einer Schlagfrequenz von 80/min ein vergleichbares Herzzeitvolumen von 4,32 l/min erreicht. Der Druckgradient lag hier bei 10,82  $\pm$  1,70 mmHg, also geringfügig höher als bei der Carpentier-Edwards Bioprothese.

## 3.6.2 Schließvolumen



Diagramm 8: Vergleich der Schließvolumen der mechanischen SJM-Prothese und der Testserie A (kompletter Stent)

Die ermittelten Schließvolumen der mechanischen SJM-Prothese sind als Mittelwert und Standardabweichung im Anhang, Tab. E, aufgeführt. Vergleicht man die Werte für die Schließvolumen der SJM-Prothese und der Testserie A (Diagramm 8), so waren diese im Durchschnitt bei der Testserie A geringer als bei der SJM-Prothese, ohne dass dies signifikant war (p = n. s.). Im Einzelnen betrugen sie für die SJM-Prothese bei einer Frequenz von 40/min 2,01 ± 0,35 ml versus 1,52 ± 0,38 ml für die Testserie A, bei einer Frequenz von 52/min 2,51 ± 0,57 ml versus 1,71 ± 0,33 ml, bei einer Frequenz von 64/min 2,26 ± 0,3 ml versus 1,94 ± 0,25 ml und bei einer Frequenz von 80/min 2,27 ± 0,37 ml versus 2,28 ± 0,30 ml.

## 3.6.3 Leckvolumen



Diagramm 9: Vergleich der Leckvolumen der mechanischen SJM-Prothese und der Testserie A (kompletter Stent), \*p < 0,05

Die Leckvolumen der mechanischen SJM-Prothese sind als Mittelwert und Standardabweichung im Anhang, Tab. F, aufgeführt. Die Leckvolumen der Testserie A lagen deutlich unter denen der mechanischen SJM-Prothese (Diagramm 9). Dieser Unterschied war in allen Frequenzen signifikant. Die Werte bei einer Frequenz von 40/min betrugen  $4,93 \pm 0,14$  ml versus  $2,20 \pm 1,76$  ml (p = 0,0086), bei 52/min  $3,84 \pm 0,11$  ml versus  $1,60 \pm 1,57$  ml (p = 0,013), bei 64/min  $3,11 \pm 0,06$  ml versus  $0,84 \pm 1,12$  ml (p = 0,0025) und bei 80/min  $1,76 \pm 0,14$  ml versus  $0,33 \pm 0,45$  ml (p = 0,00012).

Zusammenfassend zeigt der Vergleich der AVS-Klappe mit der mechanischen SJM-Prothese, dass lediglich bei einer Frequenz von 40/min ein signifikant geringerer Druckgradient bei der SJM-Prothese gemessen wurde. In den übrigen Frequenzbereichen reichen die Messwerte der AVS-Klappe an die der SJM-Prothese heran. Die Schließ- und Leckvolumen fielen bei der AVS-Klappe geringer aus. Das Leckvolumen der AVS-Klappe zeigte sogar in allen Frequenzbereichen signifikant geringere Werte. Im Vergleich mit Literaturdaten wies die AVS-Klappe einen nur geringfügig erhöhten Druckgradienten (etwa 3 mmHg) gegenüber einer handelsüblichen Carpentier-Edwards Bioprothese auf.

# **4** Diskussion

Mit dieser Arbeit gelang es, einen autologen Herzklappenersatz aus klappentragenden Beinvenensegmenten weiterzuentwickeln. Mehrere Testserien der autologen Venensegmentklappe mit externem Biocompound-Stent wurden auf ihre hydrodynamischen Eigenschaften untersucht. Die Testserie A mit komplettem Stent zeigte am Kreislaufsimulator gegenüber der Testserie B mit unterbrochenem Stent hinsichtlich mittlerem Druckgradienten, Schließ- und Leckvolumen günstigere hydrodynamische Messwerte. Daher wurden die Funktionsparameter der Testserie A denen des Vormodells (Glasmodell-Serie) und handelsüblichen Prothesen gegenübergestellt. Der Vergleich der Testserie A mit der Glasmodell-Serie zeigte für die Testserie A signifikant geringere Druckwerte sowie deutlich verminderte Schließ- und Leckvolumen. Bei der Gegenüberstellung der Testserie A mit der mechanischen SJM-Prothese wurden vergleichbare Druckgradienten bei verringertem Schließ- und Leckvolumen festgestellt. Gegenüber den Literaturdaten einer handelsüblichen Carpentier-Edwards Prothese wies die Testserie A einen nur geringfügig erhöhten Druckgradienten auf.

In der vorliegenden Arbeit konnte damit ein autologer Herzklappenersatz aus klappentragenden Beinvenensegmenten entwickelt werden, dessen hydrodynamische Funktionswerte mit denen klinisch verwendeter Klappenprothesen vergleichbar ist. Perspektivisch könnte der autologe Herzklappenersatz aus klappentragenden Beinvenensegmenten im Rahmen der Ross-Operation die durch Entnahme der autologen Pulmonalklappe fehlende Herzklappe des rechtsventrikulären Ausflusstraktes ersetzen.

# 4.1 Hydrodynamische Eigenschaften der autologen Venensegmentklappe mit externem Biocompound-Stent

Bei der in dieser Arbeit entwickelten autologen Venensegmentklappe mit externem Biocompound-Stent wurde durch mehrere Modifikationen eine Vergrößerung der Durchströmungsfläche und dadurch kongruent zum Hagen-Poiseuille-Gesetz eine Reduktion des Druckgradienten erzielt. Zum einen wurde Dacron bzw. Filz zur Herstellung der Venensegmenthalterung verwendet. Hierdurch konnte der Innenradius der Venensegmenthalterungen vergrößert werden. Zum anderen wurden bei der autologen Venensegmentklappe mit externem Biocompound-Stent die Venensegmente End-zu-End

an die Venenansatzröhrchen genäht. Bereits durch diese Verbesserungen konnten die Druckgradienten der Vorserie auf 15,53 ± 1,47 mmHg bei 64/min verringert werden. Durch eine weitere Durchmesservergrößerung der Venenansatzröhrchen sowie der Venensegmente von 0,9 auf 1 cm konnten die Druckgradienten der Testserie A (kompletter Stent) auf  $9,57 \pm 1,77$  mmHg bei 64/min weiter reduziert werden. Die bei der Testserie B (unterbrochener Stent) vorgenommene Freilegung des Klappensinus führte im Vergleich zur Testserie A zu keiner statistisch signifikanten Veränderung des Druckgradienten. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass bei der Testserie A die Ausdehnung der Vene im Bereich des Klappensinus durch den Stent nicht behindert wurde und daher keine hydrodynamisch relevante Stenosierung durch den externen Biocompound-Stent wurde. verursacht Durch die angeführten Modifikationen der autologen Venensegmentklappe konnte die Testserie A im Vergleich zur Glasmodell-Serie in allen Frequenzbereichen signifikant geringere Druckgradienten aufzeigen. Zwischen den Druckgradienten der autologen Venensegmentklappe der Testserie A und der handelsüblichen mechanischen SJM-Prothese war bei einer Herzfrequenz von 52/min, 64/min und 80/min kein statistisch signifikanter Unterschied mehr messbar. Die in vitro gewonnenen Werte der mechanischen SJM-Prothese ähnelten den Daten, die von Walker und Scotten an einem Kreislaufsimulator gewonnen und veröffentlicht wurden (Walker und Scotten, 1994). Die Testserie A erreichte bei der Schlagfrequenz von 80/min ein vergleichbares Herzzeitvolumen wie die Carpentier-Edwards Bioprothese. Der transvalvuläre Druckgradient der Testserie A lag nur gering über den Werten der Bioprothese.

In Bezug auf das Schließvolumen konnte zwischen der Testserie A und der Testserie B ein statistisch signifikanter Unterschied dargestellt werden. Die Freilegung des Klappensinus in der Testserie B führte zu einer Zunahme des Schließvolumens. Da hier dieselben bikuspiden Venenklappen untersucht wurden, lässt sich folgern, dass der Biocompound-Stent die Vene vor übermäßiger Ausdehnung schützte, so dass sich die Venenklappen besser aneinander legen konnten. Im Gegensatz zu mechanischen Klappen ist das Schließvolumen deutlich verringert, was sich vermutlich mit der geringen Größe der einzelnen Venensegmente erklären lässt. Das geringere Schließvolumen stellt wegen der Verringerung der Gesamtregurgitation und damit des Energieverlustes einen großen Vorteil der autologen Venensegmentklappe mit externem Biocompound-Stent dar.

