

Aus der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. H. H. Sievers

---

**Eine neue Herzklappe aus klappentragenden  
Beinvenensegmenten**  
**-mit einer fluiddynamisch verbesserten Einfluss- und Ausflusshalterung-**

---

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



vorgelegt von  
Ilse Beate Miriam Krohne  
aus Bremen

Lübeck 2014

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

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Iakov Shimanovich

Tag der mündlichen Prüfung: 29.09.2014

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 29.09.2014

-Promotionskommission der Sektion Medizin -

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1.</b>	<b>Einleitung und Fragestellung</b>	<b>7</b>
<hr/>		
<b>1.1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1.1.	Epidemiologie	7
1.1.2.	Anatomische Grundlagen	8
1.1.3.	Pathophysiologie	9
<b>1.2.</b>	<b>Prothetischer Herzklappenersatz</b>	<b>9</b>
1.2.1.	Mechnischer Herzklappenersatz	9
1.2.2.	Biologischer Herzklappenersatz	11
1.2.2.1.	Xenografts	11
1.2.2.2.	Homografts	12
1.2.2.3.	Autologe Herzklappen	13
<b>1.3.</b>	<b>Ross-Operation</b>	<b>15</b>
<b>1.4.</b>	<b>Idealer Klappenersatz</b>	<b>15</b>
<b>1.5.</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>17</b>
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>18</b>
<hr/>		
<b>2.1.</b>	<b>Klappentragende Venensegmente</b>	<b>18</b>
2.1.1.	Topographische Anatomie	18
2.1.2.	Anatomie	19
2.1.2.1	Venenwand	19
2.1.2.2.	Venenklappen	20
2.1.3.	Bereitstellung von klappentragenden Venensegmenten	21
2.1.3.1.	Entnahme	21
2.1.3.2.	Konservierung	23
<b>2.2.</b>	<b>Herzklappen aus autologen klappentragenden Venensegmenten (AVS-Klappen)</b>	<b>24</b>
2.2.1.	AVS-Klappen ohne Halterung („stentless“)	24
2.2.2.	AVS-Klappen mit Halterung („gestented“)	26

## Inhaltsverzeichnis

2.2.2.1.	Fertigung aus Dacron®	26
2.2.2.2.	Fertigung aus Glas	27
2.2.3.	Befestigung der Venensegmente an den Stents	29
2.2.3.1.	Gewebeklebstoffe	29
2.2.3.2.	Einkleben in die Dacron®-Halterung	30
2.2.3.3.	Befestigung an dem Glasstent	32
2.2.4.	AVS- Adapter zur Integration in den Teststand	34
<b>2.3.</b>	<b>Fluiddynamische Klappentestung</b>	<b>35</b>
2.3.1.	Teststand für Herzklappen	35
2.3.2.	Visualisierung der Klappenkinetik	36
2.3.3.	Erfassung der fluiddynamischen Parameter	38
2.3.4.	Meßparameter	38
2.3.5.	Testprotokoll	40
2.3.6.	Statistik	41
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>42</b>
<hr/>		
<b>3.1.</b>	<b>Morphologie der Venensegmente in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht</b>	<b>42</b>
<b>3.2.</b>	<b>Fluiddynamik der AVS-Klappen</b>	<b>43</b>
<b>3.2.1.</b>	<b>AVS-Klappen Vorversuche</b>	<b>43</b>
<b>3.2.1.1.</b>	<b>AVS-Klappen ohne Halterung („stentless“)</b>	<b>43</b>
3.2.1.1.1.	Befestigung in der AVS-Prothese	44
3.2.1.1.2.	Acrylkleberfixierung in der Prothese	44
3.2.1.1.3.	Acrylkleberfixierung und Einflussnaht	45
3.2.1.1.4.	Acrylkleberfixierung, Ein- und Ausflussnaht	46
<b>3.2.1.2.</b>	<b>Fluiddynamik der Klappenhalterungen</b>	<b>46</b>
3.2.1.2.1.	Fertigung aus Dacron®	46
3.2.1.2.2.	Fertigung aus Glas	47

<b>3.2.2.</b>	<b>Fluidynamik von AVS-Klappen mit Dacron®- und Glasstents</b>	<b>48</b>
<b>3.2.2.1.</b>	<b>AVS-Klappen mit Dacron®-Halterung (AVS-D)</b>	<b>48</b>
3.2.2.1.1.	Druckgradient	48
3.2.2.1.2.	Schlussvolumen	49
3.2.2.1.3.	Leckvolumen	50
<b>3.2.2.2.</b>	<b>AVS-Klappen mit Glas-Halterung (AVS-G)</b>	<b>51</b>
3.2.2.2.1.	Druckgradient	51
3.2.2.2.2.	Schlussvolumen	52
3.2.2.2.3.	Leckvolumen	53
<b>3.3.</b>	<b>Vergleich von AVS-D mit AVS-G-Klappen</b>	<b>54</b>
3.3.1.	Druckgradient	54
3.3.2.	Schlussvolumen	55
3.3.3.	Leckvolumen	56
<b>3.4.</b>	<b>Vergleich mit Referenzklappen: Björk-Shiley TAD 23 und St. Jude Medical 23</b>	<b>57</b>
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>58</b>
<hr/>		
<b>4.1.</b>	<b>AVS-D-Klappen versus AVS-G-Klappen -Übersicht</b>	<b>58</b>
<b>4.2.</b>	<b>Klappentragende Venensegmente</b>	<b>59</b>
4.2.1.	Anzahl und Verteilung	59
4.2.2.	Gewinnung der Venensegmente und Verbesserungsmöglichkeiten	61
<b>4.3.</b>	<b>AVS-Klappen ohne Halterung („stentless“)</b>	<b>62</b>
<b>4.4.</b>	<b>AVS-D-Klappen</b>	<b>62</b>

<b>4.5.</b>	<b>AVS-G-Klappen</b>	<b>63</b>
<b>4.6.</b>	<b>Optimierungsmöglichkeiten</b>	<b>65</b>
<b>4.7.</b>	<b>Klinische Umsetzbarkeit und Akzeptanz</b>	<b>67</b>
4.7.1.	Venenentnahme	67
4.7.2.	Klinische Einführung	67
4.7.3.	Zukunftsaussichten	68
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>69</b>
<hr/>		
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>71</b>
<hr/>		
<b>7.</b>	<b>Anhang</b>	<b>85</b>
<hr/>		
7.1.	Abkürzungsverzeichnis	85
7.2.	Alters- und Geschlechtsverteilung der Venenklappen	86
7.3.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	89
7.3.1.	Abbildungsverzeichnis	89
7.3.2.	Tabellenverzeichnis	90
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>91</b>
<hr/>		
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>92</b>
<hr/>		

# 1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

---

## 1.1. EINLEITUNG

### 1.1.1. EPIDEMIOLOGIE

Mit weltweit 275.000 Eingriffen pro Jahr sind die Herzklappenoperationen der zweithäufigste kardiochirurgische Eingriff. In Deutschland wurden im Jahre **2013 99.128** Herzoperationen durchgeführt, davon 29.672 Herzklappenoperationen. 11.887 Aortenklappen wurden ersetzt, 10.049 davon durch biologische Klappen, sowie 5.631 Mitralklappen ausgetauscht oder rekonstruiert (Funkat et al 2014). Der Anteil der Herzklappenoperationen ist steigend, so waren es **1998** nur 14,7 %, **2013** 29,9%. Die Ursachen, die einen Klappenersatz erforderlich machen, sind entweder angeboren oder erworben. Am häufigsten findet man degenerative Prozesse wie z.B. Verkalkung (Braunwald 1995), Endokarditiden, rheumatische Schäden, kardiovaskuläre Missbildungen, Klappeninsuffizienzen und -stenosen sowie Reoperationen nach bereits erfolgtem Klappenersatz. Der vermehrte Prozentsatz ist vermutlich auf das zunehmende Lebensalter der Bevölkerung zurückzuführen. Zu 98 % befinden sich die Veränderungen an der Aorten- oder Mitralklappe (Müller et al 2005).

Möglich wurden Herzklappenoperationen ab dem Jahr **1954** durch die Erfindung der extrakorporalen Zirkulation durch Gibbon. Fehlerhafte Herzklappen wurden **1955** erstmals von Hufnagel und Harvey ersetzt. Hierbei wurde Patienten, die an einer Aorteninsuffizienz litten, ein Kugelventil mit Acrylgehäuse in die Aorta descendens implantiert. **1962** wurde durch D. N. Ross in London die erste erfolgreiche orthotope Allotransplantation beim Menschen durchgeführt (Geroulanos 1985). **1965** ersetzte J. P. Binet in Paris zum ersten Mal erfolgreich eine menschliche Herzklappe durch einen Xenograft (Geroulanos 1985), d.h. eine Herzklappe aus biologischem Material. Dieses Verfahren wurde **1968** durch A. Carpentier weiterentwickelt, indem er Schweineklappen mit Glutaraldehyd fixierte und diese mit einem flexiblen Unterstützungsring verband. Daraus ergab sich eine längere Haltbarkeit der Klappe (Carpentier et al 1974). In den darauf folgenden

Jahren werden eine Reihe künstlicher Klappen entwickelt: Anfang der **1970er** Jahre eine Weiterentwicklung der Björk-Shiley-Klappe, Anfang der **1980er** die erste Zweiflügel-Klappe von St. Jude Medical, **1986** die Carbomedics und **1992** die Advancing The Standard.

In den vergangenen 60 Jahren sind so mehr als 80 unterschiedliche Ansätze und Modelle für den Herzklappenersatz entwickelt worden. Heutzutage unterscheidet man **vier Hauptgruppen** von Herzklappen, die als Klappenersatz dienen, wobei die letzten drei Gruppen einen biologischen Herzklappenersatz darstellen:

- **Mechanische Stents**, mit einem Kugel-, Kippscheiben- oder Zweiflügel-Verschuß.
- **Xenografts**, aus denaturierten Aortenklappen vom Schwein oder aus zugeschnittenem Rinderperikard.
- **Homografts** (allogene Klappen), von humanen Aorten- oder Pulmonalklappen, die autopsisch oder aus explantierten Herzen gewonnen wurden.
- **Klappenersatz durch autologes Gewebe**, aus mit Glutaraldehyd vorbehandeltem autologem Perikard, aus der Fascia lata oder der patienteneigenen Pulmonalklappe im Rahmen der Ross-Operation.

### 1.1.2. ANATOMISCHE GRUNDLAGEN

Das Herz ist ein Hohlmuskel mit Pumpfunktion als Hauptaufgabe. Es liegt im Mediastinum zwischen den beiden Lungenhälften und sitzt dem Zwerchfell auf. Es besitzt zudem eine endokrine Funktion. Der rhythmische Wechsel von Anspannung (Systole) und Erschlaffung (Diastole) ermöglicht einen zielgerichteten Blutstrom, der den Transport von Sauerstoff, Nährstoffen und Botenstoffen gewährleistet. Das Herzseptum unterteilt das Herz in eine linke und rechte Herzhälfte. Diese wiederum bestehen jeweils aus einem Vorhof (Atrium) und einer Kammer (Ventrikel). Die Segelklappen (Trikuspidalklappe, Mitralklappe) liegen zwischen den Atrien und den Ventrikeln. In den Ausflussbahnen der Ventrikel befinden sich die Taschenklappen (Pulmonalklappe, Aortenklappe). Dabei dichten die Segelklappen die Ventrikel in der Systole gegen die Vorhöfe ab. Die

Taschenklappen schließen sich zum Ende der Systole und verhindern so den Blutrückfluss aus dem Pulmonal- und Körperkreislauf in die Ventrikel. Der abdichtende Verschluss dieser Klappen ist gewährleistet, wenn in der Diastole die Blutsäule die Taschen füllt und gegeneinander drückt. Die Herzklappen haben Ventilfunktion und sorgen so für einen geordneten, vorwärts gerichteten Blutfluss.

### **1.1.3. PATHOPHYSIOLOGIE**

Herzklappen sind Endokard-Duplikaturen, besitzen keine Kapillaren und werden durch Diffusion aus dem Blut ernährt. Herzklappenerkrankungen gehören zu den häufigsten kardiologischen Krankheitsbildern. Grund hierfür sind angeborene Fehlbildungen, z.B. eine bikuspidale Aortenklappe; Zerstörungen der Klappe durch Infektionen, z.B. rheumatisches Fieber oder Endokarditiden und altersabhängige degenerative Veränderungen. Sämtliche hier genannten Gründe können durch daraus entstehende Stenosen oder Insuffizienzen und der resultierenden Druck- oder Volumenbelastung dem Ventrikel schaden. Je nach Schweregrad der entstandenen Stenose oder Insuffizienz und dem dazugehörigen klinischen Beschwerdebild, wird die Indikation zum Klappenersatz gestellt (Daniel et al. 2006). Das häufigste Klappenvitium ist die Aortenstenose, die bei über 65-jährigen mit einer Inzidenz von 2 bis 9% beschrieben wird (Lindroos et al. 1993; Stewart et al. 1997, Yutzey et al. 2014).

## **1. 2. PROTHETISCHER HERZKLAPPENERSATZ**

### **1.2.1. MECHANISCHER HERZKLAPPENERSATZ**

Mechanische Klappen bestehen meistens aus Carbonlegierungen oder aus Metall und weisen eine Haltbarkeit von ca. 20 bis 30 Jahren auf (Cobanoglu et al. 1988). Dieses ist ihr großer Vorteil gegenüber biologischen Klappen. Die erste funktionsfähige mechanische Klappe wurde 1955 von Hufnagel und Harvey in Aortenposition implantiert und stellte ein Kugelventil dar. Unterschieden werden mechanische Klappen heute nach ihrer Funktionsweise: Doppelflügelstent (z.B.

St. Jude Medical Cardiac Valve Prothesis), Kugel-Käfig-Stent (Starr-Edwards) und Kippscheibenstent (z.B. Björk-Shiley). Am häufigsten wird heutzutage die St. Jude Medical Stent implantiert. Ihre hämodynamischen Eigenschaften kommen zur Zeit der natürlichen Herzklappe am nächsten (Lillehei 1980). Die Komplikationsrate hat sich deutlich gesenkt (Geroulanus 1985, Spencer 1997), trotzdem bleiben mechanische Klappen durch die veränderte Hämodynamik und Oberflächenstruktur thrombogen und erfordern so eine lebenslange Antikoagulationstherapie mit Phenprocoumon (z.B. Marcumar®) oder Warfarin, um die Emboliegefahr einzudämmen und Thrombenbildung an der Klappe zu verhindern (Hammermeister et al. 1993, Cannegieter et al.1994). Auf der anderen Seite folgt daraus eine erhöhte Blutungsgefahr. Kontraindiziert ist die Antikoagulationstherapie demzufolge bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, wie sie bei Kindern, Sportlern, Patienten mit gastrointestinalen Blutungen besteht oder bei anamnestischer Epistaxis und Frauen vor der Menopause. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte ein Kinderwunsch definitiv ausgeschlossen werden, da Phenprocoumon zum einen teratogen ist, zum anderen zu einem hohen Blutungsrisiko unter der Geburt führt (Glusa et al. 1996). Bei Patienten mit mangelnder Compliance ist ebenfalls von einer Phenprocoumontherapie abzusehen.

Zusätzlich haben transkranielle dopplersonografische Untersuchungen gezeigt, dass mechanische Klappen im Vergleich zu biologischen Klappen eine sechsmal höhere Anzahl an sogenannten HIT's (High Intensity Transient Dopplersignals) aufweisen. Man nimmt an, dass HIT's einen Hinweis auf Mikroembolien darstellen und im Gehirn zu Persönlichkeitsveränderungen führen können (Müller et al.1994, Kaps et al.1995, Eicke et al.1996, Geordiadis et al. 1996, Vongpatanasin et al. 1996, Nötzold et al. 1997).

Positiv sind also die verbesserte körperliche Belastbarkeit und die höhere Überlebensrate nach Implantation einer künstlichen Herzklappe, sowie deren lange Haltbarkeit (Dehaki et al 2014). Sie besitzt das geringste Re-Operationsrisiko. Negativ ist zum einen das trotz Antikoagulation bestehende Thromboembolierisiko und auf der andere Seite das durch die notwendige Antikoagulation entstandene Blutungsrisiko von 1 bis 2% (Bruch et al. 2006).

## **1.2.2. BIOLOGISCHER HERZKLAPPENERSATZ**

### **1.2.2.1. XENOGRAFTS**

1965 wurde in Paris erstmals erfolgreich von Binet et al. eine heterologe Aortenklappe vom Schwein in die Aorta eines Menschen implantiert. Diese Klappe war mit organischem Quecksilbersalz vorbehandelt. 1970 wurde ein Verfahren von A. Carpentier entwickelt, welches zu einer besseren Gewebestabilität führte und somit den Degenerationsprozeß verlangsamte. Es bot mangelnde Angriffspunkte für den Kalzifizierungsprozeß, schränkte aber gleichzeitig die Klappenbeweglichkeit ein. Man behandelte hierbei die Klappe mit gepuffertem Glutaraldehyd, welches die Kollagenfasern quervernetzt und so stabilisiert (Versely 1997). Die Haltbarkeit einer heterologen Herzklappe ist zum großen Teil abhängig von deren Kalzifizierungsneigung. Durch die Kalkeinlagerungen werden die Klappensegel unbeweglich und porös. Auch valvuläre Stenosen wurden beobachtet (Schoen und Hobson 1985). Bei jungen Patienten traten die ersten Verkalkungen bereits nach drei bis vier Jahren auf, bei älteren Patienten hingegen erst nach 10 bis 15 Jahren. Bei Kindern wird angenommen, dass die beschleunigte Klappen Degeneration durch einen schnelleren Kalziummetabolismus, überschießende Immunantwort und vermehrte Mikrotraumen aufgrund des turbulenteren Blutstroms in Relation zur kleineren Klappengröße stattfindet (Fukada et al. 1997, Ilibawi et al. 1987). Demzufolge ist in ca. 30 % eine Reoperation meist nach 10 bis 12 Jahren notwendig (Saravalli et al. 1980, Yankan et al. 1984, Somerville 1988, Boyce et al. 1988), bei unter 50-jährigen liegt die Rate der Reoperationshäufigkeit sogar bei ca. 60 % (Bloomfield et al. 1991).

Um die Übertragung von bakteriellen sowie viralen Erregern zu vermeiden, ist eine Sterilisierung der heterologen Klappe durch Breitbandantibiotikatherapie bei 37 °C bzw. 4 °C obligat (Williams et al. 1982). Hierbei gilt, dass die Keimelimination umso größer ist, je länger die Inkubationszeit und je höher die Temperatur ist, dies wiederum aber steigert die Zytotoxizität (Antunes und Franco 1996).

Im Gegensatz zur mechanischen Klappe ist eine Antikoagulationstherapie bei Implantation eines Xenografts nur in den ersten drei Monaten erforderlich, so zeigen sich im Vergleich kaum noch Blutungszwischenfälle (Hammermeister 1993, Bloomfield et al. 1991). Die biologische Klappe zeigt anfangs die am

physiologischsten Strömungseigenschaften, welche sich jedoch aufgrund der Degeneration im Laufe der Zeit verschlechtern.

Aufgrund der kurzen Haltbarkeit wird weltweit der heterologe Klappenersatz von den meisten Chirurgen erst in Erwägung gezogen, wenn andere Möglichkeiten ausgeschlossen sind, hier sei vor allem die mechanische Klappe zu erwähnen (Bordon et al. 1992). Bei jüngeren Patienten bevorzugt man die Implantation eines Xenografts nur, wenn eine Antikoagulationstherapie nicht möglich ist. Indikation besteht demzufolge nur bei älteren Patienten, wo nicht mehr mit einer Reoperation gerechnet werden muß (Schoof 1998). Betrachtet man die Entwicklung der letzten 10 Jahre, so erfolgte eine Verschiebung des Durchschnittsalters der Patienten mit einer Herz- bzw. -klappenoperation in Deutschland zu den älteren, 2013 waren 54% älter als 70 Jahre und 13,8% älter als 80 Jahre, 2004 waren nur 42.8% älter als 70 und 7.4% älter als 80 Jahre (Funkat et al 2014).