Das Leckvolumen vermindert sich in allen Messreihen mit zunehmender Schlagfrequenz. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Diastolendauer mit zunehmender Schlagfrequenz kürzer wird und damit das Rückflussvolumen bei gleicher Rückflussrate geringer wird. Bei der Testserie A (kompletter Stent) traten keine bis maximal kleine Leckvolumen auf. Im Vergleich zu der Testserie B (unterbrochener Stent) konnte bei einer Frequenz von 64/min ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Aufgrund der hohen Standardabweichungen und der kleinen Fallzahl war die Verringerung jedoch bei den übrigen Frequenzen nicht statistisch signifikant.

Die Glasmodell-Serie, deren Venensegmente nicht von einem Biocompound-Stent verstärkt wurden, wies große Leckvolumen auf. Bei zwei von sieben untersuchten Klappenprothesen wurden sogar schwere Insuffizienzen beobachtet. Die Klappen der Testserie A lieferten hier deutlich bessere Resultate. Auch hier gilt, dass die Verstärkung der Venensegmente durch den Biocompound-Stent die Vene vor einer übermäßigen Ausdehnung im Bereich des Klappensinus schützte und so eine verbesserte Koaptation der Venenklappensegel in der Diastole gewährleistet war. Analoge Beobachtungen wurden bei zwei unterschiedlichen Verfahren zum operativen Ersatz der erkrankten Aorta ascendens gemacht. Bei dem einen handelt es sich um das sog. "Remodeling"-Verfahren nach M. Yacoub (Sarsam und Yacoub, 1993). Die erkrankte Wand der Aorta ascendens wurde oberhalb der funktionsfähigen Aortenklappe durch Dacrongewebe ersetzt, so dass die Struktur des anatomischen Anulus die Grenze zwischen Gefäßprothese und nativer Aortenwurzel bildete. Das "Reimplantations"-Verfahren nach T. David hingegen ersetzte die komplette Aortenwand von der Basis bis zur Aorta ascendens (David und Feindel, 1992). Die intakte Aortenklappe wurde anschließend in die Prothese fixiert. Beide Operationsverfahren wiesen gute Ergebnisse auf. Jedoch zeigten einige Studien, dass bei dem Remodeling-Verfahren nach Yacoub zwiebelförmige Aneurysmen mit erhöhter Perforationsgefahr entstanden. Eine fehlende Stabilität des Aortenklappenanulus und eine dadurch bedingte Dilatation der Aortenwurzel führten zu relevanten Aorteninsuffizienzen (Bassano et al., 1998; Bethea et al., 2004). Hingegen wurde bei dem Reimplantations-Verfahren nach David eine Dilatation der Aortenklappe durch die Aortenprothese verhindert und damit ein suffizientes Schließen der Taschenklappen langfristig gewährleistet.

Die mechanische Klappenprothese wies hinsichtlich der Leckvolumen signifikant höhere Werte auf als die autologe Venensegmentklappe der Testserie A. Dies ist durch die Konstruktion erklärbar. So ist bei den heute üblichen mechanischen Klappenprothesen durch die Gelenkaussparung im Gehäuse eine Leckage "eingebaut".

Es ist zu beachten, dass ein Pendelvolumen als Summe aus Schließ- und Leckvolumen aufgrund einer Volumenbelastung zu einer Mehrarbeit des Ventrikels mit der möglichen Folge einer exzentrischen Muskelhypertrophie führt. Daher sind diese Einflussgrößen, vor allem bei vorgeschädigten Herzen, so gering wie möglich zu halten.

### 4.2 Alternative Klappenprothesen für den rechtsventrikulären Ausflusstrakt

Der operative Herzklappenersatz kann erforderlich werden, wenn strukturelle Veränderungen an den Herzklappen zu Insuffizienzen oder Stenosen führen, die eine gestörte Hämodynamik zur Folge haben. Je nach Schweregrad der Fehlfunktion und abhängig von der klinischen Beschwerdesymptomatik wird die Indikation zum Herzklappenersatz gestellt (Vahanian et al., 2012). Eine Möglichkeit, die erkrankte Aortenklappe zu ersetzen, besteht in der Ross-Operation. Nach Sievers et al. weist die patienteneigene Pulmonalklappe in Aortenposition hervorragende Langzeitergebnisse auf (Sievers et al., 1998, Hanke et al., 2007). Da es sich um autologes Gewebe handelt, sind keine Sterilisations- oder Fixierungsprozesse notwendig. Dies hat den großen Vorteil, dass die Zellen ihre Vitalität, somit ihr Wachstumspotential und v. a. ihre Regenerations-fähigkeit beibehalten (Kreitmann et al., 1995).

Durch die Ross-Operation soll ein mechanischer Klappenersatz umgangen werden. Anstelle der entnommenen Pulmonalklappe werden biologische Herzklappenprothesen in Pulmonalklappenposition implantiert. Fukada et al. konnten nachweisen, dass im Niederdrucksystem des Pulmonalkreislaufs aufgrund der geringeren mechanischen Belastung von einer längeren Haltbarkeit der biologischen Prothesen ausgegangen werden kann als bei der Implantation in Aortenposition (Fukada et al., 1997). Da bei jungen Patienten biologische Herzklappen jedoch frühzeitig degenerieren und die Ross-Operation häufig bei jungen Patienten angewandt wird - im Jahr 2011 waren 23% der Patienten unter 18 Jahre alt (Funkat et al., 2012) - darf das Alter als Einflussfaktor nicht vernachlässigt werden. Zurzeit ist der pulmonale Homograft die Klappe der ersten Wahl für die Versorgung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes. Dieser zeigt zufriedenstellende Ergebnisse in Bezug auf die hämodynamischen Eigenschaften und die Haltbarkeit (Kirklin et al., 1993). Der Mangel an passenden Homografts in Verbindung mit einer begrenzten Lebensdauer erfordert jedoch die weitere Entwicklung neuer Klappenprothesen.

Auf der Suche nach Alternativen für den Herzklappenersatz an Stelle der Pulmonalklappe wurden Herzklappenprothesen in modifizierten Ansätzen hergestellt. So wurden Herzklappenmodelle aus verschiedenem autologem Gewebe konstruiert oder "altbewährte" Klappenprothesen, wie der Homograft, durch Dezellularisierung verändert. Tissue Engineering ist ein weiterer Ansatz zur Entwicklung von neuen Klappenprothesen. Des Weiteren gibt es eine bovine Herzklappenprothese, die Contegra®-Bioprothese, die aus einem klappentragenden Segment der Vena jugularis von Rindern hergestellt wird. Im Folgenden wird auf diese alternativen Herzklappenmodelle näher eingegangen.

Als Alternative zu den Homografts wurden Herzklappenprothesen aus verschiedenem autologen Gewebe entwickelt, wie z.B. Fascia lata, Perikard oder Pulmonalarteriengewebe (Senning et al., 1967; Fabiani et al., 1995). Die Kurzzeitergebnisse waren häufig zufriedenstellend. So war in einer Studie von Gundry et al. bei 84% der Patienten, die eine monokuspide Herzklappe aus autologem Perikard erhalten hatten, eine gute postoperative Klappenfunktion nachweisbar. Aber bereits nach 24 Monaten war nur noch bei 14% der Patienten eine normale Funktion vorhanden (Gundry et al., 1994). Die autologen Herzklappen aus Fascia lata wiesen mittelfristig hohe Druckgradienten über der Klappe auf sowie Regurgitationen, die auf morphologische Veränderungen der Klappensegel zurückzuführen waren (Macartney et al., 1975). Da es sich um autologes Gewebe handelte, waren die Veränderungen der Klappen nicht auf immunologisch bedingte Reaktionen zurückzuführen. Dieses Gewebe wurde, vergleichbar mit den xenogenen Bioprothesen, vor der Implantation mit Glutaraldehyd fixiert, um eine ausreichende mechanische Stabilität des Gewebes zu erzielen. Durch die notwendige Glutaraldehydfixierung entstehen devitalisierte Zellen. An diesen Zellen kommt es aufgrund gestörter Membranfunktionen zu Ansammlungen von Kalziumionen, die mit den phosphatreichen Zellmembranen reagieren und Kalziumphosphatkristalle ausbilden (Levy, 1994). Die Klappenprothesen aus glutaraldehydfixiertem autologem Gewebe konnten somit den im Organismus ablaufenden

Kalzifizierungsprozessen bei fehlender Regenerationsfähigkeit nicht entgegenwirken und degenerierten daher frühzeitig.

Ein weiterer Ansatz zur Entwicklung von Herzklappenprothesen stellt das kardiale Tissue Engineering dar. Es beschäftigt sich mit dem Ersatz erkrankter kardialer Strukturen durch in vitro hergestellte Organoide auf der Basis autologer Zellen. Als Grundgerüst können biodegradierbare Polymere oder dezellularisierte allogene oder autologe Klappen dienen, die im Folgenden in vitro oder in vivo mit autologen Myofibroblasten und Endothelzellen wiederbesiedelt werden (Stamm und Steinhoff, 2002). Hoerstrup et al. zeigten, dass auch mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark oder, wie Guleserian et al. beschrieben, autologe Stammzellen aus dem Nabelschnurblut zur Herstellung funktionstüchtiger Klappen benutzt werden können (Hoerstrup et al., 2000; Guleserian et al., 2001). Im Tierversuch konnte durch Shinòka et al. eine regelrechte Klappenfunktion für bis zu sechs Monate nachgewiesen werden (Shin`oka et al., 1995). Ziel ist die Herstellung einer vitalen Herzklappenprothese, die nach Implantation aus Zellen des Empfängerorganismus und dem biologisch inertem Grundgerüst der Spenderklappe besteht.

Durch solch kardiales Tissue Engineering wurde aus dem "klassischen" Homograft ein dezellularisierter pulmonaler Homograft, der sogenannte Synergraft, entwickelt. Man erhoffte sich, dass der Synergraft aufgrund der Dezellularisierung keine Immunreaktionen hervorruft, dass sich nach Implantation patienteneigene Endothelzellen an das Herzklappengerüst ansiedeln und dass es zu einer verminderten Kalzifizierung kommt. Bei einer kleinen Fallzahl von vier implantierten Synergrafts bei Kindern konnte hingegen keine Reendothelialisierung nachgewiesen werden. Stattdessen beschrieben Simon et al. frühzeitige degenerative Veränderungen der Synergrafts (Simon et al., 2003). Hierfür werden übermäßig starke immunologische Reaktionen im Kindesalter verantwortlich gemacht. Untersuchungen an einem erwachsenen Patientenkollektiv konnten eine verminderte immunologische Antwort nach Implantation eines Synergrafts im Vergleich zu einem Homograft nachweisen. Dies spiegelte sich jedoch nicht in einer verbesserten Hämodynamik wieder (Bechtel et al., 2003). In weiteren Studien von Bechtel et al. konnte nach einem Zeitraum von sechs und zweiundfünfzig Monaten sowohl bei den Synergrafts als auch bei den Homografts ein Anstieg des Druckgradienten über der Klappe nachgewiesen werden. Dieser war nach zweiundfünfzig Monaten bei dem Synergraft

<u>53</u>

jedoch signifikant höher. Dies deutet darauf hin, dass der erwartete Vorteil dieser Klappe gegenüber konventionellen Bioprothesen nicht gegeben ist (Bechtel et al., 2005; Bechtel et al., 2008).

Die Contegra®-Bioprothese, eine bovine Herzklappe, soll an dieser Stelle Erwähnung die autologe Herzklappe aus klappentragenden finden. da sie ebenso wie Beinvenensegmenten aus einem klappentragendem Segment der Vena jugularis von Rindern hergestellt wird. Im Gegensatz zu den Venenklappen der Vena femoralis liegt bei der Contegra®-Klappe eine trikuspide Klappe vor. Sie wird durch Glutaraldehyd konserviert. Brown et al. sowie Mert et al. konnten zeigen, dass es sich bei der Contegra®-Bioprothese um eine attraktive Alternative zum pulmonalen Homograft handelt, welche sehr zufrieden stellende Kurzzeitergebnisse aufwies (Mert et al., 2005; Brown et al., 2006). Nach einem Beobachtungszeitraum von 5 bis 6 Jahren wurden jedoch in der Studie von Sekarski et al. hämodynamisch relevante Stenosen beschrieben, die v. a. bei präoperativ bestandenen kleinen Pulmonalarterien und einem jungen Alter zum Zeitpunkt der Operation auftraten (Sekarski et al., 2007). Sfyridis et al. konnten über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 85 Monaten eine Zunahme des Druckgradienten und eine zunehmende Klappeninsuffizienz nachweisen. Dies war jedoch nicht signifikant (Sfyridis et al., 2011). Es ist zu erwarten, dass nach Implantation der Contegra®-Bioprothese im Langzeitverlauf Reoperationen erforderlich werden, da bei fehlender Vitalität ein Mitwachsen der Prothese nicht möglich ist und aufgrund der Glutaraldehydfixierung auch bei diesem Klappenmodell Kalzifizierungen auftreten.

# 4.3 Vorteile der autologen Venensegmentklappe mit externem Biocompound-Stent in Bezug zu den Alternativmodellen

Der Vorteil des hier vorgestellten Herzklappenmodells liegt darin, dass es aus autologem Gewebe konstruiert wurde. Das verwendete Gewebe entstammt dem Gefäßsystem. Die einzelnen Venensegmente enthalten jeweils einen funktionsfähigen Klappenapparat. Die Venenklappen der Vena femoralis superficialis liegen im Oberschenkel. Dort sind sie einem hydrostatischen Druck von ca. 40-50 mmHg ausgesetzt. Es kann demnach davon ausgegangen werden, dass sie den mechanischen Ansprüchen eines Herzklappenersatzes in Pulmonalklappenposition gerecht werden. Im Gegensatz zur Contegra®-Bioprothese

werden bei der autologen Venensegmentklappe vier klappentragende Venensegmente verwendet. Durch die Summation der einzelnen Durchströmungsflächen konnte eine große Gesamtfläche erreicht werden. die ausreichend so dass autologe Venensegmentklappe mit externem Biocompound-Stent bei adulten Patienten einsetzbar sein sollte. Ein Mitwachsen der autologen Venensegmentklappe ist, wie bei anderen nicht möglich, die Venensegmenthalterung Klappenprothesen, da zwar aus implantierbarem, jedoch synthetischem Material besteht. Da es sich um autologes Gewebe handelt, sind keine immunologischen Reaktionen zu erwarten, die zur Zerstörung der Klappe führen könnten. Zudem sind aufgrund des autologen Gewebes keine Sterilisationsoder Kryokonservierungsverfahren erforderlich. Ein Fixierungsprozess mit Glutaraldehyd zur Erhöhung der mechanischen Stabilität ist ebenfalls nicht notwendig. Die Zellen behalten somit ihre Vitalität bei. Diesem Herzklappenmodell wird daher eine mögliche Regenerationsfähigkeit zugesprochen, so dass eine längere Haltbarkeit auch bei jungen Patienten erwartet werden kann.

# 4.4 Klinische Anforderungen an eine autologe Venensegmentklappe mit externem Biocompound-Stent

Der in dieser Arbeit vorgestellte autologe Klappenersatz lieferte sehr gute hydrodynamische Ergebnisse. Vor allem das Klappenmodell der Testserie A (kompletter Stent) überzeugte durch gute Resultate in allen zu messenden Parametern. Der autologe Klappenersatz erscheint für die Anwendung in der Pulmonalposition aufgrund der Ergebnisse der hydrodynamischen Messungen brauchbar und könnte, da alle Messungen sogar mit einem höheren als dem normalen diastolischen Druck durchgeführt wurden, potentiell auch bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie eingesetzt werden.

Wie bei der Auswertung der Druckgradienten gezeigt werden konnte, sollte eine möglichst große Durchströmungsfläche erreicht werden. Hierfür ist es notwendig, dass die verwendeten Venensegmente einen Durchmesser von ca. 1 cm oder mehr aufweisen. Zu der Planung eines solchen autologen Klappenersatzes gehört daher die Überprüfung, ob der Patient über ausreichend große Venen verfügt und auch, ob eine ausreichende Anzahl von Venenklappen vorhanden ist. Dies lässt sich am besten durch eine Phlebographie

Zur Überprüfung der Suffizienz der Venenklappen untersuchen. kann eine duplexsonographische Untersuchung herangezogen werden. Eine Entnahme der Vena femoralis superficialis ist in vivo möglich, da der Blutrückfluss durch Kollateralkreisläufe gewährleistet ist. Plethysmographisch kann anschließend zwar eine venöse Rückflussbehinderung nachgewiesen werden (Schanzer et al., 1991). Jedoch zeigten schon Szilagyi et al. im Jahre 1949, dass es nach Ligatur der Vena femoralis superficialis zur Prophylaxe der Lungenembolie bei tiefer Beinvenenthrombose in nur 2% zu relevanten Rückflussproblemen kam (Szilagyi et al., 1949). In einer aktuelleren Langzeitverlaufsstudie von Schulmann et al. konnte in keinem Fall von 116 Spenderextremitäten ein postthrombotisches Syndrom nachgewiesen werden (Schulmann et al., 1987).