#### **1.2.2.2. HOMOGRAFTS**

1956 wurde erstmals von Gordon Murray die Implantation einer Leichenklappe in Aortenposition beschrieben. 1966 rekonstruierten Ross und Somerville die rechtsventrikuläre Ausflussbahn mittels eines Homografts. Seitdem ist dieses Verfahren stets verbessert worden.

Homologe Herzklappen werden bei -40 °C bis -196 °C kryokonserviert, nachdem sie steril entnommen wurden bzw. bei nicht steriler Entnahme vorher noch antibiotisch behandelt wurden (Lange 1998). Sie können in so genannten Homograftbanken über einen längeren Zeitraum aufbewahrt werden. Der Spender muss frei sein von Tumorprozessen und infektiösen Krankheiten, er sollte nicht älter als 65 Jahre sein und das Gewebe muss spätestens 24 Stunden post mortem entnommen werden, weil es sonst zu irreversiblen, ischämiebedingten Schäden an der Klappe kommen würde.

Bei der Kryokonservierung wird die Spenderklappe in 15 %iger Dimethylsulfoxid-Lösung gelagert und Schritt für Schritt um 1 - 1.5 °C pro Minute abgekühlt, dabei sterben die Zellen nicht wie beim normalen Tiefkühlen ab, sondern behalten ihre Vitalität (Schmid et al. 1996). Zusätzlich vermindert sich dabei die Antigenität der Zellen. Bei Spendern, deren Herz zum Zeitpunkt der Graftentnahme noch

geschlagen hat, scheint die Zellvitalität besonders stark erhalten zu bleiben (Fischlein et al. 1994). Die Vitalität und die herabgesetzte Antigenität wirken einer Kalzifizierung entgegen (Brockbank et al. 1992, Deaton et al. 1992). Die Haltbarkeit von allogenen Klappen ist durch Kalkeinlagerungen, welches vor allem bei Kindern zu beobachten ist, durch ödematöse Schwellung aufgrund von Wassereinlagerung bei Aufbewahrung in Flüssigkeit vor der Kryokonservierung, durch ischämiebedingte irreversible zelluläre Schäden und durch eventuell notwendige Antibiotikatherapie herabgesetzt.

Aufgrund mangelnder Organspender ist die Zahl der zur Verfügung stehenden Klappen stark begrenzt. Bei Kinder und Neugeborenen fehlt oft die benötigte Klappengröße (Lacour-Gayet et al. 1996), zudem ist hier oft eine Reoperation notwendig, weil sich während des Wachstums ein Größenmissverhältnis einstellt. Ein weiteres Problem ist die Immunantwort auf das körperfremde Material, welches zusätzlich zur Zerstörung des Gewebes führen kann (Ward et al. 1997, Morishita et al. 1998, Rajani et al. 1998).

Trotz der oben aufgeführten Probleme bevorzugen die meisten Chirurgen den Homograft gegenüber einem Bio-Stent (Kay und Ross 1985, Albert et al. 1993, Daenen et al. 1995, Homann 2000). Sie zeigen eine bessere Hämodynamik und ein niedrigeres Kalzifizierungsrisiko, was wiederum zu einer geringeren Re-Operationsrate führt.

### **1.2.2.3. AUTOLOGE HERZKLAPPEN**

Anfang des 20. Jahrhunderts wurden von Jeger und Carrel im Tierversuch am Hund erstmals klappentragenden Venensegmente an die Position der stenosierten Aortenklappe transplantiert. In einem zweiten Schritt konstruierten sie einen Shunt zwischen linkem Ventrikel und Aorta descendens, um die stenosierte Aortenklappe zu umgehen und operativ versorgen zu können. Der Hund verstarb am vierten postoperativen Tag an einer Pleuritis (Schober 1995). 1962 versuchte Senning durch Streifen der Fascia lata, die Aortenklappe zu ersetzen (Geroulanos 1985). 1967 führte Ross die erste autologe Herzklappenoperation durch. Hierbei wird die autologe Pulmonalklappe als Ersatz der Aortenklappe in Aortenposition implantiert (Ross 1967, Spencer 1997). Pulmonal- und Aortenklappe ähneln sich

anatomisch sowie hämodynamisch, so dass die Pulmonalklappe für den autologen Ersatz ideal ist (Kumar et al. 1997). Autologe Pulmonalklappen kalzifizieren nur geringfügig und besitzen zudem ein Wachstumspotential, so dass sie sich adaptieren können und besonders für die Implantation bei Kindern und Jugendlichen geeignet sind (Gerosa et al. 1994, Reddy et al. 1995, Yankah et al. 1995, Antunes und Franco 1996, Reddy et al 1996, Ross 1996, Schmid et al. 1996). Das Fehlen der Pulmonalklappe führt jedoch zu einer Rechtsherzdilatation und somit zu einer reduzierten Ejektionsfraktion, ein Ersatz der Pulmonalklappe ist also notwendig. Ross schlug vor, diese mit Perikard, bei Kindern mit verkleinerten adulten Homografts oder mit Heterografts, welche mit Dacron® umhüllt sind, trotz frühzeitiger Kalzifizierung, zu ersetzen.

Bei körpereigenem Gewebe entfallen die Notwendigkeit der Antikoagulation, die Immunreaktion, sowie die Gefahr der Übertragung von Infektionen (Gross et al. 1996). Eine Konservierung der Klappe während der Ross-Operation ist nicht notwendig, da die Pulmonalklappe während der selben Operation entnommen, auf die individuelle Größe zugeschnitten und implantiert wird. Demzufolge kann man von einer Vitalität des Gewebes und somit von einer besseren Langzeitprognose ausgehen.

Bei den Methoden mit zugeschnittenem Perikard (Aupart et al. 1994, Shatapathy et al. 1997) oder aus der Fascia lata (Senning 1967, Olsen et al. 1975) scheint eine Vorbehandlung mit Gluteraldehyd obligat, um die Haltbarkeit der Klappe heraufzusetzen und so den mechanischen Anforderungen zu genügen. Eine Herzklappe wird pro Jahr ca. 40 Millionen Mal durch den Blutfluss abwechselnd geöffnet und geschlossen (Fabiani et al. 1995). Die Lebensdauer dieser Klappen ist durch das Entstehen von Kalzifizierungen, Kollagenfaserdegenerationen, Fibrinbelägen und Stenosen stark beeinträchtigt (Willen et al. 1975, Duran 1993, Ross 1996). Mit Glutaraldehyd vorbehandeltes Perikard zeigt zwar zufriedenstellende Ergebnisse, ist aber nicht mehr vital und hat demzufolge kein Wachstumspotential (Kumar et al. 1995, Shomura et al. 2001). Der Ersatz einer Herzklappe mit autologem Gewebe weist im Falle der Ross-Operation die wenigsten prä- und postoperativen Probleme auf. Das Re-Operationsrisiko betrug hier im Jahre 2004 0,4 % und liegt damit unter dem eines Xenografts (Sievers et al. 2004), das reoperationsfreie Intervall des Autografts innerhalb von 12 Jahren beträgt 91,6 % (Weimar et al. 2014, David et al. 2014)

### **1.3. ROSS-OPERATION**

Diese von Donald N. Ross **1967** erstmals durchgeführte Operation stellt eine Methode dar, um die Aortenklappe zu ersetzen. Der Patient erhält einen autologen Klappenersatz, indem seine eigene Pulmonalarterienwurzel mit Klappe zunächst exzidiert und dann in Aortenposition eingefügt wird, während die Versorgung der rechtsventrikulären Ausflussbahn mit einem Homograft erfolgt (Ross 1967). Die Vorteile dieser Technik gegenüber anderen Verfahren des Herzklappenersatzes ergeben sich aus der Vergleichbarkeit von Aorten- und Pulmonalklappe hinsichtlich ihrer Morphologie und Hämodynamik. Außerdem ist das autologe Gewebe unbedenklich in Bezug auf die Histokompatibilität und hat aufgrund seiner Vitalität eine längere Haltbarkeit. Im Rahmen dieser Prozedur besteht die Notwendigkeit, den rechtsventrikulären Ausflusstrakt mit einer neuen Klappe zu versorgen, welches meist durch die Implantation einer Leichenklappe erfolgt. Auch hier werden immer wieder Forderungen laut, neue Wege zu finden, um diesem iatrogen entstandenen Defekt in der rechten Ausflussbahn zu begegnen (Sievers 2000). Die Ross-Operation ist vor allem für junge Patienten, Sportler und Frauen mit Kinderwunsch geeignet, wo eine lebenslange Antikoagulation möglichst vermieden werden sollte oder kontraindiziert ist (Sievers et al. 2002).

### **1.4. IDEALER KLAPPENERSATZ**

Auch in Zukunft werden mechanische oder biologische Klappen in Abhängigkeit von Alter und Konstitution als für den Patienten beste Kompromisslösung implantiert werden.

Generell ist zu erwähnen, dass auch die Position des Klappenersatzes eine wesentliche Rolle für deren Haltbarkeit spielt, d.h. Klappen im Niederdrucksystem des Kreislaufes halten länger als die Klappen des linken Herzens. Aortenklappen weisen eine längere Haltbarkeit auf als Mitralklappen (Gabbay et al. 1988, Hopkins 1988). Außerdem spielen das Ausmaß der Herzmuskelschäden, Endokarditiden und das Alter des Patienten eine wesentlich Rolle für die Überlebenszeit nach dem Klappenersatz sowie für das Reoperationsrisiko (Hammermeister et al. 1993, Schoevaerds et al. 1987).

Ein Herzklappenersatz sollte folgende Bedingungen erfüllen:

- **adäquate Haltbarkeit**
- **niedrige bzw. keine Thrombogenität**
- **zufriedenstellendes hämodynamisches Verhalten**
- **relativ einfache Implantationstechnik** (Burdon 1992)

Nach den oben genannten Kriterien gibt es bis heute keinen idealen Klappenersatz! Die Haltbarkeit der Bioklappen konnte nicht in ausreichendem Maße verlängert werden und die Nebenwirkungen einer Antikoagulation beim Ersatz mit einer Kunstklappe bleiben erhalten.

Am nächsten kommt den oben genannten Forderungen eine autologe Herzklappe, die zudem die Vorteile von vitalem und herzklaппentypischem Gewebe bietet. Eine **Möglichkeit** für eine solche autologe Herzklappe wäre eine Konstruktion aus **vier parallel** in einer Halterung **angeordneten klappentragenden Venensegmenten**. In zwei vorangegangenen Arbeiten wurde gezeigt, dass dies prinzipiell auch möglich ist. Diese Klappe zeigte ähnliche Ergebnisse bezüglich Druckgradient, Leckvolumen und Schlusszeit wie eine Björk-Shiley-Klappe (Eckstein 1998). Zudem wurde aufgezeigt, dass genügend klappentragenden Segmente in der Vena femoralis superficialis bei unter 60-Jährigen zur Verfügung stehen, dass aber keine wesentliche Verbesserung hinsichtlich der Messparameter durch unterschiedlich Auswahl von Halterungen und biologischen Klebstoffen erreicht werden konnte (Gauer 1999). Die **Nachteile der Entwicklung durch Eckstein und Gauer** bestehen in folgenden Punkten:

- zu große und klobige Konstruktion für die in vivo Implantation
- Einengung der Venenbulbi durch diese Konstruktion mit der Folge eines erhöhten Durchflusswiderstandes
- im Humaneinsatz bisher keine Ergebnisse über die Dauerhaftigkeit der Klebeverbindungen
- Einengung der Ein- und Ausflussbahn durch alleinige Klebeverbindung
- sehr hoher Zeitaufwand für die Präparation der AVS-Klappen mit unzumutbarem Operationsrisiko für den Patienten

#### 1.4. FRAGESTELLUNG

In zwei vorangegangenen Dissertationen konnte gezeigt werden, dass die Herstellung einer Herzklappe aus vier autologen, parallel angeordneten klappen-tragenden Venensegmenten prinzipiell möglich ist. Diese Venensegmente waren in vier Röhrchen aus Dacron®prothese eingebaut (Eckstein 1998, Gauer 1999). Die so aufgebauten autologen Venensegmentklappen (AVS-Klappen) zeigten im Vergleich mit einer der mechanischen Herzklappen-Prothesen ähnliche Werte bezüglich des Leck- und des Schlussvolumens. Bezüglich des hohen und stark variierenden Druckgradienten von 31,0 bis 70,6 mmHg bei 60 ml Schlagvolumen entsprach sie jedoch nicht den klinischen Anforderungen. Diese Druckgradienten wurden hauptsächlich dadurch verursacht, dass die Venenklappen innerhalb der Halterung deutlich eingeengt wurden und die Ein- und Ausflussbahn der Konstruktion fluiddynamisch ungünstig gestaltet war.

Zur Verbesserung der Gradienten soll die Gestaltung dieser Ein- und Ausflussbahn untersucht, bedarfsweise weiterentwickelt und geprüft werden, ob die stabilisierenden, jedoch einschränkenden Halterungen um die einzelnen Venensegmente erforderlich sind oder eine freie Gestaltung der Klappenkonstruktion möglich ist, womit größere Strömungsquerschnitte erzielt werden könnten.

Zu diesem Zweck werden unterschiedliche Modelle von AVS-Klappen (mit und ohne Ein- und Ausfluss- bzw. äußere Halterungen) entwickelt und anschließend fluiddynamisch untersucht. Die Messungen erfolgen in einem speziellen Klappen-teststand. Dabei wird die Funktion der Klappe über den **Druckgradienten**, das **Klappenschlussvolumen** und das **Leckvolumen** definiert und die Werte mit den Vorläufer-Modellen und handelsüblichen Herzklappenprothesen verglichen.

Ziel der Arbeit ist die Klärung der **Einflüsse unterschiedlicher Gestaltungen der Venensegmentklappe auf die fluiddynamischen Parameter**, um daraus Verbesserungsmöglichkeiten für die Weiterentwicklung abzuleiten und soweit möglich umzusetzen.

## 2. MATERIAL UND METHODEN

---

### 2.1. KLAPPENTRAGENDE VENENSEGMENTE

#### 2.1.1. TOPOGRAPHISCHE ANATOMIE

In Höhe des Kniegelenks entspringt aus der Vena poplitea die **Vena femoralis superficialis**. Ungefähr in gleicher Höhe geht die Vena profunda femoris aus den Venae comitantes der Arteria poplitea hervor. Aus Venae comitantes bestehend werden drei Kollateralkreisläufe gebildet: Zwischen der Vena femoralis superficialis und der Vena poplitea, zwischen Vena profunda femoris und Vena poplitea sowie zwischen Vena profunda femoris und Vena femoralis superficialis (Powell und Lynn 1951, Mavor und Galloway 1967, May und Nissl 1974). Diesen Kollateralkreisläufen kommt eine große Bedeutung zu. Wenn ein Teil der Vena femoralis superficialis zur Klappengewinnung reseziert wird gewährleisten sie den problemlosen Rückfluss des Blutes und verhindern so das gefürchtete Postthrombotischen Syndrom mit Schwellung, Hautverfärbung und Ulcus cruris venosum (Powell und Lynn 1951, Ludbrock 1968, Tompa et al. 1975, Mullins et al. 1980).

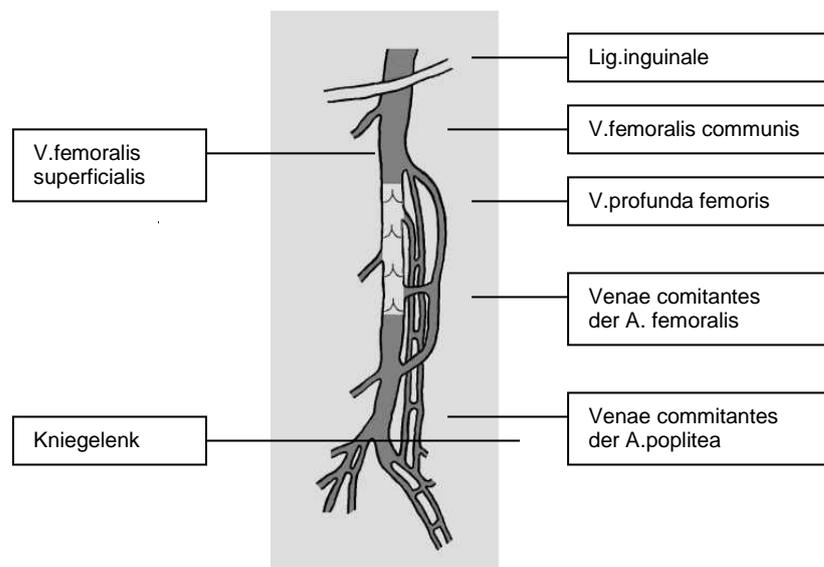


Abb.1: Anatomie der Beinvenen, Resektionsgebiet, Kollateralkreisläufe



Abb.2: Phlebographie; Beinvene mit Venenklappen

## **2.1.2. ANATOMIE**

### **2.1.2.1 VENENWAND**

Von außen nach innen unterscheidet man drei Wandschichten: Tunica adventitia, Tunica media und die Tunica intima.

Die Intima besteht aus einer Endothelschicht, die in Richtung des Gefäßverlaufes zeigt und aus subendotheliale Bindegewebe. Sie geht über eine unvollständig ausgebildete Lamina elastica interna über in die Media, die aus einem stark ausgebildeten Kollagenfasergerüst, einer Proteoglykanmatrix sowie einer zirkulär verlaufenden schwachen Muskelschicht aus glatten Muskelzellen besteht. Die Adventitia ist aus längsgerichteter glatter Muskulatur und Bindegewebe aufgebaut. In ihr verlaufen die Vasa vasorum, die Lymphgefäße sowie die vegetativen Fasern. Die einzelnen Schichten kann man nur lichtmikroskopisch voneinander unterscheiden, ansonsten ist keine scharfe Grenze wie bei Arterien zu erkennen. Zudem ist die Venenwand sehr viel dünner als die Wand von Arterien (Leonhardt 1990).

Nach der Entnahme der Vena femoralis superficialis wurde eine vorübergehende Verminderung zellulärer Elemente v.a. der glatten Muskelzellen beschrieben, die auf kurzfristige Ernährungsstörungen zurückzuführen ist. Es besteht jedoch keine Gefahr der Venenwandnekrose (Tompa et al. 1975). Venen haben eine den Arterien ähnliche Elastizität aufgrund ihres stabilen Gerüsts aus zugfesten Kollagenfasern.

### **2.1.2.2. VENENKLAPPEN**

In allen venösen Gefäßen des Körpers mit Ausnahme des Kopfbereiches, der Eingeweide, des Wirbelkanals und der Vene cava superior und inferior findet man Venenklappen. Venenklappen sind Intimaduplikaturen in Taschenform. Zwei Taschen bilden dabei eine Art Ventil (Leonhardt 1990). Venenklappen entstehen im 3. sowie im 5. Fetalmonat und sind meist bicuspide, selten mono- oder tricuspide und sind herzwärts geöffnet (Gottlob und May 1986).

Die Kollagenfaserbündel der Klappensegel sind parallel und sich überkreuzend angeordnet und verleihen der Taschenklappe Stabilität. Die umgebende Venenwand hingegen ist besonders dehnungsfähig, so dass es hier zu ampullären Erweiterungen kommt. Jedes Klappensegment besteht aus den beweglichen freien Segelrändern und den bindegewebig verankerten Klappenansätzen. Venenklappen werden vom Blut aus per Diffusion versorgt, unterliegen also keinen postoperativen, ernährungsbedingten Veränderungen (Tompa et al. 1975). Die Lage und Häufigkeit der Klappen variiert stark. Ihre Anzahl nimmt zur Peripherie hin zu, demzufolge findet man sie vor allem in mittelgroßen und kleinen Venen. Auch in der unteren Extremität sind sie relativ häufig vertreten. Meist liegen sie distal von Einmündungen kleinerer Seitenäste.