Es gibt unterschiedliche Verfahren zur Venenentnahme. Zum einen kann eine offene chirurgische Entnahme erfolgen. Das heißt, dass an der Entnahmestelle der Vene ein Hautschnitt erfolgt und das zuvor bestimmte Venensegment freipräpariert und exzidiert wird. Zum anderen gibt es endoskopische Verfahren, die eine minimal invasive Gewinnung der Venensegmente möglich machen. Sie werden häufig zur Gewinnung der oberflächlichen Vena saphena bei aortokoronaren Venenbypass-Operationen angewandt. Das endoskopische Verfahren hinterlässt durch die kleineren Hautschnitte ein schöneres kosmetisches Ergebnis und verursacht geringere Schmerzen (Bonde et al., 2004). Ein weiterer großer Vorteil ist, dass weniger Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen auftreten (Lai et al., 2006). Besonders bei Risikopatienten, die z.B. an Adipositas oder Diabetes mellitus leiden, konnten Carpino et al. signifikant geringere Komplikationsraten nachweisen (p = 0.01) (Carpino et al., 2000). Fabricious et al. konnten zeigen, dass durch die endoskopische Entnahme, die unter Zugspannung der Vene erfolgt, kein Schaden an der Vene und dem Endothel entsteht (Fabricious et al., 2000). Die Gewinnung der Vena femoralis superficialis ist potentiell schwieriger. Sie gehört im Gegensatz zur Vena saphena dem tiefen Venensystem an. Da sie bindegewebig mit der Arteria femoralis verbunden ist, besteht somit eine Verletzungsgefahr der Arterie mit der Gefahr nachfolgender Blutungskomplikationen. Es wird mutmaßlich sowohl Operateure als auch Patienten geben, die nicht bereit sind, zusätzlich zu der anstehenden Herzoperation einer Venenentnahme an beiden Oberschenkeln zuzustimmen. Da eine längere Haltbarkeit der autologen Venensegmente im Vergleich zu Glutaraldehyd fixierten xenogenen Bioklappen vermutet werden kann, wäre der große operative Aufwand insbesondere bei jungen Patienten zu rechtfertigen.

Die Venensegmenthalterungen wurden in dieser Studie aus Silikon und Dacron oder Silikon und Filz gefertigt. Dacron ist ein Polyester. Aus einem Garn dieses Polyesters werden Gefäßprothesen in Form von Röhren oder Y-Prothesen gestrickt. Sicherlich ist es auch möglich, eine Prothese in der Form, wie sie für die Venensegmenthalterung dieser Herzklappenprothese benötigt wird, anfertigen zu lassen. Da Dacron eine geringe Porosität aufweist, ist es erforderlich, dass die Prothesen durch Vorgerinnung (preclotting) blutdicht gemacht werden. Alternativ gibt es Dacronprothesen, die mit einer Beschichtung, z.B. aus Kollagenen oder Albuminen versehen wurden. In diesem Fall ist keine Vorgerinnung erforderlich. Nachteilig ist jedoch, dass die Eiweiße zu Fremdkörperreaktionen führen können. Ein weiterer Nachteil von Dacronprothesen liegt darin, dass eine Rillung der Röhren vorliegt. Dies führt zu einer Verkleinerung des Innenradius. Nach Testung der Vorserien wurden die Venenansatzröhrchen der Venensegmenthalterung anstelle von Dacron mit Filz gefertigt, wodurch eine Vergrößerung des Innenradius und damit einhergehend eine Verringerung des Druckgradienten erzielt werden konnte.

Als alternatives Material zur Anfertigung der Venensegmenthalterung wäre Teflon geeignet. Hierbei handelt es sich um ein Polymer aus Tetraflourethylen (PTFE). Teflonprothesen sind glatt und primär blutdicht. Dies wäre für das untersuchte Modell vorteilhaft. Bei beiden Materialien kommt es nach Implantation zur Bildung einer Neointima und zur Ansiedlung von Neoendothel. Die Neointima kann durch Proliferation zu einer Stenosierung des Lumens führen. Dies wird vor allem im Bereich von Anastomosen beobachtet. Die Ansiedlung von Neoendothel durch den Blutstrom oder durch Einwachsen von Kapillaren hingegen ist vorteilhaft. Inwieweit diese Prozesse bei der autologen Venensegmentklappe eine Rolle spielen, muss weiterführend untersucht werden. Da die autologe Venensegmentklappe im Bereich des arteriellen Gefäßsystems implantiert wird und die Diameter der Prothese ausreichend groß sind, sollte keine dauerhafte Antikoagulationstherapie erforderlich sein.

Bevor eine solche autologe Venensegmentklappe bei Patienten implantiert wird, sind Versuche im Tiermodell notwendig, um mittelfristige und langfristige Ergebnisse in Bezug auf Hämodynamik, Klappenfunktion und Haltbarkeit zu gewinnen. Vor einer in vivo-Testung des autologen Klappenersatzes ist zu überlegen, wie die Klappenprothese an Stelle der Pulmonalklappe implantiert werden kann, ohne dass es zu Abknickungen der Venensegmente kommt. Die extravasale Lage des Biocompound-Stents hat den Vorteil, dass keine thrombogenen Reaktionen hervorgerufen werden. Hingegen muss untersucht werden, ob es durch im Verlauf entstehende bindegewebige Verwachsungen im Bereich des extravasal gelegenen Biocompound-Stents zu einer Bewegungseinschränkung oder gar Stenosierung der Venensegmente kommen kann.

In dieser Arbeit wurde der extern gelegene Biocompound-Stent mit Fibrinkleber an den Venensegmenten fixiert. Das Fixieren der Stents sollte gewährleisten, dass sich der scherengitterförmige Biocompound-Stent nicht zusammenzieht, nachdem ein Teil des Stents herausgeschnitten wurde. Für die Messungen der Testserie B (unterbrochener Stent) war es entscheidend, die Venenwurzel durch den Stent verstärkt zu wissen. Durch die gewonnenen Messdaten und dem Vergleich der Testserien A und B konnte gezeigt werden, dass der Stent die Ausdehnung des Sinus nicht einschränkte und somit das Herausschneiden des Stents im Bereich des Klappensinus keinen Vorteil erbrachte. Es ist denkbar, dass das Fixieren des Stents mit Fibrinkleber somit nicht weiter erforderlich ist. Dies hätte eine Vereinfachung der Fertigung der autologen Venensegmentklappe zur Folge.

### 4.5 Einschränkungen der Studie

Es handelt sich bei dieser Untersuchung um eine in vitro-Studie. Die verwendeten Venensegmente wurden nach Entnahme und Präparation in einem Gefriermedium eingefroren, wodurch die Vitalität der Zellen verloren ging. Durch das Gefriermedium sollte die Gewebeelastizität erhalten bleiben, so dass dies keinen Einfluss auf die hämodynamischen Parameter haben sollte. Mit Hilfe des Kreislaufsimulators konnten verschiedene Kreislaufparameter wie Schlagfrequenz, Auswurfvolumen und systemische Drücke eingestellt werden. Physiologische Bedingungen können jedoch nicht bis ins Detail nachgestellt werden. Die physikalischen Eigenschaften des Testfluids, physiologische Natriumchlorid-Lösung, entsprechen nicht denen des Blutes. So ist Natriumchlorid eine Newton 'sche Flüssigkeit, Blut aufgrund seiner zellulären Bestandteile nicht. Die Viskosität von Blutplasma ist knapp doppelt so groß wie die von Wasser. Die Viskosität hat Einfluss auf den Druckgradienten im Sinne einer Druckzunahme bei Erhöhung der Viskosität. Da

jedoch auch die übrigen Klappenprothesen mit physiologischer Natriumchlorid-Lösung getestet wurden, ist der Vergleich unter den verschiedenen Klappenprothesen möglich. In dem vorliegenden Versuchsaufbau liegt aus messtechnischen Gründen der diastolische Druck bei durchschnittlich ca. 60 mmHg. Dies ist ein weit höherer Wert als wir ihn im Pulmonalkreislauf gesunder Patienten messen würden. Der diastolische Druck im Pulmonalkreislauf beträgt normalerweise 8-12 mmHg. Daher ist davon auszugehen, dass die beobachteten Insuffizienzen der Klappen bei niedrigeren Druckwerten aufgrund eines geringeren diastolischen Druckgefälles über der Pulmonalklappe kleiner ausfallen werden.

# 5 Zusammenfassung

In dieser Studie wurde eine Herzklappe aus klappentragenden Venensegmenten der Vena femoralis superficialis weiterentwickelt. Ihre vorgesehene Verwendung ist der Ersatz der exzidierten Pulmonalklappe im Rahmen einer Ross-Operation, um einen vollständig autologen Herzklappenersatz zu ermöglichen. Es galt, ein Klappenmodell aus Venensegmenten an einer Glashalterung dahingehend zu verbessern, dass die in einem Pulsduplikator gewonnenen hydrodynamischen Ergebnisse für Druckgradient, Schließund Leckvolumen mit denen einer handelsüblichen Klappe vergleichbar werden. Im Hinblick auf die Anwendbarkeit in vivo wurden die Venensegmenthalterungen aus Glas durch implantierbares, biokompatibles Material ersetzt. Durch Vergrößerung des Innenradius der Venenansatzröhrchen und der Venensegmente konnte eine größere Durchströmungsfläche der Klappenprothese erzielt und damit eine Reduktion des Druckgradienten erreicht werden. In einer Messserie wurden die Venensegmente komplett von Biocompound-Stents umhüllt, um die Ausdehnung der Venen in der Diastole zu begrenzen und ein suffizientes Schließen der Venenklappen zu ermöglichen. Hierdurch wurde bei vergleichbarem Schließvolumen das Auftreten von Insuffizienzen verhindert und die Leckvolumen reduziert. In einer zweiten Serie wurden die Klappenprothesen nach Herausschneiden der Stents im Bereich des Klappensinus einer erneuten Messung unterzogen. Der Vergleich zeigte, dass der komplette Stent die Ausdehnung des Klappensinus nicht beeinträchtigte und den Druckgradienten nicht erhöhte. Insgesamt lieferte die autologe Venensegmentklappe mit komplettem Stent günstigere hydrodynamische Ergebnisse als mit unterbrochenem Stent. Gegenüber dem Glasmodell wies die biokompatible Klappe aus komplett gestenteten Venensegmenten einen signifikant geringeren mittleren Druckgradienten auf. Dieser Wert war vergleichbar mit dem mittleren Druckgradienten einer handelsüblichen mechanischen Klappenprothese. Durch die in dieser Studie erfolgte Weiterentwicklung einer Prothese aus klappentragenden Venensegmenten wurde eine Optimierung ihrer hydrodynamischen Eigenschaften erreicht. Es steht damit ein möglicher Klappenersatz aus körpereigenem, vitalem und regenerationsfähigem Gewebe zur Verfügung, für den von einer langen Haltbarkeit ausgegangen werden kann. Dies könnte vor allem bei jüngeren Patienten den erweiterten operativen Eingriff durch eine zusätzliche Venenentnahme rechtfertigen.

# 6 Literaturverzeichnis

- Bach D, Kon N, Dumesnil J, Sintek C, Doty D: Ten-Year Outcome After Aortic Valve Replacement with the freestyle Stentless Bioprothesis. Ann Thorac Surg 80, 480-7 (2005)
- Badano LP, Pavoni D, Musumeci S, Frassani R, Gianfagna P, Baldassi M, Tursi V, Mazzaro E, Zakja E, Fioretti PM, Livi U: Stented bioprosthetic valve hemodynamics: is the supra-annular implant better than the intra-annular? J Heart Valve Dis 15, 238-46 (2006)
- Barth H, Stein H, Mehdorn HM: Neurochirurgische Komplikationen unter der Therapie mit Antikoagulanzien. SH Ärzteblatt 12, 544-548 (1996)
- 4. Barrat-Boyes B: Homograft aortic valve replacement in aortic incompetence and stenosis. Thorax. 19, 131-150 (1964)
- Bassano C, de Paulis R, de Peppo AP, Tondo A, Fratticci L, de Matteis GM, Ricci A, Sommariva L, Chiariello L: Residual Aortic valve regurgitation after aortic root remodeling without a direct annuloplasty. Ann Thorac Surg 66, 1269-1272 (1998)
- Bechtel JF, Müller-Steinhardt M, Schmidtke C, Brunswik A, Stierle U, Sievers HH: Evaluation of the decellularized pulmonary valve homograft (SynerGraft). J Heart Valve Dis 12, 734-9 (2003)
- Bechtel M, Gellissen J, Erasmi A, Petersen M, Hiob A, Stierle U, Sievers HH: Mid-term findings on echocardiography and computed tomography after RVOTreconstruction: Comparison of decellularized SynerGraft and conventional allografts. Eur Jour of Cardiothor Surg 27, 410-415 (2005)

- Bechtel M, Stierle U, Sievers HH: Fifty-two month mean follow up of decellularized SynerGraft-treated pulmonary valve allografts. J Heart Valve Dis 17, 98-104 (2008)
- Bethea BT, Fitton TP, Aleo, DJ, Barreiro CJ, Cattaneo SM, Dietz HC, Spevak PJ, Lima JAC, Gott VL, Cameron DE: Results of aortic valve-sparing operations: Experience with remodeling and reimplantation procedures in 65 patients. Ann Thorac Surg 78, 767-772 (2004)
- Bleiziffer S, Eichinger WB, Wagner I, Guenzinger R, Bauernschmitt R, Lange R: The Toronto root stentless valve in the subcoronary position is hemodynamically superior to the mosaic stented completely supra-annular bioprosthesis. J Heart Valve Dis 14, 814-21 (2005)
- Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC: Twelve-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical valve with porcine bioprotheses. N Engl L Med 324, 573-9 (1991)
- 12. Bonde P, Graham AN, MacGowan SW: Endoscopic vein harvest: Advantages and limitations. Ann Thorac Surg 77, 2076-82 (2004)
- Borger M, Carson S, Ivanov J, Rao V, Scully H, Feindel C, David T: Stentless aortic valves are hemodynamically superior to stented valves during mid-term follow-up: A large retrospective Study. Ann Thorac Surg 80, 2180-5 (2005)
- Brown JW, Ruzmetov M, Rodefeld MD, Vijay P, Darragh RK: Valved bovine jugular vein conduits for right ventricular outflow tract reconstruction in children: An attractive alternative to pulmonary homograft. Ann Thorac Surg 82, 909-16 (2006)
- 15. Carpino PA, Khabbaz KR, Bojar RM, Rastegar H, Warner KG, Murphy RE, Payne DD: Clinical benefits of endoscopic vein harvesting in patients with risk

factors for saphenectomy wound infections undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 119, 69-75 (2000)

- Chambers JC, Sommerville J, Stone S, Ross DN: Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease: Long-term results of pioneer series. Circulation 96, 2206-2214 (1997)
- Chan KC, Fyfe DA, McKay CA, Sade RM, Crawford FA: Right ventricular outflow tract reconstruction with cryopreserved homografts in pediatric patients: Intermidiate-term follow-up with serial echocardiographic assessment. J Am Coll Cardiol 24, 483-9 (1994)
- Chan WS, Anand S, Ginsberg JS: Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: A systematic review of the literature. Arch Intern Med 160, 191-6 (2000)
- Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mügge A, Schäfers HJ, Flachskampf FA: Klappenvitien im Erwachsenenalter. Clin Res Cardiol 95, 620-641 (2006)
- 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)
- De Kerchove L, Glineur D, El Khoury G, Noirhomme P.: Stentless valves for aortic valve replacement: Where do we stand? Curr Opin Cardiol 22, 96–130 (2007)
- 22. Donaldson RM, Ross DM: Homograft aortic root replacement for complicated prothetic valve endocarditis. Circulation 70, 178-81 (1984)

- Droste DW, Hansberg T, Kemeny V, Hammel D, Schulte-Altedorneburg G, Nabavi DG, Kaps M, Scheld HH, Ringelstein EB: Oxygen inhalation can differentiate gaseous from nongaseous microemboli detected by transcranial Doppler ultrasound. Stroke 28, 2453-6 (1997)
- Fabiani JN, Dreyfus GD, Marchand M, Jourdan J, Aupard M, Latrémouille C, Chardigny C, Carpentier AF : The autologous tissue cardiac valve paradigm for heart valve replacement. Ann Thorac Surg 60, 189-94 (1995)
- 25. Fabricius AM, Diegeler A, Doll N, Weidenbach H, Mohr FW: Minimally invasive saphenous vein harvesting techniques: Morphology and postoperative outcome. Ann Thorac Surg 70, 473-478 (2000)
- Fries R, Wendler O, Schiffer H, Schafers HJ: Comparative rest and exercise hemodynamics of 23-mm stentless versus 23-mm stented aortic bioprosthesis. Ann Thorac Surg 69, 817-22 (2000)
- 27. Fukada J, Morishita K, Komatsu K, Albe T: Influence of pulmonic position on durability of bioprosthetic heart valves. Ann Thorac Surg 64, 1678-80 (1997)
- Funkat A, Beckmann A, Lewandowski J, Frie M, Schiller W, Ernst M, Hekmat K: Cardiac surgery in Germany during 2011. A report on behalf of the German Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg 60, 371-382 (2012)
- Gabenwöger M, Fitzal F, Gross C, Hutschala D, Böck P, Brucke P, Wolner E: Different modes of degeneration in autologous and heterologeous heart valve prostheses. J Heart Valve Dis 9, 104-9 (2000)
- Gerosa G, Ross D, Brucke P, Dziatkowiak A, Mohammad S, Norman D, Davies J, Sbarbati A, Casarotto D: Aortic valve replacement with pulmonary homograft. J Thorac Cardiovasc Surg 107, 424-37 (1994)