Die Funktion der Venenklappen besteht zum einen darin, dass sie passiv einen herzwärts gerichteten, gleichmäßigen, widerstandslosen Rückstrom des Blutes gewährleisten und zum anderen, dass sie eine Umkehr dieses Stroms verhindern, indem sich dann die Taschen mit Blut füllen und aneinanderlegen und so einem zu starken Abfall des zentralen Venendruckes entgegenwirken (Leonhardt 1990).

### **2.1.3. BEREITSTELLUNG VON KLAPPENTRAGENDEN VENENSEGMENTEN**

#### **2.1.3.1. ENTNAHME**

Die Vena femoralis superficialis sowie das umliegende Muskel-, Fett- und Bindegewebe wurde im Rahmen von routinemäßigen Obduktionen nach den zu dem Zeitpunkt gültigen ethischen Voraussetzungen (Institut für Pathologie der Universität zu Lübeck) gewonnen. Hierfür wurde das Gewebepaket sorgfältig distal der Vena profunda femoris und in der Kniebeuge abgesetzt.



Abb.3: Vena femoralis superficialis und umgebendes Gewebe

Die Präparation der Vena femoralis superficialis erfolgte nun folgendermaßen: zuerst wurde das umliegende Muskel-, Fett- und Bindegewebe entfernt, dann folgte eine vorsichtige Abpräparation der mit der Vena femoralis superficialis verbundenen Arteria femoralis.



Abb.4: Vena femoralis superficialis im Querschnitt

Die nun isoliert vorliegende Vena femoralis superficialis wurde mit 0,9% Natrium-Chlorid-Lösung (Kochsalzlösung 0,9%, Fresenius AG, Bad Homburg) gespült. Erschien das Präparat nun zur Weiterverarbeitung geeignet, wurde die Vene gewendet, das heißt die Innenseite mit Hilfe einer anatomischen Pinzette nach außen gedreht. So ließ sich die Lage, Anzahl und die Qualität der Venenklappen des jeweiligen Segments beurteilen.



Abb.5: Venenklappe der präparierten V.femoralis superficialis

Die Venenklappen wurden proximal und distal mit mindestens 1 cm Abstand abgesetzt. Zwei benachbarte Klappen ließen sich also nur bei einem geeigneten

Abstand zwischen den beiden Segmenten trennen. Nach erneuter Wendung wurden die klappentragenden Venensegmente auf ihre Funktionsfähigkeit und ihre Dichte hin geprüft. Hierzu wurde das Venensegment auf der einen Seite mit einer Klemme verschlossen und mit 0,9% Natrium-Chlorid-Lösung (Kochsalzlösung 0,9%, Fresenius AG, Bad Homburg) gefüllt. Wurde hierbei kein Leck festgestellt und zeigten sich makroskopisch keine Beeinträchtigungen, d.h. keine Verkalkungen, Risse oder mit dem parietalen Endothel verwachsene Stellen, so wurden die klappentragenden Venensegmente in einem geeigneten Einbettmedium eingefroren. Bei der Präparation wurde darauf geachtet, das Endothel so wenig wie möglich zu schädigen, da geschädigte Endothelzellareale immer Angriffspunkte für Thrombenbildung darstellen können. Eine atraumatische Präparation der Vene, wo das Gefäß weder mit Instrumenten und Tupfern berührt noch unter unphysiologischen Zug gesetzt wird (Gottlob et al. 1975, Gottlob et al. 1976), war nicht möglich, da das umliegende Bindegewebe fest mit der Vene verbunden war.

#### **2.1.3.2. KONSERVIERUNG**

Die Venensegmente wurden direkt nach der Präparation einzeln in einem Gefriermedium (Jung-Einbettmedium® für Gefrierschnitte und für Laborbedarf, Leica Instruments GmbH, Nußloch) in sterilen Röhrchen (Sarstedt®) bei -18°C eingefroren. Alter und Geschlecht des verstorbenen Patienten wurden notiert, ebenso wie die Anzahl und der Durchmesser der jeweiligen Klappen. Das Gefriermedium setzt sich folgendermaßen zusammen: 85% H<sub>2</sub>O, 10% PEG 400, 4% PEG 1000 und 1% Wachs. In diesem Medium bleibt die Gewebeelastizität über einen langen Zeitraum erhalten. Dieses war von Bedeutung, da die Versuche erst im Anschluss an das Sammeln geeigneter Venensegmente durchgeführt wurden.

## **2.2. HERZKLAPPEN AUS AUTOLOGEN KLAPPENTRAGENDEN VENENSEGMENTEN (AVS-KLAPPEN)**

### **2.2.1. AVS-KLAPPEN OHNE HALTERUNG („STENTLESS“)**

Aus vier sich im Durchmesser ähnelnden Venensegmenten wurde eine Herzklappe konstruiert. Zunächst wurden diese Abschnitte auf die gleiche Länge zugeschnitten mit einem Mindestabstand von 1 cm zur Venenklappe. Anschließend wurden die sich im Inneren berührenden Flächen halbmondförmig ausgeschnitten und die Abgänge kleiner Gefäße ligiert. Für die folgenden Abbildungen verwendeten wir aus anschauungstechnischen Gründen ein Stück der Aorta thoracalis vom Schwein, da die Venensegmente aufgrund der sehr viel geringeren Wanddicke sofort kollabierten.



Abb.6: AVS-Klappe ohne Halterung („stentless“), zugeschnittene Gefäßwände mit Naht

Nun folgte das Zusammennähen der gegenüberliegenden Abschnitte der Venenwände mit einer Prolenenaht 7/0 mit fortlaufender Nahttechnik an den Längsseiten und mit Einzelknöpfen an Ober- und Unterseite (siehe Abb.6 und 7).

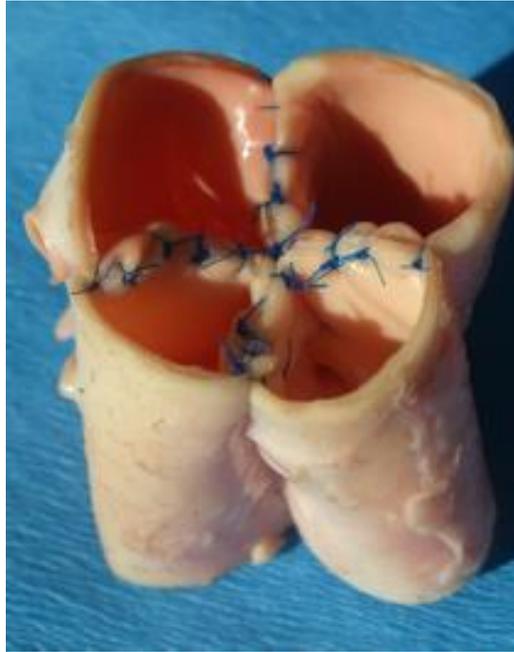


Abb.7: AVS-Klappe ohne Halterung („stentless“), innere Nähte

Ein Folgemodell erhielt eine Fixierung an den Rändern mit Histoacryl®Kleber.

Im Weiteren wurden noch zwei weitere Modelle hergestellt. Die erste Serie mit einer nahttechnischen Fixierung der Einflussbahn, die darauf folgende erhielt zusätzlich zur Einflussnaht eine offen haltende Naht am Ausflusstrakt, beide wurden mit einem Prolenefaden 6/0 durchgeführt. Diese beiden Nähte kann man sich folgendermaßen vorstellen:

Die nach oben und unten zeigenden Ränder der vier Venensegmente werden nach außen umgeklappt und vernäht, um das Lumen der so gebildeten Herzklappe offen zu halten (siehe Abb.8, Seite 26).



Abb.8: AVS-Klappe ohne Halterung („stentless“), offen haltenden Naht am Ausflusstrakt

## **2.2.2. AVS-KLAPPEN MIT HALTERUNG („gestented“)**

### **2.2.2.1. FERTIGUNG AUS DACRON®**

In Anlehnung an ein von Eckstein (1998) und Gauer (2000) entwickeltes Verfahren wurde dieses Stentsmodell hergestellt.

Verwendetes Material:

- Gefäßstent, 8mm Durchmesser (Typ IGK UT mit Ringverstärkung, Intervascular GmbH, Bensheim, BRD)
- Gefäßstent, 10mm Durchmesser (Typ IGK, Intervascular GmbH, Bensheim, BRD)
- Silikon (Med-1137 Adhesive Silicone Typ A, Nusil Silicone Technology, Carinteria CA, USA)
- Silikon, verdünnt mit N-Heptal
- Dacron®filz (Bard® Polyester Felt, USCI, Billerica, Massachusetts, USA)
- 6,0 Prolene-Fäden (Ethicon®, Norderstedt, BRD)
- Kocher-Klemmen
- handelsüblicher Holzstab, 10mm Durchmesser

Die Stentsstücke wurden auf eine Länge von 25 mm zurechtgeschnitten. Die 8 mm dicken Stents wiesen durch ihre Silikonverstärkung bereits eine glatte Oberfläche auf, bei den 10 mm Stents wurde die Riffelung durch 10 minütiges Kochen in H<sub>2</sub>O entfernt. Nach dem Trocknen wurden sie auf einen Holzstab aufgezogen und mit verdünntem Silikon bestrichen, um sie zu versteifen und ein erneutes Auftreten der Riffelung zu verhindern. Nach einer Abbindezeit von 24 Stunden wurden je zwei Stentstücke von 8 bzw. 10 mm Durchmesser miteinander verklebt, indem ein Drittel der Wandfläche mit Silikon bestrichen und mit einer Kocherklemme fixiert wurde. Nach erneuter Aushärtung von 24 Stunden wurden entweder vier 10 mm oder zwei 8 mm mit zwei 10 mm Stents auf identische Weise miteinander verklebt. Der Dacron®- Filz-Ring wurde einseitig mit n-Heptan- verdünntem Silikon bestrichen und nach 24-stündiger Aushärtedauer passend zu der jeweiligen Prothese kleeblattförmig ausgeschnitten. Dieser Dacron®-Filzring wurde mit Hilfe von 6/0 Prolene-Fäden an den entsprechenden Stent, bestehend aus jeweils 4 zusammengeklebten Gefäßstentstücken, mit fortlaufender Naht fixiert. Im Anschluss daran erfolgte eine weitere Verstärkung der Außenseite mit Silikon.

Die unterschiedlichen Durchmesser der Prothesenstücke waren notwendig, weil die Venensegmente, die später in ihr fixiert werden sollten, ebenfalls unterschiedliche Durchmesser besaßen. Das Entfernen der Riffelung sollte die Wanddicke der Stent verringern und so die zentrale Fläche vergrößern, um den Strömungswiderstand herabzusetzen.

Die fertige Halterung entsprach dann folgenden Werten:

- Höhe: 25mm
- Durchmesser: 28mm
- Gewicht: 1,6-1,8g (siehe Abb. 10 und 11)

#### **2.2.2.2. FERTIGUNG AUS GLAS**

Eine neue Form der AVS-Klappe wurde nach einer Skizze angefertigt. Die Glastechnische Werkstatt der Universität zu Lübeck stellte zwei unterschiedliche

Stentformen (siehe Abb.9 und 11) her. Vergleichbar mit den vorher beschriebenen AVS-Halterungen aus Gefäßprothese weisen die Glasvorsprünge entweder einen Durchmesser von 4 x 10 mm oder von 2 x 8 mm und 2 x 10 mm auf. Die ersten Messungen erfolgten mit einem Glasstent, wo sich im Zentrum, dort wo die vier Fortsätze direkt aneinander stoßen, eine ebene Fläche bildete. Dieses ist durch die Dicke der Glaswand zu erklären (siehe Abb. 9 und 11). In den weiteren Versuchen wurde eine **verbesserte Version** (siehe Abb. 10) des Glasstents verwendet, wo sich an der Stelle des Zusammenflusses der vier Vorsprünge eine **kegelförmige Vorwölbung** befindet, um die Strömungsverhältnisse zu verbessern.



Abb.9: AVS-Halterung aus Glas



Abb.10: AVS-Halterung aus Gefäßstent, verbesserte Version aus Glas

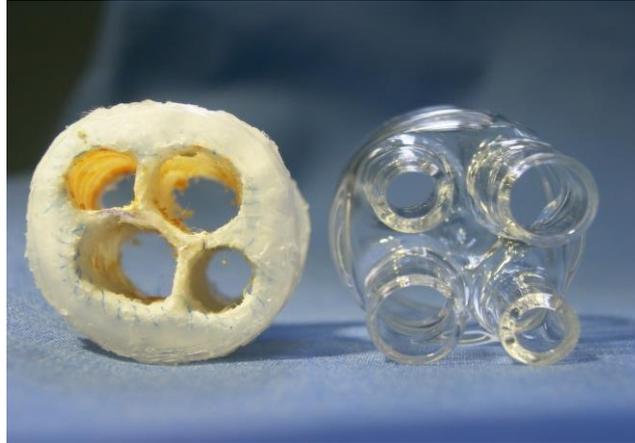


Abb.11: beide AVS-Halterungen im Querschnitt, 2x8/2x10mm

### **2.2.3. BEFESTIGUNG DER VENENSEGMENTE AN DEN STENTS**

#### **2.2.3.1. GEWEBEKLEBSTOFFE**

Gewebeklebstoffe dienen der Verklebung von biologischem Gewebe im lebenden Organismus. Demzufolge sollten sie reißfest und biokompatibel sein. Man unterscheidet das 1-Komponenten-Verfahren, wo alle notwendigen Substanzen in einem Gemisch vorliegen, von dem 2-Komponenten-Verfahren. Bei letzterem werden die beiden Komponenten kurz vor der Verklebung gemischt. Zudem unterscheiden sich die unterschiedlichen Gewebeklebstoffe in Adhäsion, Abbindzeit und Klebefuge.

In den vorliegenden Versuchen wurde der Gewebeklebstoff Histoacryl® (B.Braun Surgical GmbH, Meisungen, BRD) verwendet. Dieser Klebstoff polymerisiert sofort bei Luft- und Gewebefeuchtigkeit. Er bildet eine sehr starke Adhäsion zu dem Gewebe. Die Abbindzeit beträgt eine Minute. Bei der Verwendung muss darauf geachtet werden, dass er nicht mit den Gefäßinnenwänden in Berührung kommt, da er diese schädigen und so zu Thrombosierungen führen kann. Histoacryl® weist eine signifikant höhere maximale Reißfestigkeit und Adhäsion gegenüber anderen gebräuchlichen Gewebeklebstoffen wie GRF-Klebstoff oder Glue-Tiss auf (Guldner, Klapproth, Gauer, 2001). Aufgrund dieser Eigenschaften wurde Histoacryl®- Kleber in der vorliegenden Arbeit benutzt.

### 2.2.3.2. EINKLEBEN IN DIE DACRON®-HALTERUNG

Die Venensegmente wurden bei Raumtemperatur in 10% Glukose-Lösung aufgetaut und mit 0,9% NaCl-Lösung (Kochsalzlösung 0,9%, Fresenius AG, Bad Homburg) durchgespült. Zum Einkleben der Venensegmente in die AVS-Halterung wurde ein modifizierter Katheter einer intraaortalen Ballonpumpe (IAB, 40cc, 8french, Datascop® GmbH, Bensheim, BRD) verwendet. Hierzu wurde der Ballon durch Abkleben auf ca. 12 cm verkürzt. Unter Beachtung der Strömungsrichtung wurde das Venensegment auf den Ballon aufgefädelt, von außen vorsichtig mit Histoacryl®-Kleber bestrichen und in die Gefäßprothese der AVS-Halterung eingebracht. Mittels einer gewöhnlichen 20 ml Einwegspritze wurde der Ballon mit Luft gefüllt und ca. 1 Minute so belassen. Danach war das Venensegment korrekt fixiert (siehe Abb. 12).

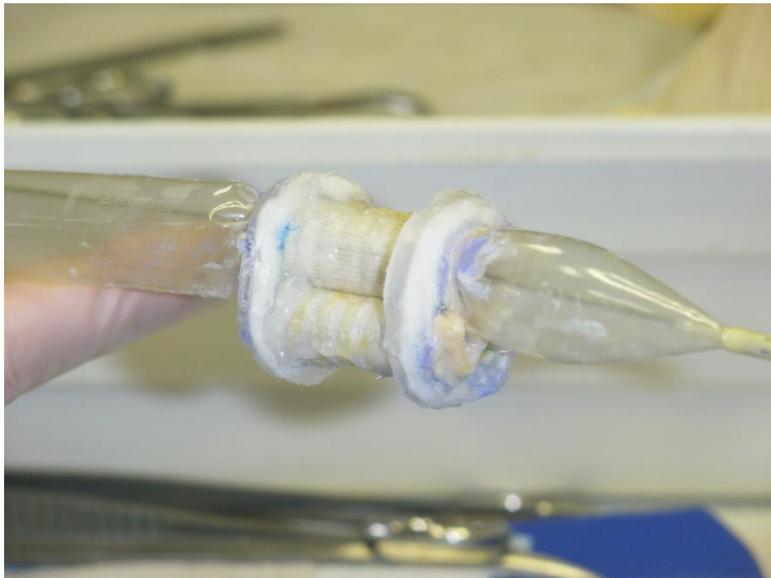


Abb.12: Einkleben der Venensegmente mittels Ballonkatheter

In gleicher Weise wurden drei weitere Venensegmente in die AVS-Halterung eingeklebt.

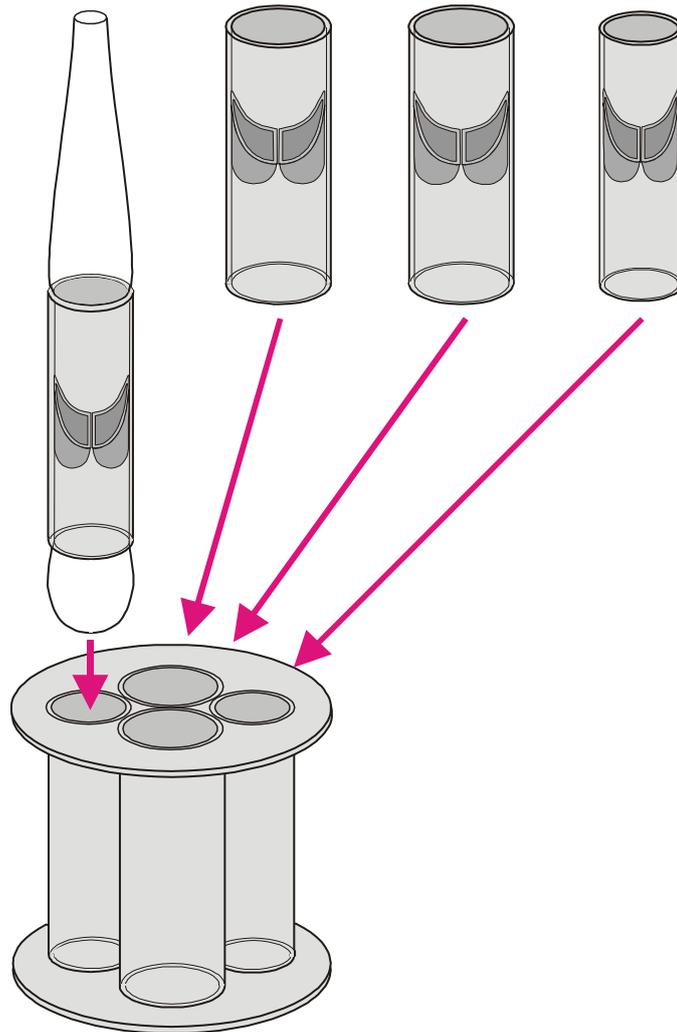


Abb.13: Einkleben der vier Venensegmente

Die überstehenden Enden der Venensegmente wurden nun vorsichtig mit einem Skalpell bis auf einen Saum von ca. 2 mm abgeschnitten und dann mit 7/0-Prolene-Fäden mit fortlaufender Naht beidseits an den Prothesenenden fixiert. Während der Nahtarbeiten wurde das Venengewebe mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchtet, damit es nicht austrocknet (siehe Abb.14).

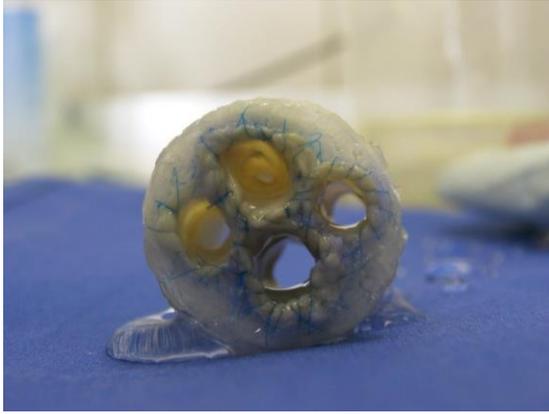


Abb.14: eingenähte und geklebte Venensegmente

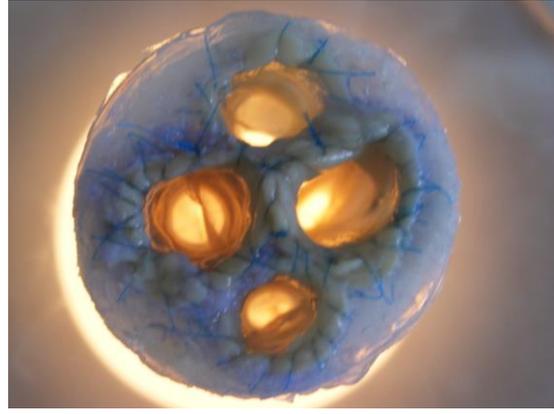


Abb.15: Prüfung der Klappen auf Funktionsfähigkeit

Die Verschlussfähigkeit der Klappen wurde geprüft, indem mit einer herkömmlichen Einwegspritze etwas physiologische Kochsalzlösung in alle vier Segmente gegeben wurde und unter Durchleuchtung beobachtet wurde, ob sich die Segel schließen (siehe Abb.15).

### **2.2.3.3. BEFESTIGUNG AN DEM GLASSTENT**

Die Venensegmente wurden in identischer Weise langsam bei Zimmertemperatur aufgetaut und mit physiologischer Kochsalzlösung gespült. Zeigten sich makroskopisch keine Beeinträchtigungen der Klappe, wurden die einzelnen Segmente auf eine gleiche Länge von mindestens 2 cm zugeschnitten, wenn möglich länger. Es wurde versucht, vier Klappen mit ähnlichem, möglichst großem Durchmesser zu verwenden. Die Enden der jeweiligen klappentragenden Segmente wurden nun unter Zuhilfenahme zweier chirurgischer Pinzetten über die Ansätze des Glasstents gestülpt und dort mit einem handelsüblichen Kabelbinder befestigt (siehe Abb.16). Die überstehenden Enden des Kabelbinders wurden abgeschnitten. Mit den drei weiteren Venensegmenten wurde unter Beachtung der Strömungsrichtung in gleicher Weise verfahren (siehe Abb. 16 und 17).

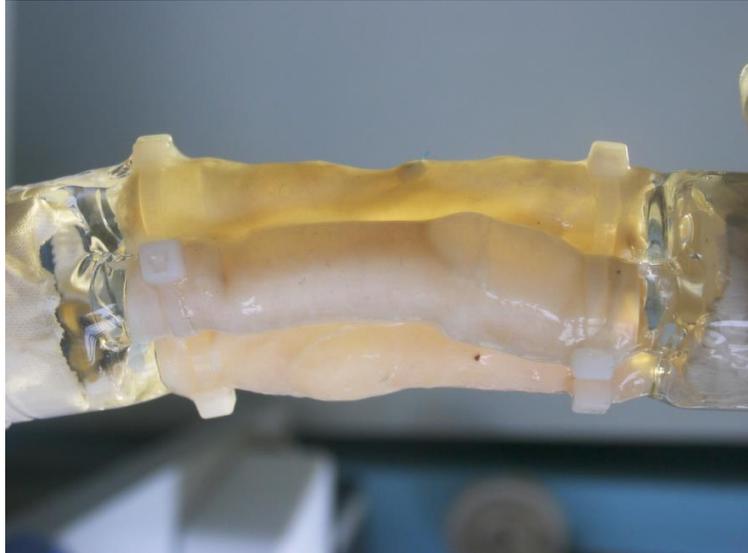


Abb.16: Befestigung der Venensegmente mit Kabelbindern an dem Glasstent

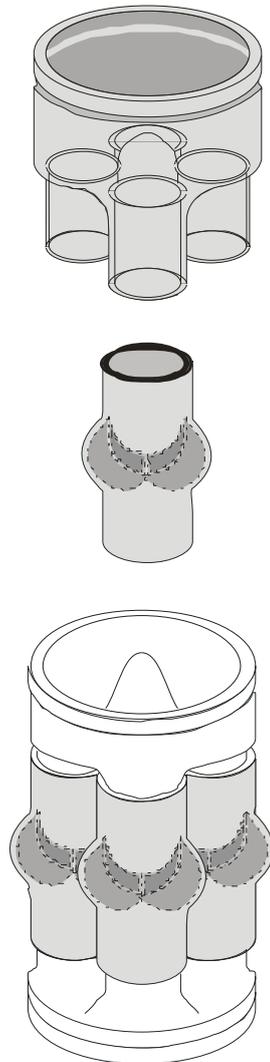


Abb.17: Befestigung an den Fortsätzen des Glasstents

#### 2.2.4. AVS- ADAPTER ZUR INTEGRATION IN DEN TESTSTAND

Zur Befestigung der AVS-Prothese wurde am oberen und unteren Ende je ein 2 cm langes Stück eines 26 mm Dacron® Gefäßstents (Hemashield Platinum™, Woven Double Velour Vascular Graft, Boston Scientific Corporation) mit 5/0 Prolenefäden fortlaufend festgenäht. Diese Dacron®stentstücke wurden über den Adapter gestülpt und mittels eines Fadens (Seraflex, Silk, 3+4, Serag Wiessner, Naila, Germany) dort befestigt (siehe Abb.19).

Die Glashalterung konnte direkt auf den Adapter aufgesetzt werden und wurde mit einem speziellen Kitt (plastic-fermit, Nissen& Volk GmbH, 21107 Hamburg) fixiert (siehe Abb. 18) und abgedichtet.

Beide Klappenformen, sowie die „stentless“- Klappen aus den Vorversuchen, mit denen genauso verfahren wurde, wurden in vertikaler Richtung in den Klappen-teststand positioniert.

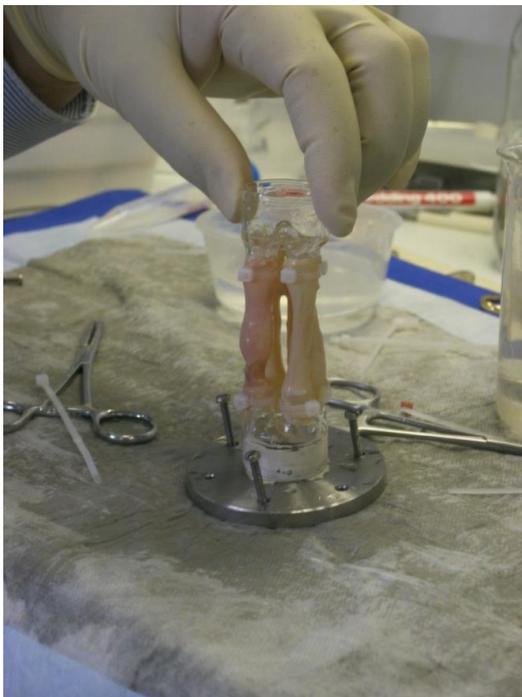


Abb.18: Befestigung am Adapter

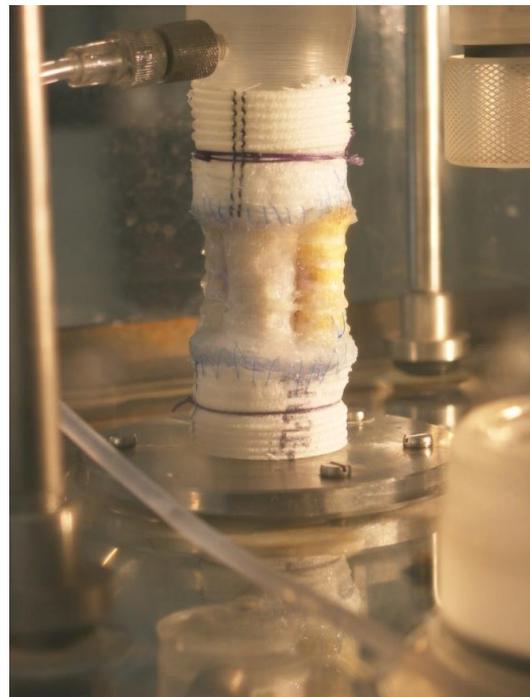


Abb.19: Einbringen in Klappenteststand

## **2.3. FLUIDDYNAMISCHE KLAPPENTESTUNG**

### **2.3.1. TESTSTAND FÜR HERZKLAPPEN**

An der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck wurde für die funktionelle Untersuchung biologischer Herzklappen ein neuartiger Pulsduplikator entwickelt (Scharfschwerdt 2004). Mit Hilfe dieses Pulsduplikators ist es möglich, wesentliche Funktionen und Bestandteile des natürlichen Herzens zu simulieren.

Diese Anlage arbeitet wie folgt: Über ein offenes Reservoir (1) kann mittels unterschiedlicher Flüssigkeitshöhen der Druck des Vorhofes eingestellt werden. Die Flüssigkeit gelangt von dort zu einer Kolbenpumpe (2), die über eine speziell geformte Steuerscheibe (3) angetrieben wird. Hierbei wird die natürliche Volumenkurve nachgeahmt. Unterschiedliche Frequenzen und Schlagvolumina können durch das Verwenden von unterschiedlichen Scheiben erreicht werden. Eine Membran aus Latex sorgt für den Verschluss und die Führung des Kolbens. Um einen negativen Druck zu verhindern, während sich die Pumpe in der Diastole mit Flüssigkeit füllt, wurden zwei speziell entworfene Tellerventile (4) in die Testapparatur integriert. Diese öffnen sich sehr leicht und sorgen so für einen Durchfluss mit geringem Widerstand und einen leckfreien Verschluss. Eine luftgefüllte, verstellbare Volumenausgleichskammer (5) im Ausflusstrakt der Pumpe simuliert die Elastizität des linken Ventrikels und vermindert so Druck- und Flusssoszillationen während der Systole. Die zu prüfende Herzklappe wird mit Hilfe von Gefäßstents an zwei speziellen Adaptern befestigt und freistehend in die Anlage eingebracht (6). Dort ist sie von einem Flüssigkeitsreservoir (11) umgeben, um die Klappe feucht zu halten. Durch ein optisches Fenster (7) kann die Klappe von oben beobachtet und mit einer Hochgeschwindigkeitskamera (13) gefilmt werden. Die Besonderheit dieses Pulsduplikators liegt in der Nachahmung der physiologisch wichtigen Druck- und Flussverläufe der Aorta (Windkesselfunktion), und des arteriellen Gefäßsystems, welche in vivo durch die Elastizität und den Gefäßwiderstand bestimmt werden. In der vorliegenden Anlage wird ein konstanter diastolischer Druck durch eine variierbare Wassersäule (8) erzeugt. Die Windkesselfunktion der Aorta erreicht man durch eine luftgefüllte, verstellbare Volumenausgleichskammer (9) am Ausflusstrakt der Klappe und den peripheren

Gefäßwiderstand durch ein in die Säule integriertes Widerstandselement (10). Hierdurch erhält man nahezu physiologische Druck- und Flusskurven, was für die Testung von biologischen Klappen unerlässlich ist (siehe Abb 20 und 21).

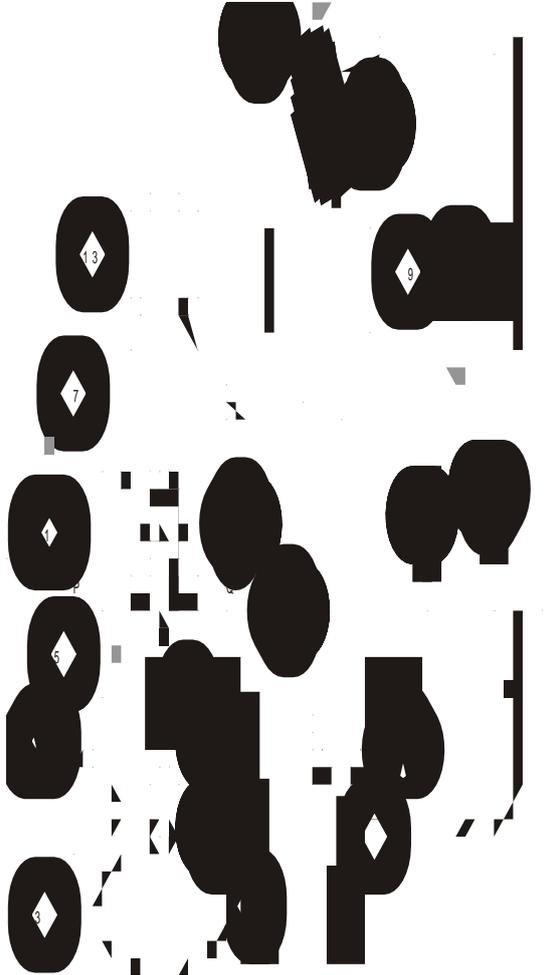


Abb.20 : Schematische Darstellung des Pulsduplikators nach Scharfschwerdt



Abb. 21: Foto des Teststandes

### 2.3.2. VISUALISIERUNG DER KLAPPENKINETIK

Wie bereits aus der Abbildung 20 (16) ersichtlich wurde in den Klappenteststand eine Hochgeschwindigkeitskamera (13) (Redlake Imaging Corp., Morgan Hill, Cal, USA) integriert, um das Verhalten der AVS-Klappen auch optisch beobachten zu können. Durch die Aufnahme von 500 Bilder/Sekunde und durch digitale

Bildverarbeitung kann zusätzlich das Bewegungsverhalten der Klappe beobachtet und dokumentiert werden.

Mit ihrer Hilfe konnten zum Teil Rückschlüsse auf die Ursache für die gemessenen Werte gezogen werden. So ließ sich erkennen, ob sich eine Klappe fehlerhaft oder verzögert geöffnet hat oder im umgekehrten Fall insuffizient war. Anhand der beiden folgenden Fotos lässt sich ein beispielhafter Verlauf mit möglichen Problemen darstellen (siehe Abb. 22 und 23).

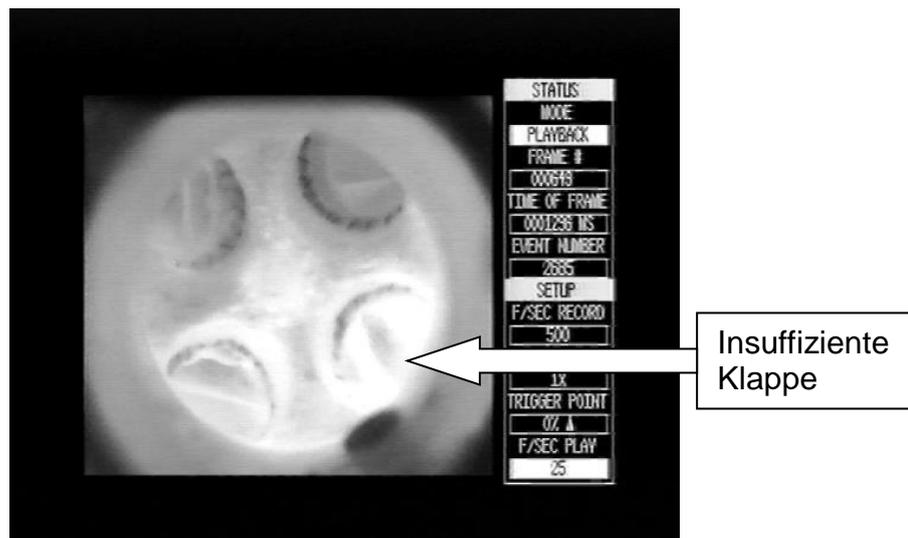


Abb.22: Aufnahme mit der Hochgeschwindigkeits-Kamera, geschlossener Zustand

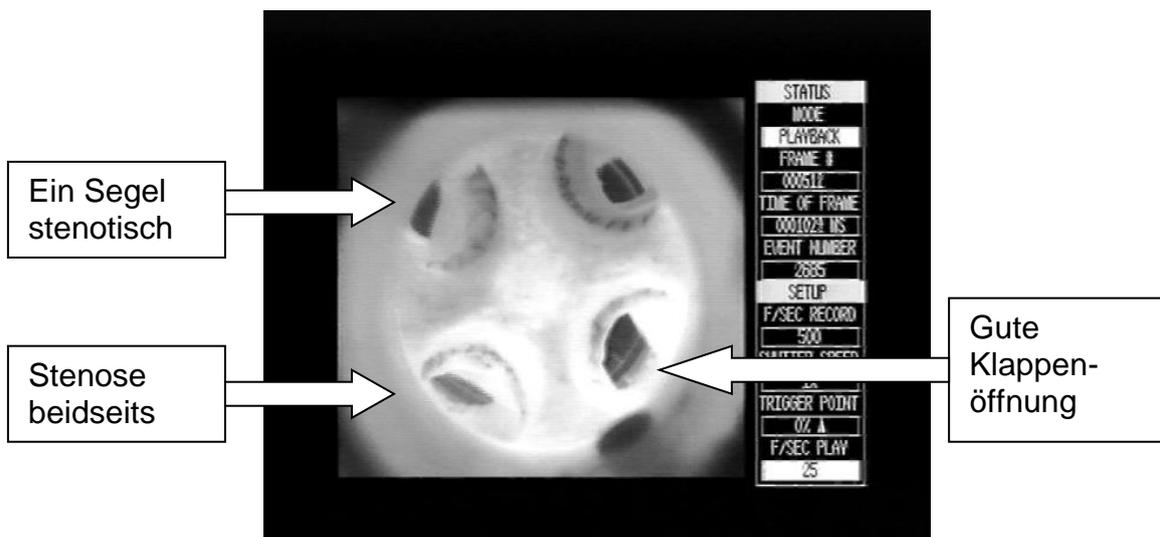


Abb.23: Aufnahme mit der Hochgeschwindigkeits-Kamera, geöffneter Zustand

### 2.3.3. ERFASSUNG DER FLUIDDYNAMISCHEN PARAMETER

Man misst die Drücke 6,5 cm ober- und 4,0 cm unterhalb der Klappe mit kapazitiven Druckaufnehmern (P) (Envec Ceracore M, Endress+ Hauser, Maulburg, Germany) und den Volumenstrom durch die Klappe mittels eines Ultraschalldurchflussmessers (Q) (HAT 207, Transonic systems Inc., Ithaca, NY, USA) (siehe Abb.20). Die Drucksensoren besitzen einen Messbereich von  $-20$  bis  $+160$  mmHg und eine Messgenauigkeit von  $\pm 0.3$  mmHg. Über einen A/D-Wandler werden die Daten auf einen PC aufgenommen und dort ausgewertet. Die Auswertung erfolgte nach standardisierten Richtlinien der ISO 5840 (International Organization for Standardization. ISO 5840: Cardiovascular implants-Cardiac valve stents. Third Edition 1996). Aus diesen Daten lassen sich folgende **Parameter** ermitteln:

- **Druckgradient**
- **Schlussvolumen**
- **Leckvolumen**

### 2.3.4. MESSPARAMETER

Die folgende Abbildung zeigt einen beispielhaften Druck- und Flussverlauf und stellt die zu berechnenden Parameter dar.