- Gibbon JH Jr.: Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med 27, 171-9 (1954)
- 32. Guleserial KJ, Sander TL, Rabkin E, Kaushal S, Perry TE, Sutherland FWH, Moses MA, Schoen FJ, Bischoff J, Mayer JE: Human umbilical cord blood derived endothelial progenitor cells (HUCB-EPCs): A novel cell source for cardiovascular tissue engineering. Circulation 104, 3585 (2001)
- Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Beyersdorf F: A report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg 58, 379-386 (2010)
- Gundry SR, Razzouk AJ, Boskind JF, Bansal R, Bailey LL: Fate of pericardial monocusp pulmonary valve for right venticular outflowtract reconstruktion. Early function, late failure without obstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 107, 908-12 (1994)
- 35. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Oprian C, Kim T, Rahimtoola S, for the Veterans Affair kooperative study on Valvular Disease: A comparative outcome in men 11 years after heart-valve replacement with mechanical valve or bioprosthesis. N Engl J Med 328, 1289-96 (1993)
- 36. Hanke T, Stierle U, Boehm JO, Botha CA, Matthias Bechtel JF, Erasmi A, Misfeld M, Hemmer W, Rein JG, Robinson DR, Lange R, Hörer J, Moritz A, Ozaslan F, Wahlers T, Franke UF, Hetzer R, Hübler M, Ziemer G, Graf B, Ross DN, Sievers HH; German Ross Registry. Autograft regurgitation and aortic root dimension after the ross-procedure: The German Ross Registry experience. Circulation 116, 251-8 (2007)
- Heinemann S: Diagnose und Ma
  ßnahmen bei Klappenfl
  ügelbr
  üchen mechanischer Herzklappen. Herz 32, 160-165 (2007)

- Hochauf S, Sternitzky R, Schellong SM: Struktur und Funktion des venösen Systems. Herz 32, 3-9 (2007)
- Hoerstup SP, Sodian R, Daebritz S, Wang J, Bacha EA, Martin DP, Moran AM, Guleserian KJ, Sperling JS, Kaushal S, Vacanti JP, Schoen FJ, Mayer JE Jr: Functional living trileaflet heart valves grown in vitro. Circulation 102, III44-9 (2000)
- ISO 5840. Cardiovascular implants-cardiac valve prothesis. 3<sup>rd</sup> ed. Genf, Switzerland: International Organization of Standardization, 1996
- 41. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A: A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J 24, 1231–1243 (2003)
- Jin XY, Gibson DG, Yacoub MH, Pepper IR: Perioperative assessment of aortic homograft, Toronto stentless valve and stented valve in the aortic position. Ann Thorac Surg 60, 395-401 (1995)
- 43. Josa M, Castella M, Parce C, Bedinil I, Cartana R, Mestres CA, Pomar IL, Mulet
  I: Hemolysis in mechanical bileaflet protheses: Experience with the Bicarbon valve. Ann Thor Surg 81, 1291-6 (2006)
- Kerendi F, Guyton RA: Replacement of mechanical mitral valve prosthesis due to patient intolerance of clicking noise: Case report. J Heart Valve Dis 14, 261-3 (2005)
- Kirklin JK, Smith D, Novick W, Naftel DC, Kirlin JW, Pacifico AD, Nanda NC, Helmcke FE, Bourge RC: Long-term function of cryopreserved aortic homograft. A ten-year study. J Thorac Cardiovasc Surg 106, 154-165 (1993)

- 46. Koolbergen DR, Hazekamp MG, de Heer E, Bruggemans EF, Huysmans HA, Dion RA, Bruijn JA: The pathology of fresh and cryopreserved homograft heart valves: An analysis of forty explanted homograft valves. J Thorac Cardiovasc Surg 127, 1850-1 (2004)
- 47. Kreitmann B, Riberi A, Jimeno MT, Metras D: Experimental basis for autograft growth and viability. J Heart Valve Dis 4, 379-383 (1995)
- 48. Lai T, Babb Y, Ning Q, Reyes L, Dao T, Lee VV, Mitchell L, Gentry LO, Reul RM, Ott DA: The transition from open to endoscopic saphenous vein harvesting and its clinical impact: The Texas heart Institute experience. Tex Heart Inst Jour 33, 316-20 (2006)
- Lee JM, Boughner DR, Courtman DW: The glutaraldehyde-stabilized porcine aortic valve xenograft. II. Effekt of fixation with or without pressure on the tensile viscoelastic properties of the leaflet material. Biomed Mater Res 18, 79-98 (1984)
- Leonhardt H: Kreislauforgane. In: Leonhardt H: Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen. 8. Auflage, 194-204, Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1990
- Levine FH, Carter JE, Buckley MJ, Daggett WM, Akins CW, Austen G: Hemodynamic evaluation of Hancock and Carpentier-Edwards Bioprotheses. Circulation 64 (suppl II) (1981)
- 52. Levy RJ: Glutaraldehyde and the calcification mechanism of bioprosthetic heart valves. J Heart Valve Dis 3, 101-4 (1994)
- 53. Macartney FJ, Scott O, Ionescu MI: Late hemodynamic results of fascia lata reconstruction of the right ventricular outlet. Am Heart J 89, 195-199 (1975)

- Matsuki O, Okita Y, Almeida RS, McGoldrick JP, Hooper TL, Robles DN: Two decades experience with aortic valve replacement with pulmonary autograft. J Thorac Cardiovasc Surg 95, 705-711 (1988)
- 55. Mecozzi G, Milano AD, De Carlo M, Sorretino F, Pratali S,Nardi C, Bartolotti U: Intravascular hemolysis in patients with new-generation prothetic heart valves: A prospective study. J Thor Cardiovasc Surg 123, 550-6 (2002)
- 56. Mert M, Cetin G, Turkoglu H, Ozkara A, Akcevin A, Saltik L, Paker T, Gunay I: Early results of valved bovine jugular vein conduit for right ventricular outflow tract reconstruction. Int J Artif Organs 28, 251-5 (2005)
- 57. Mitchell RN, Jonas RA, Schoen FJ: Pathology of explanted cryopreserved allograft heart valves: Comparison with aortic valves from orthotopic heart transplants. J Thorac Cardiovasc Surg 115, 118-27 (1998)
- Mihaljevic T, Paul S, Leacche M, Rawn JD, Cohn LH, Byrne JG: Valve replacement in women of childbearing age: Influences on mother, fetus and neonate. J Heart Valve Dis 14, 151-7 (2005)
- Milano A, D'Alfonso A, Codecasa R, De Carlo M, Nardi C, Orlandi G, Landucci L, Bortolotti U: Prospective evaluation of frequency and nature of transcranial high-intensity Doppler signals in prosthetic valve recipients. J Heart Valve Dis 8, 488-94 (1999)
- Mutschler E, Schaible HG, Vaupel P: Drücke im Venensystem. In Mutschler E, Schaible HG, Vaupel P: Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Menschen. 6. Auflage, 258-259, Wissenschaftliche Vertragsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2007

- Nadareishvili ZG, Beletsky V, Black SE, Fremes SE, Freedman M, Kurzman D, Leach L, Norris JW: Is cerebral microembolism in mechanical prothetic heart valves clinically relevant? J Neuroimaging 12, 310-5 (2002)
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M: Burden of valvular heart diseases: A population-based study. Lancet 368, 1005–1011 (2006)
- Nötzold A, Huppe M, Schmidtke C, Blomer P, Uhlig T, Sievers HH: Quality of life in aortic valve replacement: Pulmonary autograft versus mechanical prostheses. J Am Coll Cardiol 37, 1963-6 (2001)
- 64. Nötzold A, Scharfschwerdt M, Thiede L, Hüppe M, Sievers HH: In vitro study on the relationship between progressive sinotubular junction dilatation and aortic regurgitation for several stentless aortic valve substitutes. Eur J Cardiothorac Surg 27, 90-93 (2005)
- 65. Oury JH, Doty DB, Oswalt JD, Knapp JF, Mackey SK, Duran CMG: Cardiopulmonary respons to maximal exercise in young athletes following the Ross procedure. Ann Thorac Surg 66, 153-154 (1998 a)
- Oury JH, Hiro SP, Maxwell JM, Lamberti JJ, Duran CMG: The Ross-Procedure: Current registry results. Ann Thorac Surg S66, 162-165 (1998 b)
- 67. Pibarot P, Dumesnil JG, Obin J, Cartier P, Honos G, Durand LG: Hemodynamic and physical performance during maximal exercise in patients with aortic bioprostetic valve: Comparison of stentless versus stented bioprostheses. J Am Coll Cardiol 34, 1609-17 (1999)
- 68. Ross DN: Homograft replacement of the aortic valve. Lancet 2, 487-488 (1962)