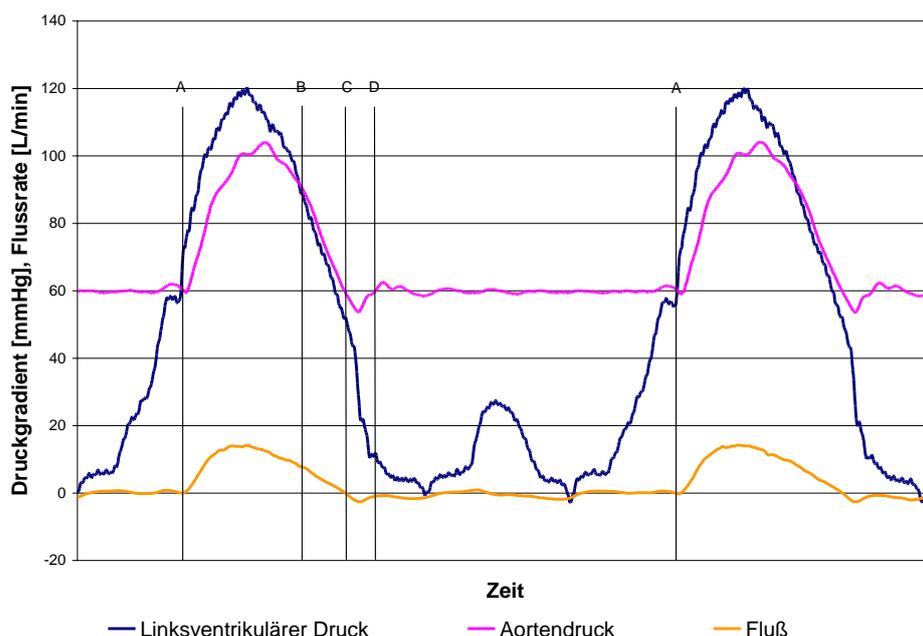


Abb.24:  
beispielhafter  
Druck- und  
Flussverlauf

- Schlagvolumen:** Volumen, das pro Herzzyklus in Bewegung gesetzt wird.
- Regurgitationsvolumen:** Volumen, das pro Herzzyklus wieder in den Ventrikel zurückfließt. Es entspricht der Summe des Leck- und des Schlussvolumens.
- Schlussvolumen:** Volumen, das während der Schlusszeit in den Ventrikeln zurückfließt. Es ist abhängig von den Schließereigenschaften der Klappe, im Diagramm das Volumen zwischen den Punkten **C und D**, wobei **C** den Beginn des Rückflusses darstellt.
- Leckvolumen:** Regurgitationsvolumen, welches nach dem nächsten Klappensegelschluß bis zum Beginn des Zykluses zurückfließt, im Diagramm ersichtlich zwischen den Punkten **D und A**, **A** ist hierbei der Beginn der Ejektionsfraktion.
- Druckgradient:** Mittlere Differenz zwischen dem Aorten- und dem Ventrikeldruck in der Systole, abzulesen zwischen den Punkten **A und B**. **B** ist hierbei nur als ein Definitionspunkt anzusehen, der die positive Druckdifferenz widerspiegelt, wenn der Aortendruck den Ventrikeldruck übersteigt.

Leckvolumen und Schlussvolumen werden definitionsgemäß negativ dargestellt, da ihre Flussrichtung entgegengesetzt der Auswurfsrichtung ist.

### 2.3.5. TESTPROTOKOLL

Wurden dieselben Venensegmente für die Testung an den Glasstents und an den Gefäßstents benutzt, fand zuerst die Messung mit den Glasstents statt. Als Testfluid diente physiologische Kochsalzlösung (0,9% Natriumchlorid-Infusionslösung 154, Berlin-Chemie AG) mit folgenden **physikalischen Eigenschaften**:

- **Temperatur:** ca. 23°C
- **Dichte:** 990 kg/m<sup>3</sup>
- **Viskosität:** 0.9 mPa s
- **theoret. Osmolarität** 309 mosm/l; (Na:154 mmol/l, Cl<sup>-</sup>:154 mmol/l)
- **pH:** 5.0- 7.0

Der Vorhofdruck betrug 10 mmHg und der diastolische Druck 80 mmHg. Gemessen wurde bei einer Herzfrequenz von 44, 52 und 64 Schlägen pro Minute sowie einem Schlagvolumen von 54 und 82 ml. Der Anschaulichkeit halber wird im Folgenden von 40, 50 sowie 60 bpm (beats per minute) gesprochen. Die systolische Auswurfraction betrug jeweils 32% des gesamten Zykluses.

Insgesamt wurden **16 Klappen in der AVS-Halterung getestet**. In Vorversuchen wurden zuerst freie Venenklappen (n=2) ohne jegliche Halterung untersucht, sowie unterschiedlichen Formen des Glasstents zur Optimierung der Form. Es fand eine Testreihe mit Glasstents ohne inneren Vorsprung und zwei mit innerem Vorsprung statt, wobei hier zwei unterschiedliche Größen verglichen wurden. Die eine Form wies vier Fortsätze mit einem Durchmesser von je 1cm auf und die andere zwei 8 mm Fortsätze und zwei 10 mm Fortsätze. Ebenso wurden die Leerwerte der Prothesenhalterung mit den zwei unterschiedlichen Größen (2 x 8mm/10mm und 4 x 10mm) bestimmt. In den folgenden Versuchsreihen wurden zwei kleine AVS-D-Klappen (2 x 8 mm/10mm), sowie sechs große (4 x 10mm) getestet. Analog erfolgte in der Glashalterung die Testung von 2 Klappen mit 2 x 8mm/2 x 10mm Innendurchmesser, sowie 5 Klappen mit 4 x 10mm Innendurchmesser. Dieselben Venensegmente konnten bei fünf Klappen in den Versuchsreihen AVS-G 03 bis 07, sowie AVS-D 04 bis 08 benutzt werden. Das heißt, die Venensegmente in der Versuchsreihe AVS-G 03 entsprechen denen in AVS-D 04 usw.

### **2.3.6. STATISTIK**

Die Darstellung der Werte je Klappengruppe erfolgte als Mittelwert und Standardabweichung. Der Vergleich der beiden Gruppen miteinander wurde aufgrund der geringen Fallzahl durch Median und Range dargestellt. Mittels des Kolmogorow- Smirnov-Tests wurde auf Normalverteilung der Werte geprüft. Lag eine Normalverteilung vor, so wurden die Vergleiche zwischen den Gruppen mit dem unabhängigen Student's-t-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 festgelegt, d.h. ein Ergebnis wurde als signifikant angesehen, wenn die Nullhypothese mit einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 5% verworfen werden konnte. Aufgrund der hohen Streuung der Werte bei den Volumenmessungen, wurde für den Gruppenvergleich der Wilcoxon-Test unter dem Vorbehalt benutzt, dass keine Randomisierung der Reihenfolge stattfinden konnte.

### 3. ERGEBNISSE

---

#### 3.1. MORPHOLOGIE DER VENENSEGMENTE IN ABHÄNGIGKEIT VON ALTER UND GESCHLECHT

Wir verwendeten für unsere Testreihen die Vena femoralis superficialis. Sie wurde distal durch die Venae comitantes der Arteria poplitea und proximal durch die Einmündung der Vena profunda femoris begrenzt. Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 68 Personen, davon 36 männliche, sowie 32 weibliche. Das **durchschnittliche Alter** lag bei **71,5 Jahren** und die **durchschnittliche Anzahl an Venenklappen** bei **1,7**. Wie auch in der Arbeit von I. Gauer gezeigt, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientenalter und Klappenanzahl, sowie männlichem und weiblichem Patientenkollektiv festgestellt werden. Insgesamt lässt sich aber sagen, dass die Gefäßwände der Venenklappen von jüngeren Patienten makroskopisch weniger verkalkt und ihre Elastizität größer war, sprich der sichtbare Degenerationsprozeß war bei jüngeren Patienten geringer ausgeprägt. Die Verteilung der Venenklappen in der Vena femoralis superficialis in Bezug auf Alter und Geschlecht setzte sich folgendermaßen zusammen:

Venenklappen	Durchschnittsalter		Patientenzahl	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
0	67,17 ± 11,82	79,67 ± 3,79	6	3
1	64,82 ± 15,42	73,55 ± 12,23	11	11
2	71,36 ± 16,05	79,36 ± 9,42	11	11
3	67,67 ± 5,20	74,00 ± 7,07	6	5
4	57,50 ± 6,36	70,50 ± 9,19	2	2

Tab.1: Anzahl der Venenklappen bezogen auf das durchschnittliche Alter, Geschlecht und Patientenzahl

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass das durchschnittliche Alter relativ hoch ist, es liegt bei 71,5 Jahren. Die Frauen sind in unseren Versuchreihen in allen Venenanzahlgruppen sieben bis dreizehn Jahre älter. Ob sich daraus wirklich folgern lässt, dass Frauen im Vergleich zu gleichaltrigen Männern mehr Venenklappen besitzen ist unklar, dazu fehlen die Vergleichszahlen.

### 3.2. FLUIDDYNAMIK DER AVS-KLAPPEN

Es wurde die Fluidodynamik der AVS-D-Klappe und die der AVS-G-Klappe im Herzklappenprüfstand gemessen und verglichen. Bestimmt wurden Druckgradient (TVP mean), Schlussvolumen (V close) und Leckvolumen (V leak).

#### 3.2.1. AVS-KLAPPEN VORVERSUCHE

##### 3.2.1.1. AVS-KLAPPEN OHNE HALTERUNG („STENTLESS“)

In dieser ersten Meßreihe wurden zunächst zwei Klappen ohne jeglichen Stent getestet.

VP mean [mmHg]	V close [ml]	V leak [ml]
<b>39,40 ± 0,07</b>	nicht bestimmbar	<b>28,46 ± 0,84</b>
<b>39,09 ± 0,13</b>	nicht bestimmbar	<b>28,53 ± 0,69</b>

Tab.2: Genähte AVS-Klappe ohne Halterung („stentless“), 40 bpm

Es zeigte sich, dass diese Klappen undicht waren. Ein Schlussvolumen war demzufolge bei beiden Klappen nicht darstellbar und ist in dem Wert des Leckvolumens mit enthalten. Es wurde deutlich, dass die Venensegmente einer Stabilisierung bedarfen, um nicht insuffizient zu werden.

**3.2.1.1.1. BEFESTIGUNG IN DER AVS-PROTHESE****3.2.1.1.2. ACRYLKLEBER-FIXIERUNG IN DER PROTHESE**

In dieser Meßreihe wurden die Venensegmente in die Prothesenhalterung eingeklebt und darauffolgend getestet.

TVP mean [mmHg]	V close [ml]	V leak [ml]
<b>47,46 ± 0,50</b>	<b>-0,52 ± 0,03</b>	<b>-3,67 ± 0,20</b>

Tab.3: Messwerte AVS-Klappe nur mit Acrylkleberfixierung, 40 bpm

In Videoaufnahmen wurde ersichtlich, dass zwei Klappen sich nicht richtig geöffnet haben (siehe Abb.23, Seite 37). Sie wurden ausgetauscht und die Messung erneut durchgeführt (siehe Tab. 4):

TVP mean [mmHg]	V close [ml]	V leak [ml]
<b>30,32 ± 0,52</b>	<b>-0,48 ± 0,03</b>	<b>-6,32 ± 0,17</b>

Tab.4: Messwerte derselben Klappe nach Austausch von zwei Venensegmenten, 40 bpm

Es zeigte sich, dass nach Austausch der stenotischen Venensegmente der Druckgradient zwar gesenkt werden konnte, aber immer noch deutlich über den angestrebten Vergleichswerten von handelsüblichen Kunstklappen liegt. Die Ergebnisse machten deutlich, dass eine Acrylkleberfixierung alleine nicht ausreichend ist. Die jeweiligen Enden der Venensegmente verengen das Gesamtlumen und führen so zu einem höheren Druckgradienten.

### 3.2.1.1.3. ACRYLKLEBERFIXIERUNG UND EINFLUSSNAHT

Die Enden der Venensegmente an der Einflussbahn werden umgenäht und die Testung erneut durchgeführt.

<b>TVP mean [mmHg] 40 bpm</b>	<b>50 bpm</b>	<b>60 bpm</b>
<b>38,79 ± 0,09</b>	<b>49,33 ± 0,25</b>	<b>47,88 ± 0,45</b>
<b>41,35 ± 0,26</b>		<b>61,86 ± 0,50</b>

Tab.5: Druckgradient AVS- Klappe mit zusätzlicher Einflussnaht, zwei Messungen

<b>V close [ml] 40bpm</b>	<b>50bpm</b>	<b>60bpm</b>
<b>- 0,49 ± 0,06</b>	<b>- 0,85 ± 0,07</b>	<b>- 0,50 ± 0,06</b>
<b>- 3,54 ± 0,46</b>		<b>- 0,88 ± 0,10</b>

Tab.6: Schlussvolumen AVS-Klappe mit zusätzlicher Einflussnaht

<b>V leak[ml] 40 bpm</b>	<b>50 bpm</b>	<b>60bpm</b>
<b>- 3,66 ± 0,04</b>	<b>- 2,47 ± 0,45</b>	<b>- 1,67 ± 0,06</b>
<b>- 3,66 ± 0,20</b>		<b>- 4,57 ± 0,12</b>

Tab.7.: Leckvolumen AVS-Klappe mit zusätzlicher Einflussnaht

Die Gradienten unterscheiden sich im Vergleich nicht von den vorherigen Messergebnissen (siehe Tab.3 und 4, Seite 44), das heißt, eine alleinige Einflussnaht führt zu keiner Verbesserung des Gradienten.

### 3.2.1.1.4. ACRYLKLEBERFIXIERUNG, EIN- UND AUSFLUSSNAHT

Daraufhin wurden zusätzlich die Enden der Venensegmente am Ausflusstrakt durch eine Naht fixiert und die Messung wiederholt.

	TVP mean [mmHg]	V close [ml]	V leak [ml]
40 bpm	33,8 ± 1,22	-0,47	-5,33
50 bpm	41,7 ± 0,26	-0,45	-3,87
60 bpm	44,7 ± 0,47	-0,55	-2,70

Tab.8: Beidseitiges Einnähen der Venensegmente

Der Druckgradient liegt ebenfalls im Bereich der vorherigen Messergebnisse, eine deutliche Senkung des Druckgradienten erfolgte auch bei beidseitiger Fixierung der Venensegmente durch eine Naht nicht.

### 3.2.1.2. FLUIDDYNAMIK DER KLAPPENHALTERUNGEN

#### 3.2.1.2.1 FERTIGUNG AUS DACRON®

Zwei unterschiedlich große Klappenhalterung aus Dacron® wurde ohne Venensegmente zur Erfassung der Leerwerte gemessen.

	TVP mean [mmHg]	
	2 x 8 /10 mm	4 x 10 mm
40 bpm	6,76 ± 0,03	5,45 ± 0,07
50 bpm	7,35 ± 0,49	5,61 ± 0,09
60 bpm	8,27 ± 0,18	6,29 ± 0,59
60bpm, 80 ml	12,88 ± 0,14	8,76 ± 0,24

Tab.9: Leerwerte Dacron®-Stent (Vergleich der Stents mit zwei kleinen und zwei großen Innenstents mit dem mit vier großen Innenstents)

Ein Unterschied hinsichtlich des Druckgradienten abhängig vom Durchmesser der Innenstents war ersichtlich. Je größer der Innendurchmesser der vier Innenstents zusammen, desto niedriger ist der Druckgradient.

### 3.2.1.2.2. FERTIGUNG AUS GLAS

In Analogie zu der Messung der Dacron®prothesenleerwerte erfolgte die Messung zweier unterschiedlich großen Glasprothesen, sowie von zwei unterschiedlichen Formen dieses Prothesenmodells: mit und ohne Glasvorsprung im Zentrum.

	TVP mean [mmHg] ohne Vorsprung	mit Vorsprung 2 x 8mm/10mm	mit Vorsprung 4 x 10mm
40 bpm	12,54 ± 0,03	8,78, ± 0,42	7,83± 0,11
50 bpm		9,86 ± 0,23	9,03 ± 0,42
60 bpm		10,99 ± 0,80	9,12 ± 0,49
60 bpm, 80 ml		18,14 ± 0,27	14,00 ± 0,32

Tab.10: Druckgradient Glasstent, Vergleich unterschiedliche Formen, Leerwerte

Man sieht, dass in dem ersten gebauten Glasmodell ohne Vorsprung ein höherer Druckgradient entsteht als bei der später verbesserten Form mit dem kleinen Vorsprung im Zentrum der Stents (siehe Abb.9 und 10, Seite 28).

### 3.2.2. FLUIDDYNAMIK VON AVS-KLAPPEN MIT DACRON®-UND GLASSTENTS

#### 3.2.2.1. AVS-KLAPPEN MIT DACRON®-HALTERUNG (AVS-D)

##### 3.2.2.1.1. DRUCKGRADIENT

Es werden zunächst die beiden Klappenmodelle mit dem kleineren Innendurchmesser getestet.

	TVP mean [ mmHg]		
	40 bpm	50 bpm	60 bpm
AVSD 02	33,84	41,69	44,78
AVSD 03	38,79	49,33	
<b>Mittelwert</b>	<b>36,32 ± 3,5</b>	<b>45,51±3,82</b>	

Tab 11: Druckgradient von AVS-D-Klappen mit 2x8mm/10mm Durchmesser (n=2)

Die Druckgradienten der ersten beiden Klappen, wo die Prothesenform mit dem kleineren Innendurchmesser benutzt worden ist, liegen deutlich über einem vertretbaren Wert für eine zu implantierende Klappe. Im Folgenden wurden nur noch Venensegmente mit einem großen Innendurchmesser verwendet. So entstehen zwei Gruppen für die Berechnung des Mittelwertes, sowohl beim Druckgradienten, als auch beim Schluss- und Leckvolumen.

	TVP mean [mmHg]		
	40 bpm	50 bpm	60 bpm
AVSD 04	14,30	17,42	20,00
AVSD 05	8,86	10,49	12,08
AVSD 06	10,33	13,97	16,08
AVSD 07	14,56	17,03	19,29
AVSD 08	7,89	10,87	13,97
<b>Mittelwert</b>	<b>11,19 ± 3,09</b>	<b>13,95 ± 3,28</b>	<b>16,26 ± 4,2</b>

Tab.12: Druckgradient der AVS-D-Klappen mit 4 x 10mm Durchmesser (n=5)

Die beiden Tabellen zeigen, dass der größere Innendurchmesser im Vergleich mit dem kleineren zwar zu einem niedrigeren Gradienten führt, dieser aber immer noch nicht in einem akzeptablen Bereich liegt. Die Messergebnisse bei 60 bpm, 80 ml sind nicht mit aufgeführt, da diese außerhalb des messbaren Bereichs lagen.

### 3.2.2.1.2. SCHLUSSVOLUMEN

Die folgenden Tabellen zeigen die Schlußvolumina der Prothesenklappen mit den ursprünglich kleinerem Durchmesser (AVSD 02 und 03) und den anschließend verwendeten mit größerem Durchmesser (AVSD 04-08).

	V close [ml]		
	40 bpm	50 bpm	60 bpm
AVSD 02	-0,47	-0,45	-0,55
AVSD 03	-0,49	-0,85	-0,50
Mittelwert	-0,48 ± 0,01	-0,64 ± 0,28	-0,53 ± 0,04

Tab 13: Schlussvolumen der 2x8mm/10mm AVS-D-Klappen (n=2)

	V close [ml]			
	40 bpm	50 bpm	60 bpm	60 bpm, 80 ml
AVSD 04	-0,34	-0,41	-0,49	-0,53
AVSD 05	-0,86	-0,91	-0,74	-1,00
AVSD 06	-0,59	-0,64	-3,63	-0,78
AVSD 07	-0,96	-0,91	-1,19	-2,29
AVSD 08	-1,20	-1,19	-1,25	
Mittelwert	-0,78 ± 0,33	-0,81 ± 0,29	-0,86 ± 0,31	-1,15 ± 0,79

Tab.14: Schlussvolumen der 4x10mm AVS-D-Klappen (n=5)

Das Schlussvolumen ist bei den AVS-D-Klappen mit dem kleineren Innendurchmesser geringer, da durch die geringere Fläche weniger Volumen während der Schlusszeit zurückfließen kann. Innerhalb der jeweiligen Gruppe unterscheidet sich das Schlussvolumen nicht bei den unterschiedlichen Frequenzen, eine Ausnahme bildet hierbei die Gruppe 60 bpm, 80 ml, dieser Unterschied ist statistisch aber nicht signifikant.

## 3.2.2.1.3. LECKVOLUMEN

	V leak [ml]		
	40 bpm	50 bpm	60 bpm
AVSD 02	- 5,33	- 3,87	- 2,70
AVSD 03	- 3,66	- 2,47	- 1,67
Mittelwert	- 4,50 ± 1,18	- 3,17 ± 0,99	- 2,18 ± 0,72

Tab 15: Leckvolumen der 2x8mm/10mm AVS-D-Klappen (n=2)

	V leak [ml]			
	40 bpm	50 bpm	60 bpm	60 bpm, 80 ml
AVSD 04	- 0,41	- 0,08	- 0,28	- 0,45
AVSD 05	- 0,29	- 0,35	- 0,15	- 0,51
AVSD 06	- 6,27	- 5,06	- 3,63	- 3,82
AVSD 07	- 1,70	- 1,38	- 1,62	- 0,47
AVSD 08	- 8,21	- 6,60	- 4,75	
Mittelwert	- 3,03±2,67	- 3,35 ± 2,96	- 3,33 ± 1,29	- 1,31 ± 1,67

Tab.16: Leckvolumen der 4x10mm AVS-D-Klappen (n=5)

Das Leckvolumen der AVS-D-Klappen mit dem geringeren Innendurchmesser liegt etwas unter dem der Klappen mit dem größeren Innendurchmesser. Die Klappen AVSD 06 und 08 sind insuffizient. Das Leckvolumen ist außer bei 60 bpm, 80 ml gleich hoch, es besteht kein Unterschied zwischen den unterschiedlichen Frequenzen.

### 3.2.2.2. AVS-KLAPPEN MIT GLAS-HALTERUNG (AVS-G)

#### 3.2.2.2.1. DRUCKGRADIENT

Zunächst werden in Analogie zu den AVS-D-Klappen mit dem kleineren Innendurchmesser auch die AVS-G-Klappen mit dem kleineren Innendurchmesser getestet.

	TVP mean [mmHg]		
	40 bpm	50 bpm	60 bpm
<b>AVSG 01</b>	<b>23,67</b>		<b>32,51</b>
<b>AVSG 02</b>	<b>25,32</b>	<b>29,92</b>	<b>33,49</b>
<b>Mittelwert</b>	<b>24,54 ± 1,1</b>		<b>33,00 ± 0,69</b>

Tab 17: Druckgradient der AVS-G-Klappen mit 2x8mm/10mm Durchmesser (n=2)

Die Versuchsreihe wird aufgrund der inakzeptabel hohen Druckgradienten nicht weiter fortgeführt. Im Anschluß erfolgte die Messung der AVS-G-Klappen mit den größeren Venensegmenten.

	TVP mean [mmHg]		
	40 bpm	50 bpm	60 bpm
<b>AVSG 03</b>	<b>(17,15)</b>	<b>(21,89)</b>	<b>(23,73)</b>
<b>AVSG 04</b>	<b>6,40</b>	<b>8,33</b>	<b>9,82</b>
<b>AVSG 05</b>	<b>8,54</b>	<b>9,45</b>	<b>12,36</b>
<b>AVSG 06</b>	<b>10,63</b>	<b>14,02</b>	<b>15,65</b>
<b>AVSG 07</b>	<b>6,92</b>	<b>8,00</b>	<b>9,58</b>
<b>Mittelwert</b>	<b>8,12 ± 2,5</b>	<b>9,95 ± 2,78</b>	<b>11,85 ± 3,8</b>

Tab.18: Druckgradient AVS-G-Klappen, 4x10mm (n=5)

Bei der Berechnung des Mittelwertes wurde die Versuchsreihe AVSG 03 nicht mit berücksichtigt, da sie offensichtlich kalzifiziert und demzufolge stenotisch war, was sich auch in Videoaufnahmen bestätigte. Ihr Wert liegt über dem der Vergleichsstents. Wie schon bei den AVS-D-Klappen zeigte sich hier bei den Klappen mit dem kleineren Innendurchmesser ein nicht vertretbarer Gradient. Analog zu den AVS-D-Klappen wurden auch bei den Glasstents nur noch Venensegmente mit großem Innendurchmesser verwendet.

**3.2.2.2.2. SCHLUSSVOLUMEN**

Im Folgenden wurde das Schlussvolumen der beiden AVS-G-Klappen-Gruppen, d.h. mit kleinem und mit großem Innendurchmesser bestimmt.

	V close [ml]			
	40 bpm	50 bpm	60 bpm	60 bpm, 80 ml
<b>AVSG 01</b>	- 1,45		- 1,28	- 2,70
<b>AVSG 02</b>	- 1,07	- 2,02	- 1,32	
<b>Mittelwert</b>	- 1,27 ± 0,26		- 1,29 ± 0,03	

Tab 19: Schlussvolumen der 2x8mm/10mm AVS-G-Klappen (n=2)

	V close [ml]			
	40 bpm	50 bpm	60 bpm	60 bpm,80 ml
<b>AVSG 03</b>	- 1,53	- 1,79	- 1,85	
<b>AVSG 04</b>	- 2,44	- 2,39	- 2,45	- 2,59
<b>AVSG 05</b>				
<b>AVSG 06</b>	- 1,97	- 2,18	- 2,19	- 2,77
<b>AVSG 07</b>	- 1,96	- 1,92	- 1,64	- 2,66
<b>Mittelwert</b>	- 1,98 ± 0,8	- 2,07 ± 0,27	- 2,03 ± 0,36	- 2,67 ± 0,09

Tab.20: Schlussvolumen AVS-G-Klappen, 4x10mm (n=4)

Analog zu den AVS-D-Klappen zeigte sich ein geringeres Schlussvolumen bei den Klappen mit dem geringeren Innendurchmesser. Bei der Klappe AVSG 05 ließ sich aufgrund einer Insuffizienz kein Wert bestimmen. Bei Klappe AVSG 07 ist der Wert eingeschränkt aussagekräftig, da diese Klappe ebenfalls undicht war.

## 3.2.2.2.3. LECKVOLUMEN

	V leak [ml]			
	40 bpm	50 bpm	60 bpm	60 bpm,80 ml
AVSG 01	- 9,12		- 5,22	- 5,68
AVSG 02	- 3,39	- 1,59	- 2,65	
Mittelwert	- 6,26 ± 2,86		- 3,94 ± 1,28	

Tab 21: Leckvolumen der 2x8mm/10 mm AVS-G-Klappen (n=2)

	V leak [ml]			
	40 bpm	50 bpm	60 bpm	60 bpm,80 ml
AVSG 03	- 2,23	- 0,97	- 1,13	
AVSG 04	- 8,82	- 6,35	- 3,75	- 5,31
AVSG 05	(- 40,67)	(- 33,83)	(- 27,01)	(- 27,99)
AVSG 06	- 6,61	- 4,96	- 3,52	- 3,64
AVSG 07	- 23,24	- 19,75	- 15,58	- 14,55
Mittelwert	- 10,23 ± 9,1	- 8,0 ± 7,03	- 6,00.±6,5	- 7,83 ± 5,88

Tab.22: Leckvolumen AVS-G-Klappen, 4x10mm (n=5)

Das Leckvolumen bei den AVS-G-Klappen mit dem kleineren Innendurchmesser liegt unter dem der Klappen mit dem größeren Innendurchmesser analog der AVS-D-Klappen. Klappen 05 und 07 sind insuffizient. Klappe 05 wurde daher bei der Berechnung nicht mit berücksichtigt.

Wie bereits dargestellt, wurde in den ersten Versuchen ersichtlich, dass vor allem der **Druckgradient der 2x8mm/10mm Klappen** mit einem Mittelwert von 36,32 mmHg ± 3,5 (40 bpm) bei den AVS-D-Klappen, bzw. 24,54 mmHg ± 1.1 (40 bpm) bei den AVS-G-Klappen **weit über dem angestrebten Wert** von unter 10 mmHg liegt. Infolgedessen wurden für die folgenden Testreihen nur Venensegmente mit einem Durchmesser von mindestens 1 cm verwendet. Ebenso die dazugehörigen Stentformen aus Glas bzw. Dacron®.

Die AVS-G-Klappen 05 und 07 zeigten aufgrund des Druckes eine hohe Insuffizienz und demzufolge eine Undichte, welche sich im Leckvolumen widerspiegelte und in Videoaufnahmen deutlich wurde (siehe Abb.22 und 23, Seite 37).

### 3.3. VERGLEICH VON AVS-D MIT AVS-G-KLAPPEN

#### 3.3.1. DRUCKGRADIENT

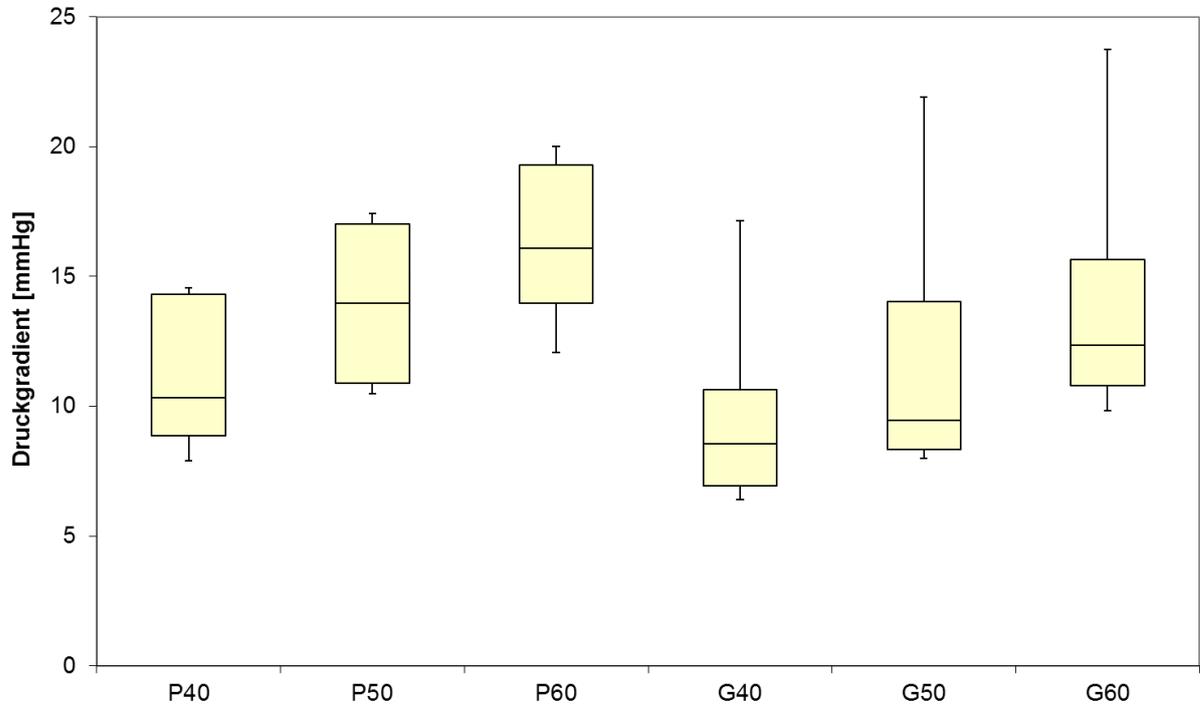


Abb.25: Druckgradienten im Vergleich AVS-D-Stent (P) mit AVS-G-Stent (G) bei 40,50 und 60 bpm

Statistisch ließ sich **kein signifikanter Unterschied** (40 bpm:  $p = 0,11$ ; 50 bpm:  $p = 0,18$ ; 60 bpm:  $p = 0,14$ ) zwischen den beiden Gruppen nachweisen. Es zeigte sich aber ein **tendenziell niedrigerer Druckgradient** in sämtlichen Frequenzen bei den AVS-G-Stents (siehe Tab.17 und 18, Seite 51). Die Gruppen bei 60 bpm, 80 ml konnten nicht verglichen werden, da bei den AVS-D-Stents die Werte außerhalb des Messbereiches lagen.

### 3.3.2. SCHLUSSVOLUMEN

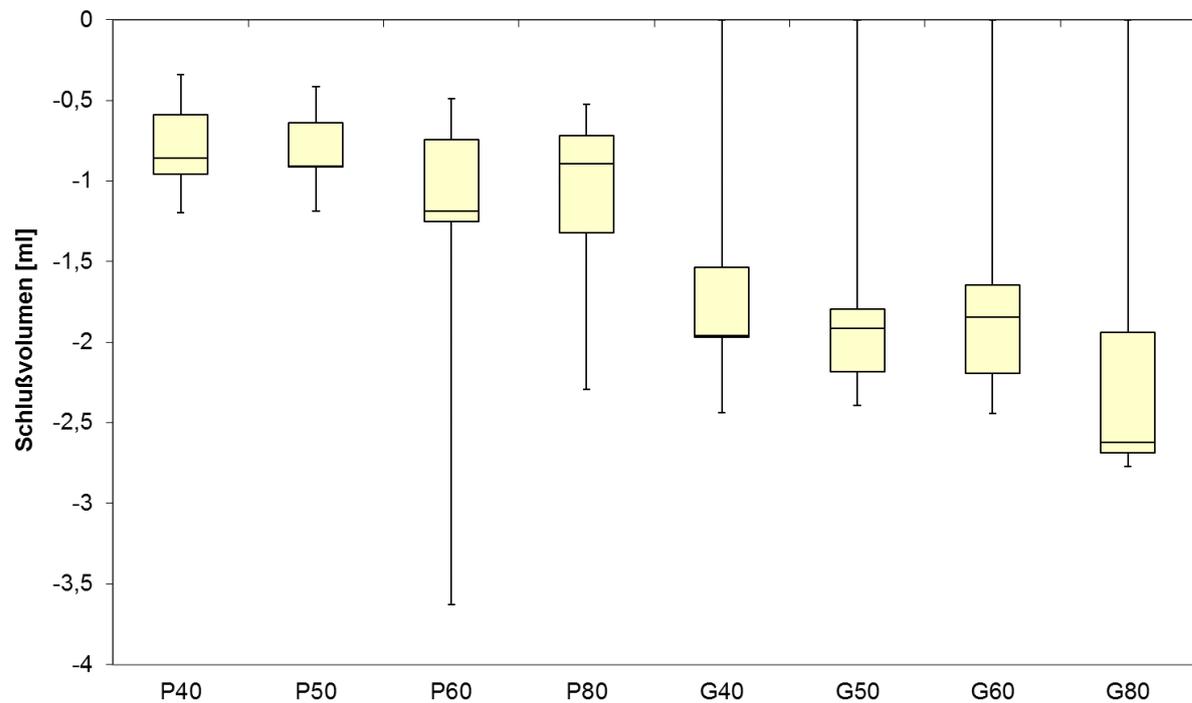


Abb.26: Schlussvolumina im Vergleich AVS-D-Stent (P) mit AVS-G-Stent (G)

Der Vergleich der Klappen zeigte ein **signifikant geringeres Schlussvolumen bei 40 bpm** ( $p = 0,029$ ) und **50 bpm** ( $p = 0,043$ ) der AVS-D-Klappen. Bei 60 bpm mit 54 ml und 80 ml Schlagvolumen ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen.

### 3.3.3. LECKVOLUMEN

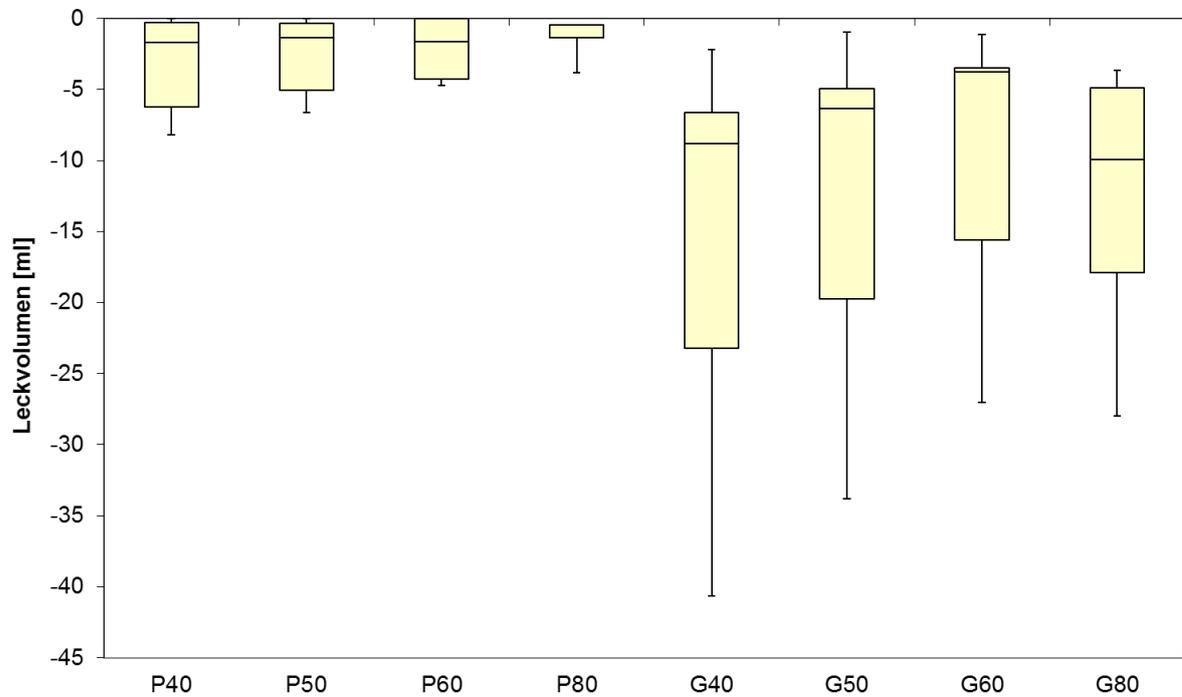


Abb.27: Leckvolumina im Vergleich AVS-D-Stent (P) mit AVS-G-Stent (G)

Das Leckvolumen lag bei den AVS-D-Klappen unter dem der AVS-G-Klappen. Eine **Signifikanz ist nicht nachzuweisen**, weil zwei AVS-G-Klappen eine hohe Insuffizienz aufwiesen und der **Standardabweichungsbereich sehr groß** war (siehe Tab.21 und 22, Seite 53). Zieht man den Wilcoxon-Test hinzu, ergeben sich signifikante Gruppenunterschiede bei 40 bpm ( $p = 0,027$ ), 50 bpm ( $p = 0,046$ ) und bei 60 bpm ( $p = 0,028$ ).