- Ross DN: Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. Lancet 2, 956-958 (1967)
- Sadler L, McCowan L, White H, Stewart A, Bracken M, North R: Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves. BJOG 107, 245-53 (2000)
- Sarsam MA, Yacoub M: Remodeling of the aortic valve anulus. J Thorac Cardiovasc Surg 105, 435-438 (1993)
- Schanzer H, Chiang K, Mabrouk M, Peirce EC: Use of lower extremity deep veins as arterial substitution: functional status of doner leg. J Vasc Surg 14, 624 (1991)
- 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, 4489-502 (2004)
- Schmidtke C, Poppe D, Dahmen G, Sievers HH: Echokardiographic and hemodynamic characteristics of reconstructed bicuspid aortic valves at rest and exercise. Z Kardiol 94, 437-44 (2005)
- Schoen FJ: Future directions in tissue heart valves: Impact of recent insights from biology and pathology. J Heart Valve Dis 8, 350-8 (1999)
- 76. Schulmann ML, Badhey MR, Yatco R: Superficial femoral-popliteal veins and reversed saphenous veins as primary femopopliteal bypass grafts: A randomized comparative study. J Vasc Surg 6, 1 (1987)
- 77. Sekarski N, van Meir H, Rijlaarsdam ME, Schoof PH, Koolbergen DR, Hruda J, von Segesser LK, Meiboom EJ, Hazekamp MG: Right ventricular outflow tract

reconstruction with the bovine jugular vein graft: 5 years` experience with 133 patients. Ann Thorac Surg 84, 599-605 (2007)

- Senning A: Fascia late replacement of aortic valves. J Thorac Cardiovasc Surg 54, 465-70 (1967)
- 79. Sfyridis PG, Avramidis DP, Kirvassilis GV, Zavaropoulos PN, Papagiannis JK, Sarris GE: The contegra® valved heterograft conduit for right ventricular outflow tract reconstruction: A reliable solution. Hellenic J Cardiol 52, 501-8 (2011)
- Shin`oka T, Breuer CK, Tanel RE, Zund G, Miura T, Ma PX, Langer R, Vacanti JP, Mayer JE Jr: Tissue engineering heart valves: Valve leaflet replacement study in a lamb model. Ann Thorac Sur 69, 513-6 (1995)
- Siegenthaler W, Blum EH: Klinische Pathophysiologie, 9. Ausgabe, S. 728-729, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2006
- Sievers HH, Leyh R, Loose R, Guha M, Petry A, Bernhard A: Time course of dimension and function of the autologous pulmonary root in the aortic position. J Thorac Cardiovasc Surg 105, 775-780 (1993)
- Sievers HH, Schmidtke C, Kaps M: Aortenklappenersatz mit pulmonalem Autograft- Ross-Operation. Dtsch Ärzteblatt 96, 2922-30 (1998)
- Sievers HH: Status of aortic valve reconstruktion and Ross operation in aortic valve diseases. Herz 27, 435-44 (2002)
- 85. Sievers HH, Hanke T, Stierle U, Bechtel MF, Graf B, Robinson DR, Ross DN: A critical reappraisal of the Ross operation: Renaissance of the subcoronary implantation technique? Circulation 114, I504-11 (2006)

- 86. Simon P, Kasimir MT, Seebacher G, Weigel G, Ullrich R, Salzer-Muhar U, Rieder E, Wolner E: Early failure of the tissue engineered porcine heart valve Synergraft in pediatric patients. Eur J Cardiothorac Surg 23, 1002-1006 (2003)
- 87. Smith JC: The pathology of human aortic valve homografts. Thorax 22, 114-38 (1967)
- Smith JD, Ogino H, Hunt D, Laylor RM, Rose ML, Yacoub MH: Humoral immune response of human aortic valve homografts. Ann Thorac Surg 60, 127-130 (1995)
- 89. Stamm C, Steinhoff G: Kardiales Tissue Engineering. Herz 27,445-52 (2002)
- 90. Starr A, Edwards ML: Mitral replacement: Clinical experience with a ball valve prosthesis. Ann Surg 154, 726-40 (1961)
- Starr A, Grunkemeier GL: The expected lifetime of porcine valves. Ann Thorac Surg 48, 317-318 (1989)
- 92. Steffensen FH, Kristensen K, Ejlersen E, Dahleruo IF, Sorensen HT: Major haemorrhagic complications during oral anticoagulant therapie in a Danish population-based cohort. J Intern Med 242, 497-503 (1997)
- 93. Szilagyi DE, Alsop JF: Early and late sequelae of therapeutic vein ligation for thrombosis of veins of lower limbs. Arch Surgery 59, 633 (1949)
- 94. Takkenberg JJ, Dossche KM, Hazekamp MG, Nijveld A, Jansen EW, Waterbolk TW, Bogers AJ and on behalf of the Dutch Ross Study: Report of the Dutch experience with the Ross procedure in 343 patients. Eur J Cardiothorac Surg 16, 338-43 (2001)
- 95. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M (Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)): Guidelines on the management of valvular heart disease. Eur Heart J 33, 2451-96 (2012)
- 96. Vogt PR, Brummer-LaRocca HP, Sidler P, Zünd G, Truninger K, Lachat M, Turina J, Turina MI: Reoperative surgery for degenerated aortic bioprostheses: predictors for emergency surgery and reoperative mortality. Eur J Cardiothorac Surg 17, 134-9 (2000)
- Vogt PR, von Segesser LK, Goffin Y: Cryopreserved arterial homografts for in situ reconstruction of mycotic aneurysms and prothetic graft infection. Eur J Cardiovasc Surg 9, 502-6 (1995)
- Walker DK, Scotten LN: A database obtained from in vitro function testing of mechanical heart valves. The Journal of Heart Valve Disease 3, 561-570 (1994)
- 99. Walls JT, McDaniel WC, Pope ER, Fish RE, Flaker GC, Curtis JJ, Turk JR, Wagner-Mann CC: Documented growth of autogenous pulmonary valve translocated to the aortic position (letter). J Thorac Cardiovasc Surg 107, 1530-1531 (1994)
- 100. Zimpfer D, Czerny M, Schuch P, Fakin R, Madl C, Wolner E, Grimm M: Longterm neurocognitive function after mechanical aortic valve replacement. Ann Thorac Surg 81, 29-33 (2006)

# 7 Anhang

	40 bpm	52 bpm	64 bpm
Glas 01	23,76	-	32,51
Glas 02	25,32	29,92	33,49
Glas 03	17,15	21,90	23,73
Glas 04	6,40	8,34	9,82
Glas 05	8,54	9,45	12,36
Glas 06	10,63	14,02	15,65
Glas 07	6,92	8,00	10,79
	14.1+7.39	15.27+8.11	19.76+9.39

## 7.1 Hydrodynamische Messwerte der Glasmodell-Serie

Tab. A: Mittlere Druckgradienten [mmHg] der Glasmodell-Serie

	40 bpm	52 bpm	64 bpm
Glas 01	-1,45	-	-1,28
Glas 02	-1,08	-2,02	-1,32
Glas 03	-1,53	-1,79	-1,85
Glas 04	-2,44	-2,39	-2,45
Glas 05	-	-	-
Glas 06	-1,97	-2,18	-2,19
Glas 07	-1,96	-1,92	-1,64
	-1,74±0,44	-2,06±0,21	-1,79±0,43

Tab. B: Schließvolumen [ml] der Glasmodell-Serie

	40 bpm	52 bpm	64 bpm
Glas 01	-9,13	-	-5,23
Glas 02	-3,39	-1,59	-2,65
Glas 03	-2,23	-0,97	-1,13
Glas 04	-8,82	-6,35	-3,75
Glas 05	-40,67	-33,83	-27,01
Glas 06	-6,61	-4,96	-3,52
Glas 07	-23,24	-19,75	-15,58
	-13,44±12,82	-11,24±11,87	-8,41±8,78

Tab. C: Leckvolumen [ml] der Glasmodell-Serie

Amerkung: Bei der Messung einer Glasmodell-Klappe (Glas 05) zeigte sich eine starke Insuffizienz. Aufgrund des großen Rückflussvolumens konnte nicht zwischen Schließ- und Leckvolumen unterschieden werden. Das gemessene Rückflussvolumen ging in die Messungen und Berechnungen des Leckvolumens ein.

#### 7.2 Hydrodynamische Messwerte der mechanischen SJM-Prothese

	40 bpm	52 bpm	64 bpm	80 bpm
SJM 1	4,71	6,56	7,531	11,68
SJM 2	4,65	6,31	8,25	11,88
SJM 3	4,59	6,51	8,30	10,26
SJM 4	4,64	6,27	8,46	12,18
SJM 5	-	-	7,74	12,54
SJM 6	-	-	-	11,83
SJM 7	-	-	-	10,69
	4,65±0,04	6,41±0,13	8,05±0,36	11,58±0,76

Tab. D: Mittlere Druckgradienten [mmHg] der mech. SJM-Prothese

	40 bpm	52 bpm	64 bpm	80 bpm
SJM 1	-2,16	-1,86	-2,29	-1,96
SJM 2	-1,59	-3,08	-1,88	-1,78
SJM 3	-2,50	-2,01	-2,05	-2,69
SJM 4	-1,80	-3,07	-2,34	-2,30
SJM 5	-	-	-2,76	-2,13
SJM 6	-	-	-	-2,14
SJM 7	-	-	-	-2,91
	-2,04±0,35	-2,51±0,57	-2,26±0,30	-2,27±0,37

Tab. E: Schließvolumen [ml] der mech. SJM-Prothese

	40 bpm	52 bpm	64 bpm	80 bpm
SJM 1	-4,77	-3,72	-3,09	-1,57
SJM 2	-4,92	-3,98	-3,17	-1,99
SJM 3	-5,10	-3,82	-3,17	-1,82
SJM 4	-	-	-3,015	-1,82
SJM 5	-	-	-3,08	-1,63
SJM 6	-	-	-	-1,73
SJM 7	-	-	-	-
	-4,93±0,14	-3,84±0,11	-3,11±0,06	-1,76±0,14

Tab. F: Leckvolumen [ml] der mech. SJM-Prothese

Anmerkung: Die Messwerte der mechanischen SJM-Prothese wurden am selben Kreislaufsimulator gewonnen. Es wurden nicht alle Klappen in allen Frequenzbereichen getestet.