**3.4. VERGLEICH MIT REFERENZKLAPPEN:  
BJÖRK-SHILEY TAD 23  
ST. JUDE MEDICAL 23**

Die gezeigten Referenzwerte beziehen sich auf ein Schlagvolumen von 50 ml bei 64 bpm. Einbezogen wurden nur die 4x10 mm Klappen, bei den AVS-D-Stents wurden sämtliche 5 Messungen und bei den AVS-G-Klappen vier Messungen berücksichtigt, die kalzifizierte Klappe wurde außen vor gelassen.

	<b>AVS-D (n=5)</b>	<b>AVS-G (n=4)</b>	<b>Björk Shiley TAD 23</b>	<b>St. Jude 23</b>
<b>TVP mean [mmHg]</b>	<b>16,3 ± 4,2</b>	<b>11,9 ± 3,8</b>	<b>9,6 ± 1,7</b>	<b>6,4 ± 0,2</b>
<b>V close [ml]</b>	<b>- 0,9 ± 0,3</b>	<b>- 2,03 ± 0,36</b>	<b>- 2,0 ± 0,3</b>	<b>- 2,3 ± 0,3</b>
<b>V leak [ml]</b>	<b>- 3,3 ± 1,3</b>	<b>- 6,00 ± 6,5</b>	<b>- 1,0 ± 0,8</b>	<b>- 3,1 ± 0,1</b>

Tab.23: Vergleich der Messparameter mit denen herkömmlicher Klappen

## 4. DISKUSSION

---

### 4.1. AVS-G-KLAPPEN VERSUS AVS-D-KLAPPEN- ÜBERSICHT

Mit dieser Arbeit gelang es, eine aus autologen klappentragenden Venensegmenten bestehende Herzklappe zu konstruieren, welche im Gegensatz zur bisher bekannten AVS-D-Klappe aus körpereigenem Material hergestellt wird und daher einen geringeren Verschleiß erwarten lässt. Die neue Klappe besteht aus vier parallel angeordneten, im Durchmesser mindestens einen Zentimeter messenden Venensegmenten, welche an einer speziell entwickelten und im Laufe der Versuchsreihen noch weiter verbesserten Form eines Stents befestigt werden. Diese autologe Herzklappe wäre in Zukunft nicht mehr auf das Vorhandensein einer umschließenden Dacron®-Halterung angewiesen. AVS-D-Klappen bestehen aus einer großen Dacron®-Halterung mit vier parallel angeordneten kleineren Dacron®-Halterungen. Diese Konstruktion ist aufgrund ihrer Größe und des Zeitaufwands für die Herstellung in vivo nicht implantierbar. Die neu entwickelten AVS-G-Klappen würden lediglich eine geringe äußere Stabilisierung benötigen, damit sie nicht insuffizient werden.

Es konnte unter experimentellen Bedingungen in Einzelmessungen gezeigt werden, dass das AVS-G-Modell, welches aus jeweils zwei endständigen Halterungen mit je vier kleinen Fortsätzen besteht, über die die Venensegmente mit ihren Enden gezogen und befestigt werden, in **hämodynamischen Werten** der AVS-D-Klappe, sowie gebräuchlichen **Herzklappenprothesen nahezu entspricht**. Durch die Verwendung von autologem Material besteht gegenüber mechanischen Klappen ein erheblicher therapeutischer Vorteil, da **keine dauerhafte Antikoagulation** notwendig wäre. Venen besitzen durch ihre geschlossene Schicht aus Endothelzellen eine Grenzmembran zum vorbeifließenden Blut. Diese zum gewissen Maße permeable Membran erfüllt vielerlei Aufgaben: für diese Arbeit hervorzuheben ist die Hemmung der Blutgerinnung durch die Bindung und Inaktivierung von Thrombin und die Synthese von Plasminogenaktivatoren, die zur Fibrinolyse führen. Zusätzlich wird die Aktivierung und Adhäsion von Thrombozyten durch Synthese von Prostacyclin, 13-

Hydroxylinolensäure und Stickstoff gehemmt. Auch immunologische Prozesse, die für die Kalzifizierung von biologischen Herzklappen verantwortlich sind, dürften aufgrund der Verwendung von autologem Material nicht auftreten. 1997 wurde eine Follow-up-Studie veröffentlicht, die die Langzeitergebnisse der ersten Ross-Operationen der Jahre 1967-1984 untersuchte. Sie zeigte, dass autologes Gewebe nach der Implantation vital bleibt und dadurch **kaum anfällig für Degenerationen** ist; bis zu 24 Jahre später wurden histologisch noch lebende Zellen in den implantierten Autografts nachgewiesen (Chambers et al. 1997). In Homografts hingegen existieren innerhalb von 6 bis 12 Monaten keine vitalen Zellen mehr (Lamberti et al.1991; Veseley 1997, Mitchell et al.1998). Uneinig ist man sich, ob diese auf eine immunologischen Reaktion (Hogan et al.1996; Neves et al.1997) oder die Kryokonservierung des Klappengewebes (Mitchell et al.1998; Tominaga et al. 2000) zurückzuführen ist. Im Rahmen der Doktorarbeit konnte eine neue Herzklappe aus klappentragenden Beinvenensegmenten mit einer fluid-dynamisch verbesserten Ein- und Ausflusshalterung konstruiert werden.

## 4.2. KLAPPENTRAGENDE VENENSEGMENTE

### 4.2.1. ANZAHL UND VERTEILUNG

Für die vorliegenden Experimente wurde die Vena femoralis superficialis verwendet. Die Untersuchung der Venenklappen bezogen auf das **Alter** ergab lediglich Hinweise darauf, dass jüngere Patienten mehr Klappen besitzen und diese Klappen zudem eine höhere Qualität aufweisen, außerdem sind sie weniger durch Kalkablagerungen beeinträchtigt und ihr Durchmesser sowie auch ihre Elastizität ist größer, was für die gesamten hämodynamischen Eigenschaften der zu konstruierenden Herzklappe wichtig ist. Die These, dass sich die Venenklappenanzahl mit zunehmendem Alter durch Degenerationsprozesse verringert, konnte nicht bestätigt oder widerlegt werden (Barderleben 1879, Lanz und Wachsmuth 1938, Powell und Lynn 1951). Auch die Untersuchung bezogen auf das **Geschlecht** ergab nur Hinweise, dass Frauen weniger Venenklappen besitzen als Männer. Statistisch konnte dieses jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen nicht bewiesen werden. Nach Malmstedt et al. (2005) gibt es keine

Unterschiede zwischen der **Venenklappennanzahl** und Qualität bei Männern und Frauen. Nach Powell, Lynn und Gottlob befinden sich ein bis vier Venenklappen in der Vena femoralis superficialis, 57 % der post mortem Untersuchten wiesen drei und mehr Klappen auf (Powell und Lynn 1951, Gottlob und May 1986). In unserem Kollektiv waren es mit 22,1 % deutlich weniger (siehe Tab.1, Seite 42), dieses lässt sich dadurch erklären, dass in der vorliegenden Arbeit nur das Segment untersucht wurde, welches tatsächlich im Rahmen der routinemäßigen Obduktion entnommen werden konnte. Powell und Lynn (1951), sowie Gottlob et al. (1986) untersuchten hingegen die gesamte Vena femoralis superficialis. Die Mündungsklappe der Vena profunda femoris wurde mitgezählt, diese kann aber aufgrund ihrer anatomischen Lage nicht entnommen werden. Es zeigte sich, dass bei der beidseitigen Entnahme der Venensegmente die benötigten vier Venenklappen für den Aufbau der Klappe nur bei vier Patienten des Kollektivs gewonnen werden konnten: ein Fall in der Gruppe 50-59 Jahre, zwei bei den 60-69-Jährigen und einer in der Gruppe bis 70 Jahre. Die **Fallzahl war zu gering, um statistisch relevante Aussagen** treffen zu können. Es waren zu wenig Patienten in der relevanten Gruppe bis 50 Jahre, einer war darüber hinaus einseitig beinamputiert. Das bedeutet, dass unser Patientenkollektiv nicht derjenigen **Patientengruppe** entspricht, die vom Erwerb einer AVS-Klappe profitieren soll. Profitieren würden jüngere Patienten, da eine Herzklappe aus körpereigenem Material vermutlich lebenslang hält und keiner Antikoagulation bedarf. Dieses wäre auch ein Vorteil für sportlich aktive Patienten und solche mit Kinderwunsch. Vor der Implantation müsste phlebographisch die Anzahl der verfügbaren Venenklappen bestimmt werden und der Ausschluss fortgeschrittener Atherosklerose stattgefunden haben. Den Obduktionsberichten zufolge verstarben viele unserer Patienten an den Folgen von Gefäßdegenerationen. Die Untersuchung fand post mortem statt, unabhängig davon, ob z.B. eine Arteriosklerose bekannt war oder nicht.

#### 4.2.2.           **GEWINNUNG DER VENENSEGMENTE UND VERBESSERUNGSMÖGLICHKEITEN**

Vor der Entnahme der Vena femoralis superficialis sollte mittels Phlebographie die Existenz eines ausreichenden Kollateralkreislaufes bewiesen, sowie die genaue Anzahl und Lage der Venenklappen dargestellt werden. In den letzten Jahren wurde die **endoskopische Entnahme** der Vena saphena magna in der aorto-koronaren Bypasschirurgie entwickelt (Lumsden und Eavea 1996, Cable und Dearani 1997, Davis et al. 1998) und wird heutzutage in immer mehr Kliniken routinemäßig angewendet. Die Vorteile dieser Methode sind folgende: tendenziell **kürzere Entnahmezeit** im Gegensatz zur konventionellen Entnahme und eine **geringere Komplikationsrate** (Infektionen, Wundheilungsstörungen) aufgrund der kürzeren Operationszeit und der sehr viel kleineren Wundfläche. Bei den herkömmlichen Methoden muss für die Venenentnahme nahezu die gesamte mediale Seite des Beines aufgeschnitten werden, bei der endoskopischen Methode reichen kleine Einschnitte von 1,5 cm alle 10 bis 15 cm. Zu erwähnen sind demzufolge auch geringere **postoperative Schmerzen** und ein **besseres kosmetisches Ergebnis**.

Nach endoskopischer und konventioneller Entnahme konnten im histologischen Vergleich keine strukturellen Unterschiede der Gefäßendothelien festgestellt werden (Lumsden und Eaves 1996, Allen und Shaar 1997, Jordan et al. 1997, Lutz et al. 1997, Cable und Dearani 1998, Horvarth et al. 1998). Auch auf die Entnahme der in dieser Arbeit verwendeten Vena femoralis superficialis würden sich diese Vorteile wahrscheinlich übertragen lassen. Allerdings ist bis heute die endoskopische Entnahmetechnik der Vena femoralis superficialis noch nicht entwickelt worden, grundsätzlich erscheint diese Technik aber hier geeignet, problematisch ist die tiefere Lage und die enge Nachbarschaft zur Arteria femoralis, welche möglicherweise verletzt werden könnte und es so zu einer arteriellen Blutung käme. Nach der Explantation übernehmen gewöhnlich vorhandene Kollateralkreisläufe die Drainage, ein postthrombotisches Syndrom ist nach Untersuchungen von Mavor und Galloway (1967), sowie Schulman et al. (1986) nicht zu erwarten.

#### 4.3. AVS-KLAPPEN OHNE HALTERUNG („STENTLESS“)

Eine ideale autologe Klappe sollte ausschließlich aus den Venensegmenten ohne artifizielle Bestandteile bestehen. Daher wurde versucht, die vier klappentragenden Venensegmente miteinander zu vernähen und nur an ihrem oberen und unteren Ende zu fixieren (siehe Abb.6-8, Seite 24 ff.). Dabei wurde jedoch deutlich, dass eine **unterstützende Fixierung unbedingt notwendig** ist. Ohne eine solche Fixierung kollabieren die Venensegmente und es findet kein ausreichender Fluss durch die Klappe statt. Ein Fixieren am Einflusstrakt dient dem Offenhalten der Vene und somit einem gerichteten systolischen Fluss durch diese. Am Ausflusstrakt sorgt das Festnähen bzw. -kleben für einen widerstandsärmeren Fluss. Bei nur geringer bzw. fehlender Fixation dehnen sich die Venensegmente aufgrund ihrer Eigenelastizität soweit aus, dass sie **insuffizient** werden (siehe Abb.22, Seite 37). Hier sei noch erwähnt, dass auch die Präparation bzw. das Anfertigen einer solchen Klappe äußerst schwierig ist; es müssen alle Gefäßabgänge ligiert werden, um ein Flüssigkeitsaustritt zu verhindern und das Zusammennähen der Innenseiten der vier Venensegmente ist **technisch aufwendig**.

#### 4.4 AVS-D-KLAPPEN

Beim Anfertigen der AVS-D-Klappen wurde auf die Erfahrungen von Eckstein (1998) und Gauer (2001) zurückgegriffen. Die Klappen mit den vier großen Lumina erbrachten hierbei die erwartungsgemäß besseren Druckgradienten, im Gegensatz zu denen mit den zwei kleinen und zwei großen Lumina. In der nächsten Generation wurden demzufolge nur Venensegmente mit möglichst großem Durchmesser benutzt. Durch die äußere Begrenzung der vorgegeben Prothesengröße ist dem Gesamtlumen jedoch ein Limit gesetzt.

Durch bewusste Auswahl und Verarbeitung der Venen konnten in der vorliegenden Arbeit die **Druckgradienten** in einen klinisch akzeptablen Bereich gebracht werden (siehe Tab.11 und 12, Seite 48). Sie lagen mit ihren Meßwerten nahe denen der mechanischen Klappen und Biostents. Der Gradient betrug 16,28

$\pm 4,2$  mmHg bei 60 bpm, der der Björk Shiley TAD 23 im Vergleich dazu lag bei  $9,6 \pm 1,7$  mmHg.

Das **Leckvolumen** war frequenzunabhängig mit ca. 3,0 ml erwartungsgemäß gering, weil ein Ausdehnen der Vene und eine damit möglicherweise verbundene Insuffizienz durch den umgebenen Dacron®-Stent verhindert wurde. Das Leckvolumen von mechanischen Klappen liegt zwischen 0,5 und 3,0 ml, das von biologischen Klappen (Porcine und aus Perikard gefertigt) im Durchschnitt bei 1,0 bis 5,0 ml (Fisher et al. 1986). Ein erhöhtes Leckvolumen entsteht hier nur bei verkalkten Klappensegeln, da sich diese nicht vollständig schließen lassen.

Auch das **Schlussvolumen** lag mit Werten von 0,78 bis 1,15 ml bei den AVS-D-Klappen unter den Werten der Referenzklappen (siehe Tab.13 und 14, Seite 49 und Tab.23, Seite 57). Dieses resultiert daher, dass die einzelnen Venenklappen sehr klein sind und daher leicht und schnell schließen können.

Im Vergleich dazu berichteten Lentell et al.(1996) von einem umgerechneten Schlussvolumen von 2,0 bis 5,0 ml bei der St. Jude Medical Valve. Beim Homograaft wurden Schlussvolumina zwischen 1,25 und 3,5 ml durch Weerasena et al.(1992) dokumentiert. Für aus Perikard gefertigte Klappen bzw. porcine Biostents finden sich in der Literatur Werte zwischen 3,0 und 6,0 ml (Fisher et al., 1986).

#### 4.5 AVS-G-KLAPPEN

Wie anfangs beschrieben stellt die Entwicklung der AVS-G-Klappen eine Weiterentwicklung der AVS-D-Klappe dar. Es wurde eine Form der Halterung entwickelt, die die Venensegmente nur an ihren beiden Enden fixiert. Hierzu sind unterschiedliche Modelle aus Glas gefertigt worden, um deren flußdynamischen Eigenschaften zu testen. Zuerst welche mit Vorsprüngen von 2 x 8 mm und 2 x 10 mm, dann welche mit 4 x 10 mm und schlussendlich Modelle mit einem kegelförmigen Vorwölbung in der Mitte dieser vier Vorsprünge.

Die AVS-G-Klappe bietet große Vorteile gegenüber der AVS-D-Klappe, weil zum einen weniger Fremdmaterial verwendet wird, und zum anderen größerer Venen aufgrund der fehlenden äußeren Begrenzung verwendet werden können, hieraus resultiert ein geringerer Druckgradient. Da die AVS-G-Klappe in der Zukunft

intraoperativ gefertigt werden soll, könnte man aufgrund der individuellen Gestaltbarkeit den für den jeweiligen Patienten besten Klappendurchmesser erreichen.

Die Halterung der AVS-G-Klappe weist bisher noch eine relativ dicke Wandstärke aufgrund des verwendeten Materials auf, was zu einer Verschlechterung des Druckgradienten führt, da hierdurch der Innendurchmesser der Klappe gemindert wird. Das Glas hat eine Wandstärke von 1 mm, beim Zusammentreffen der vier Fortsätze entsteht eine zusätzliche Fläche, die sich ebenfalls negativ auf den Strömungswiderstand auswirkt. Dieses wurde durch das Einfügen eines pyramidenförmigen Vorsprungs an genau dieser Stelle verbessert (siehe Abb. 9-11, Seite 28 ff.).

Erwartungsgemäß ergibt sich, wie bei den AVS-D-Klappen, ein Unterschied zwischen den Fortsätzen mit dem größeren Innendurchmesser gegenüber denen mit den kleineren Innendurchmessern, aufgrund der größeren Gesamtfläche ergeben sich hier geringere Druckgradienten. Die Messwerte waren wie bei den AVS-G-Klappen stark von der Größe und der Qualität der Venensegmente abhängig. Im Laufe der Testzyklen konnte mit zunehmender Praxis in der Fertigung der Klappen der Druckgradient von 23,7 auf 9,58 mmHg gesenkt werden. Dieses ließ sich jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen statistisch nicht beweisen.

Der **Druckgradient** variiert stark innerhalb der Versuchsreihe und auch zwischen den Versuchsreihen. Bei 60 bpm beispielsweise zeigten sich Werte zwischen 9,58 und 15,65 mmHg bei der 4x10 mm Variante. In der 2 x 8/10 mm Variante betrug der Druckgradient 33,0 mmHg. Da bei dem Klappenaufbau der Venensegmente an die Glasprothese ein Ausdehnen der einzelnen Segmente während der Auswurfphase im Gegensatz zu dem Einbau in die AVS-D-Stents möglich war, hätte man aufgrund des in der Auswurfphase mit dem steigenden Druck zunehmenden Durchmessers einen niedrigeren Wert erwartet. Dieses hat sich aber nicht bestätigt. Bei einigen Untersuchungen waren die Klappen einzelner Venensegmente aufgrund von Kalzifizierung stenotisch und führten so zu einem hohen Druckgradienten. Insgesamt gesehen liegen die Werte im Bereich der Björk Shiley Klappe (siehe Tab.23, Seite 57), tendenziell eher unter denen der AVS-D-Klappe, dieses konnte aber statistisch bisher nicht bewiesen werden, da die relative Versuchszahl zu gering war.

Wie schon bei den AVS-D-Klappen beschrieben, lag das **Schlussvolumen** unterhalb der Werte der Referenzklappen. Die durchschnittlichen Werte lagen bei 1,3 ml bei 40 bpm bis zu 1,77 ml bei 60 bpm.

Das **Leckvolumen** der AVS-G-Klappe war mit einem Mittelwert von  $6,0 \pm 6,5$  ml bei 60 bpm im Vergleich zu dem der AVS-D-Klappe ( $3,33 \pm 1,29$  ml; 60 bpm) tendenziell höher, statistisch aber nicht signifikant. Zurückzuführen ist das auf die Elastizität der Venenwand, die sich durch den Druck soweit ausdehnt, dass sich die gegenüberstehenden Klappensegel nicht mehr berühren können. Die vier Glasfortsätze, an denen die Venensegmente befestigt wurden und die bis zu ca. 1 cm an die Venenklappen heranragen, führen zu einer gewissen Stabilisierung, die jedoch nicht ausreichend ist.