## 7.3 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AVS-Klappe	Autologe Venensegmentklappe mit Biocompound-Stent
cm	Zentimeter
cm <sup>2</sup>	Quadratzentimeter
cm <sup>3</sup>	Kubikzentimeter
°C	Temperatur in Grad Celsius
HITs	High intensity Transient Doppler signals
H <sub>2</sub> O	Wasser
INR	International normalized ratio, international standardisierter Wert
kg	Kilogramm
min	Minute
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NaCl	Natriumchlorid
NYHA	New York Heart Assoziation
mPa	Millipascal
PEG	Polyethylenglykol
SJM-Prothese	St. Jude Medical Prothese
Tab.	Tabelle
V.	Vena
Vv.	Venae

## 7.4 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Topographie der Herzklappen auf Atrio-Ventrikularebene
Abb. 2: Kugel-Käfig-Prothese
Abb. 3: Kippscheibenprothese
Abb. 4: Doppelflügelige Prothese
Abb. 5: Gestentete Bioprothese, Schweineperikard (Medtronic Mosaic)12
Abb. 6: Ungestentete Bioprothese, Schweineklappe (Medtronic Freestyle)12
Abb. 7: Schematische Darstellung der Ross-Operation
Abb. 8: Schematische Darstellung des Prototyps einer autologen Venensegmentklappe -
Glasmodell17
Abb. 9: Glasmodell: Zwischen 2 Glashalterungen befestigte native klappentragende
Venensegmente17
Abb. 10: Schematische Darstellung der Topographie der Beinvenen
Abb. 11: Phlebographische Darstellung einer Vene mit Venenklappen und Klappensinus 21
Abb. 12: Nomenklatur und schematischer Aufbau einer Vene im Längsschnitt
Abb. 13: Schematische Darstellung der Bestandteile der Venensegmenthalterung23
Abb. 14: Venensegmenthalterung, Silikon-Filz-max. Modell
Abb. 15: Venensegment mit komplettem externen Biocompound-Stent
Abb. 16: In Biocompound-Stents integrierte Venensegmente
Abb. 17: Autologe Venensegmentklappe
Abb. 18: Schematische Darstellung der Fertigung der Testserie B (unterbrochener Stent) 28
Abb. 19: Schematische Darstellung und Abbildung des original Kreislaufsimulators 30
Abb. 20: Hochgeschwindigkeitsaufnahmen der bikuspiden Venenklappen im
Kreislaufsimulator
Abb. 21: Exemplarische Druck- und Flussverläufe zur Darstellung der zu verwertenden
Parameter

## 7.5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mittlere Druckgradienten [mmHg] der Vorserien 1 und 2	34
Tabelle 2: Schließvolumen [ml] der Vorserien 1 und 2	34
Tabelle 3: Leckvolumen [ml] der Vorserien 1 und 2	34
Tabelle 4: Mittlere Druckgradienten [mmHg] der Testserie A (kompletter Stent)	35
Tabelle 5: Schließvolumen [ml] der Testserie A (kompletter Stent)	35
Tabelle 6: Leckvolumen [ml] der Testserie A (kompletter Stent)	36
Tabelle 7: Mittlere Druckgradienten [mmHg] der Testserie B (unterbrochener Stent)	36
Tabelle 8: Schließvolumen [ml] der Testserie B (unterbrochener Stent)	37
Tabelle 9: Leckvolumen [ml] der Testserie B (unterbrochener Stent)	37
Tab. A: Mittlere Druckgradienten [mmHg] der Glasmodell-Serie	74
Tab. B: Schließvolumen [ml] der Glasmodell-Serie	74
Tab. C: Leckvolumen [ml] der Glasmodell-Serie	75
Tab. D: Mittlere Druckgradienten [mmHg] der mech. SJM-Prothese	75
Tab. E: Schließvolumen [ml] der mech. SJM-Prothese	76
Tab. F: Leckvolumen [ml] der mech. SJM-Prothese	76

## 7.6 Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Vergleich der mittleren Druckgradienten der Testserien A (kompletter Stent	t)
und B (unterbrochener Stent)	38
Diagramm 2: Vergleich der Schließvolumen der Testserien A (kompletter Stent) und B	
(unterbrochener Stent)	39
Diagramm 3: Vergleich der Leckvolumen der Testserien A (kompletter Stent) und B	
(unterbrochener Stent)	40
Diagramm 4: Vergleich der mittleren Druckgradienten der Glasmodell-Serie und der	
Testserie A (kompletter Stent)	41
Diagramm 5: Vergleich der Schließvolumen der Glasmodell-Serie und der Testserie A	
(kompletter Stent)	42
Diagramm 6: Vergleich der Leckvolumen der Glasmodell-Serie und der Testserie A	
(kompletter Stent)	43
Diagramm 7: Vergleich der mittleren Druckgradienten der SJM-Prothese und der Testseri	ie
A (kompletter Stent)	44
Diagramm 8: Vergleich der Schließvolumen der SJM-Prothese und der Testserien A	
(kompletter Stent)	46
Diagramm 9: Vergleich der Leckvolumen der SJM-Prothese und der Testserien A	
(kompletter Stent)	47

## 8 Danksagungen

Mein herzlicher Dank geht an PD Dr. med. F. Bode und Herrn Prof. Dr. med. N. Guldner für die Überlassung dieses Themas. Herrn Prof. Dr. N. Guldner danke ich für zahlreiche Hilfestellungen und Ratschläge. Herrn PD Dr. med. F. Bode danke ich für die fachkompetente Betreuung und Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit. Ein besonderer Dank geht an Herrn Dr. rer. hum. biol. Scharfschwerdt für die fachkundige Hilfe bei dem Versuchsaufbau, den Durchführungen der hydrodynamischen Messungen und den anschließenden Auswertungen.

Ein weiterer Dank geht an das Pathologische Institut der UL, das mir durch die Bereitstellung und der Gewinnung des Venenmaterials sehr behilflich war.

Ein besonderes Dankeschön geht an meine Eltern, Jutta und Ali-Akbar Reza, die mir durch ihre finanzielle und ideelle Unterstützung das Studium der Humanmedizin und die Durchführung dieser Promotionsarbeit ermöglicht haben. Ebenso sei meinen Brüdern gedankt, die mich auch stets nach dem Einstig in den Berufsalltag an die Fortführung der Promotionsarbeit erinnert haben und bei dem Erstellen des Layouts sehr behilflich waren. Meinem Ehemann Simon Meister danke ich für sein Verständnis, seine Motivation und seine konstruktive Kritik.

Ferner möchte ich all denen meinen Dank aussprechen, die hier nicht namentlich genannt wurden, aber zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

# 9 Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name	Maryam Meister, geb. Reza
Geburtsdatum	23.05.1980
Geburtsort	Teheran, Iran
Staatsangehörigkeit	Deutsch



### Schulbildung:

08/1986 - 06/2000	Grundschule Dornheim
08/2000 - 06/1999	Gymnasium Gernsheim
06/1999	Allgemeine Hochschulreife

### Medizinstudium:

10/1999 - 09/2001	Johannes Gutenberg-Universität Mainz
10/2001 - 09/2004	Universität zu Lübeck
10/2002 - 09/2003	Durchführung des experimentellen Teils der Dissertation
09/2004 - 10/2005	Johannes Gutenberg-Universität Mainz
14.11.2005	Approbation

#### **Berufliche Tätigkeit:**

01/2006 - 12/2008	Weiterbildung zur Fachärztin, Innere Medizin I – Kardiologie
	am Klinikum Worms,
	Chefarzt Prof. Dr. med. J. Jung.
01/2009 - 08/2010	Weiterbildung zur Fachärztin, Innere Medizin
und	Gastroenterologie, und Hämatologie am
10/2011 - 12/2012	Katholischen Klinikum Mainz,
	Chefarzt Prof. Dr. med. W. Dippold.
01/2013 - 04/2013	Weiterbildung zur Fachärztin, Innere Medizin –
	Gastroenterologie am Katholischen Klinikum Mainz,
	Chefarzt Prof. Dr. med. M. Jung.
04/2013	Fachärztin für Innere Medizin