Eine Verankerung des verwendeten Glasstents ist in vivo natürlich nicht möglich. Es hat sich aber gezeigt, dass die Form dieser Stents eine individuellere sowie schnellere Fertigung der Klappe ermöglicht, da der Vorgang des Einklebens eingespart wird und auch eine Implantation ist umsetzbar, bei Verwendung von beispielsweise Goretex®, welches in der modernen Medizin schon seit geraumer Zeit mit Erfolg angewendet wird. Von Nachteil bei diesem Prothesentyp sind die dünnen Stellen der Venenwände und die Abgänge von kleinen Venenästen, wo Undichtigkeiten auftreten können.

#### 4.6 OPTIMIERUNGSMÖGLICHKEITEN

Aufgrund der Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass sich vor allem im Bereich des Druckgradienten durch gezielte Venenklappenauswahl und zunehmende Praxis sowie durch Verwendung von dünnerem Material für die Stenthalterung noch niedrigere Druckgradienten erzielen lassen. Die Dicke des Glases mindert den Innendurchmesser des Stents und erhöht demzufolge den Druckgradienten. Nach dem **Hagen-Poiseuille-Gesetz:  $R = 8\eta l / r^4 \pi$** . ( $R$  = Strömungswiderstand,  $\eta$  = Viskosität,  $l$  = Länge des Rohres,  $r$  = Innenradius) ergibt sich aus einer Halbierung des Lumens eine Verzehnfachung des Strömungswiderstandes. Die Wanddicke des Glasstents in unserer Versuchsreihe mindert das Lumen von 10 auf 8 mm, was zu einer Verdopplung des Strömungswiderstandes führt. Eine Halterung geformt aus einem dünneren Material würde

den Innendurchmesser weniger mindern und so zu einem geringeren Druckgradienten führen. Hier bestehen Einsparungsmöglichkeiten von bis zu 2 mm. Eine **Weiterentwicklung** der AVS-G-Klappe sollte demzufolge bei der Verwendung **des Materials** beginnen. Vorzustellen wäre beispielsweise eine Halterung in der Form der AVS-G-Stents, wie oben bereits erwähnt aus Goretex® oder aber auch aus Polyurethan oder Dacron®. Alles sind stabile Materialien, die es in unterschiedlichen Wandstärken (350 - 470 µm), Längen und Kalibern gibt und welche seit längerem Anwendung in der Herz- und Thorax- sowie der Gefäßchirurgie finden. Sie zeichnen sich durch geringe Thrombogenität aus. Beispiele aus der Gefäßchirurgie aus diesen Materialien mit seitlichen Abgängen (z.B. Aortenbogen, Bifurkationen) zeigen, dass eine Fertigung einer Halterung, wie wir sie benötigen, möglich ist. Es ließe sich eine individuell dem Patienten angepasste Stenthalterung herstellen, wahrscheinlich wäre das aber zu kostenaufwendig.

Für eine Implantation ist es notwendig, die Länge der Venensegmente zu kürzen, um eine anatomisch angepasste Klappe zu erhalten. Im Falle eines Dacron® - oder Goretex® - Stents können die Venensegmente fast bis zu den Bulbi gekürzt werden und an die Enden der Stents passgenau angenäht werden, so würde auch das Ligieren der abgehenden Venenäste entfallen. Ebenso kann die Halterung bis fast zu den Abgängen gekürzt werden, was eine „Klappe“ mit durchschnittlich nur ca. zwei cm Länge ergeben würde, welche bei den meisten Patienten in Pulmonalposition passen würde.

Bei den Versuchen der AVS-G-Klappen hat sich eine hohe Leckage gezeigt, zurückzuführen auf eine starke Ausdehnung der Venensegmente bei höheren Drücken. Es scheint demzufolge empfehlenswert, die Segmente von außen zu stabilisieren. Hergestellt werden sollte diese **Stabilisierung** aus so wenig Material wie möglich, um nicht den Druckgradienten durch Lumeneinengung zu erhöhen und die Implantierbarkeit zu bewahren. Hierbei wäre an eine Art Gitternetz zu denken, ähnlich **wie bei einem koronaren Stent**.

Limitierend bei einer solchen autologen Venensegmentklappe ist der Durchmesser der vorhandenen Venensegmente. Für den Ersatz einer Pulmonalklappe beispielsweise sollte der Gradient bei einem Erwachsenen maximal 8-12 mmHg betragen, normal sind Werte von kleiner als 10 mmHg. Dieses bedeutet in dem vorliegenden Versuchsaufbau einen Durchmesser der **Venensegmente von mindestens 10 mm**, was nur bei einer eingeschränkten Anzahl von Patienten

gegeben ist und bei einer angiographischen Voruntersuchung des Patienten geklärt werden muss.

Abschließend lässt sich sagen, dass die in dieser Arbeit vorgestellte Herzklappe aus autologem Material einen guten, aber noch ausbaufähigen Druckgradienten und ein gutes Schlussvolumen aufweist, verbesserungswürdig hingegen ist das Leckvolumen.

#### **4.7. KLINISCHE UMSETZBARKEIT UND AKZEPTANZ**

##### **4.7.1. VENENENTNAHME**

Im Rahmen von Studien konnte gezeigt werden, dass eine Entnahme der Vena femoralis superficialis problemlos möglich ist und Kollateralkreisläufe üblicherweise die Blutversorgung und -abfluß gewährleisten (Clagett et al. 1997). Zu bevorzugen ist hierbei vermutlich die minimal invasive endoskopische Präparation. An Untersuchungen zur Entnahme der Vena saphena zeigte sich dabei ein signifikant geringeres Risiko für ein postoperatives Ödem und Wundheilungsstörungen als bei der longitudinalen traditionellen Venenentnahme (Allen et al. 2001, Simek et al. 2007).

##### **4.7.2. KLINISCHE EINFÜHRUNG**

Die in dieser Arbeit entwickelte AVS-Klappe zeigt einen guten Druckgradienten sowie ein gutes Schlussverhalten. Mit den vorher beschriebenen Verbesserungen in einer nächsten Entwicklungsphase könnten hier Werte wie bei einer handelsüblichen St.-Jude-Medical-Klappe möglich sein.

Es sind neben den hämodynamischen Funktionen noch weitere Faktoren zu berücksichtigen, unter anderem, in welches Zielgefäß die Klappe eingenäht werden kann. Es gibt viele Herzklappenfehler, bei denen nur die eigentliche Klappe ersetzt werden muß, z.B. bei einer Endokarditis oder bei einem degenerativen Prozeß oder im Rahmen der Ross-Operation, wo eine neue Klappe in Pulmonalisposition zu implantieren ist, so dass ein wie in dieser Arbeit

vorgestellter Klappenersatz aus autologen Venen mit individueller Herstellung technisch und zeitlich tolerabel möglich ist. Das Konzept der intraoperativen Fertigung einer Herzklappe aus autologem Gewebe (Pulmonalarterienwände, Perikard) ist schon mehrfach angewendet worden. Das Modellieren der neuen Herzklappe stellt an den erfahrenen Chirurgen keine hohen Ansprüche dar und verzögert die Operationszeit nur unwesentlich (Mishaly et al.1996; Fiane et al.1999; Gundry 2000). Die Venensegmente könnten ähnlich wie bei einer Bypass-Operation parallel zu der Sternotomie entnommen werden.

Die Haltbarkeit der AVS-Klappe dürfte kein Problem darstellen, weil sie vorzugsweise in Pulmonalisposition implantiert werden soll, wo sie keinen höheren Drücken ausgesetzt werden wird als sie aufgrund des hydrostatischen Druckes im Patienten in aufrecht stehender Position ohnehin erfährt. Letztendlich kann diese Frage aber nur durch Langzeituntersuchungen geklärt werden. Die Implantation in das Herzkreislaufsystem müsste zunächst in Tierversuchen und bei entsprechend guten Langzeitergebnissen in vivo beim Menschen erprobt werden. Einschränkend sei hier erwähnt, dass die Tiere entweder zu klein sind (Maus, Ratte) oder keine Beinvenen besitzen. In der Literatur findet sich kein Hinweis auf ein für Versuche geeignetes Säugetier mit klappentragenden Beinvenen. Lediglich das Schaf besitzt Klappen in der Vena jugularis externa und könnte sich somit dafür eignen.

#### **4.7.3. ZUKUNFTSAUSSICHTEN**

Sollten sich positive Ergebnisse bei der Implantation ins Niederdrucksystem zeigen, wäre auch an einen Herzklappenersatz aus autologen Venensegmenten in Aortenposition zu denken. Hierbei muß überprüft werden, ob diese denen im Körperkreislauf deutlich höheren Drücken standhalten. Das vorgestellte Konzept birgt das Potential für den Patienten aus körpereigenem Material einen individuellen Herzklappenersatz in jeder Position herzustellen ohne eine lebenslange notwendige Antikoagulation. Zu erwarten ist eine potentiell höhere Lebensdauer, da vitales Gewebe eine Regenerationsfähigkeit besitzt. Durch die Verwendung von körpereigenem Material sollten immunologische Probleme, wie bei den Bioklappen, ausgeschlossen sein.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

---

Die wesentlichen Nachteile des herkömmlichen Herzklappenersatzes sind eine begrenzte Haltbarkeit bei biologischen Herzklappenprothesen und ein lebenslanger Antikoagulationsbedarf bei mechanischen Herzklappenprothesen. Eine Alternative könnte eine Klappe aus autologem Gewebe sein. Klappentragende Venensegmente der Vena femoralis superficialis, als größte resezierbare Vene des menschlichen Körpers, könnten sich als ein solcher autologer Herzklappenersatz eignen. In zwei vorangegangenen Dissertationen konnte gezeigt werden, dass sich aus vier parallel angeordneten Venensegmenten in einer Halterung aus Dacron® grundsätzlich eine solche Herzklappe konstruieren lässt. Dieses Klappenmodell wies jedoch einen deutlich höheren Druckgradient als handelsübliche Herzklappenprothese auf. Dieses lag an der fluidynamisch unzureichenden Ein- und Ausflusshalterung und an stenosierendem Venenmaterial innerhalb der Prothesenröhrchen. Deshalb sollte in dieser Arbeit untersucht werden, inwieweit Ein- und Ausflusshalterungen überhaupt notwendig sind, wie diese verbessert werden müssten und wie sich ein Verzicht auf die die Venensegmente umschliessenden Dacron®röhrchen fluidynamisch auswirkt.

Im Vorversuch zeigte sich, dass sich Venensegmente ohne jegliche Halterungen in paralleler Anordnung nicht eignen, da dieses kollabieren und so eine zu geringe Öffnungsfläche bieten, daher wurden die vier Venensegmente im Folgenden auf verschiedene speziell entwickelten Ein- und Ausflußstents aus Glas aufgespannt und fluidynamisch in einem Herzklappentester untersucht und bei weiterhin nicht tolerablen Druckgradienten entsprechend weiterentwickelt. Nachdem ein kleiner kegelförmiger Vorsprung im Zentrum des Aufeinandertreffens der Venensegmente integriert worden war und eine Vergrößerung der Aufspanvorrichtung von 2x8 mm/2x10 mm auf 4x10 mm erfolgte, konnten **akzeptable Werte erreicht werden**. Zum Vergleich mit der Neuentwicklung wurde das Vorgängermodell mit den die Venensegmente umgebenden Dacron®röhrchen und fluidynamisch wenig angepassten Ein- und Ausflusshalterungen nachgebaut und untersucht.

Der **Druckgradient** der neuen Klappe lag bei 60 bpm mit  $11,9 \pm 3,8$  mmHg deutlich unter dem des Dacron®modells mit  $16,3 \pm 4,2$  mmHg. Das **Leckvolumen**

betrug jedoch aufgrund der druckbedingten Venendilatation mit Klappeninsuffizienz  $6,00 \pm 6,5$  ml bei 60 bpm und befand sich somit über dem der AVS-Klappen mit einer Dacron®prothese von  $3,33 \pm 1,29$  ml bei 60 bpm. Signifikant geringer war das **Schlussvolumen** des Vorgängermodells bei 40 bpm ( $p = 0,029$ ) und 50 bpm ( $p = 0,043$ ), bei 60 bpm ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen.

Zusammenfassend konnte ein Klappenmodell für eine AVS-Klappe mit einer fluiddynamisch verbesserten Ein- und Ausflusshalterung sowie eines niedrigeren Druckgradienten entwickelt werden. Mit Verbesserungen, wie einer gezielteren Venenentnahme sowie Fertigung einer Ein- und Ausflusshalterung aus implantierbarem, biokompatiblen Material mit einer die Venenwände stabilisierenden Vorrichtung, ließe sich eine zur Implantation geeignete Klappe erreichen. Zu klären bleibt die Langzeithaltbarkeit und die klinische Akzeptanz bezüglich der Venenentnahme.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

1. **Ackroyd JS, Pattison M, Browse NL:** A study of mechanical properties of fresh and preserved human femoral vein wall and valva cusps. Br J Surg 72 (2): 117-119, 1985
2. **Allen AW:** The present evaluation of the prophylaxis and treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism. Surgery 26: 1-7, 1949
3. **Allen KB, Shaar CJ:** Endoscopic saphenous vein harvesting. Ann Thorac Surg 64 (1): 265-266, 1997
4. **Allen KB, Griffith GL, Heimansohn DA, Robinson RJ, Matheny RG, Schier JJ, Fitzgerald EB, Shaar CJ:** Endoscopic versus traditional saphenous vein harvesting: a prospective, randomized trial. Ann Thorac Surg 72(1): 319-320, 2001
5. **Antoni H:** Mechanik der Herzaktion. In: Schmidt RF, Thews G: Physiologie des Menschen. 26.Auflage, 448-471, Springer- Verlag Berlin, Heidelberg , 1995
6. **Antoni H:** Erregungsphysiologie des Herzens. In: Schmidt RF, Thews G: Physiologie des Menschen. 26. Auflage, 472-497, Springer- Verlag Berlin, Heidelberg, 1995
7. **Antunes MJ, Franco CG:** Advances in surgical treatment of acquired valve disease. Curr Opin Cardiol 11 (2): 139-154, 1996
8. **Baldermann SC, Montes M, Schwartz K, Hart T, Bhayana JN, Gage AA:** Preparation of venous allografts. A comparison of techniques. Ann Surg 200 (2): 117-130, 1984
9. **Barderleben K:** Über die entwicklung der Extremitätenvenen des Menschen. Jenaische Z Naturwiss 14. 121.124, 1879

10. **Bernouille D:** Hydrodynamica, sive de viribus et motibus fluidorum commentarii. Opus academicum ab auctore, dum Petropoli ageret, congestum, Argentorati: Sumptibus Johannis Reinholdi Dulseckeï, Typis Joh Henr Deckeri, Typographi, 1738
11. **Beyersdorf F:** Zunehmende Anzahl der Herzklappenoperationen. Dtsch, Ärzteblatt: 102, 2089,2005:
12. **Boyce SW, Turley K, Yee ES, Verrier ED; Ebert PA:** The fate of 12 mm porcine valved conduit from the right ventricle to the pulmonary artery. A ten- years experience. J Thorac Cardiovasc Surg 95 (2): 201-207, 1988
13. **Bruch HP, Trentz O:** Erworbene Herzklappenfehler, Kapitel 20.5.4, Chirurgie, Auflage 5: 672-676, Urban& Fischer Verlag, München, 2006
14. **Bruckenberger E:** Herzbericht 2004 mit Transplantationschirurgie. 17. Bericht, 3-4, 2005, Dr. Ernst Bruckenberger, Leitender Ministerialrat a.D. Hitzackerweg 1a, 30635 Hannover
15. **Brockbank KG, McNally RT, Walsh KA:** Cryopreserved vein transplantation. J Card Surg 7 (2): 170-176, 1992
16. **Busse R:** Gefäßsystem und Kreislaufregulation. In Schmidt RF, Thews G: Physiologie des Menschen. 26.Auflage, 498-561, Springer- Verlag Berlin, Heidelberg, 1995
17. **Cable DG, Dearani JA:** Endoscopic saphenous vein harvesting: minimally invasive video-assisted saphhenectomy. Ann Thorac Surg 64 (4): 1183-1185, 1997
18. **Cannegieter SC, Rosendaal FR; Briet E:** Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve stents. Circulation 89 (2): 635-641, 1994

19. **Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandembroucke JP, Briet E:** Optimal oral anticoagulation therapy in patients with mechanical heart valves. *New Engl J Med* 333 (1): 11-17, 1995
20. **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
21. **Clagett GP, Valentine RJ, Hagino RT:** Autogenous aortoiliac/femoral reconstruction from superficial femoral-popliteal veins: feasibility and durability. *Vasc Surg* 25(2): 255-266, 1997
22. **Crane C:** Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *New Engl J Med* 257: 147-157, 1957
23. **Copeland JG, Griep RB, Stinson EB, Shumway NE:** Long-term follow-up after isolated aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 74 (6) : 875-889, 1977
24. **Courtman DW, Pereira CA, Omar S, Langdon SE, Lee JM, Wilson GJ:** Biomechanical and ultrastructural comparison of cryopreservation and a novel cellular extraction of porcine aortic valve leaflets. *J Biomed Mater Res* 29 (12): 1507-1516, 1995
25. **Couvelard A, Leseche G, Scoazec JY, Groussard O:** Human allograft vein failure: Immunohistochemical arguments supporting the involvement of an immune-mediated mechanism. *Hum Pathol* 26 (12): 1313-1320, 1995
26. **David TE, David C, Woo A, Manliot C:** The Ross procedure: Outcomes at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 147(1): 85-94, 2014
27. **Davis Z, Jacobs HK, Zhang M, Thomas C, Castellanos Y:** Endoscopic vein harvest for coronary artery bypass grafting: Technique and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116 (82): 228-235, 1998

28. **Deaton DW, Stephens JK, Karp RB, Gamliel H, Rocco F, Perelman MJ, Liddicoat RJ, Glick DB, Watkins CW:** Evaluation of crypreserved allograft venous conduits in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103 (1): 153-162, 1992
29. **Dehaki MG, Ghavidel AA, Omrani G, Javadikasgari H:** Long-Term Outcome of Mechanical Pulmonary Valve Replacement in 121 Patients with Congenital Heart Disease. *Thorac Cardiovasc Surg*, Sept.: ahead of print, 2014
30. **Donovan TJ:** The orthograde venous autograft and allograft. Presidential address. *Arch surg* 123 (10): 1191-1195, 1988
31. **Dreger J:** Funktion und Dynamik von Venenklappen in pulsatiler Stömung. *Med Diss Christian- Albrecht- Universität zu Kiel*, 1992
32. **Easton JD:** What have we learned from recent antiplatelet trial? *Neurology* 51 (3): 36-38,1998
33. **Eckstein J:** Entwicklung und in vitro Testung einer aus Venensegmenten zusammengesetzten herzklappenstents für den Pulmonalklappenersatz. *Med Diss Medizinische Universität zu Lübeck*, 1998
34. **Eicke BM, Barth V, Kukowski B, Werner G, Paulus W:** Cardiac microembolism: Prevalence and clinical outcome. *J Neurol Sci* 136 (1-2): 143-147, 1996
35. **Ebyl E, Griesmacher A, Grimm M, Wolner E:** Toxic effects of aldehydes released from fixed pericardium on bovine aortic endothelial cells. *J Biomed mater Res* 23 (11): 1355-1365, 1989
36. **Fiane AE, Lindberg HL, Saatvedt K, Svennig JL:** Mechanical valve replacement in congenital heart disease. *J Heart Valve Dis* 5 (3): 337-342, 1996
37. **Fiane AE, Lindber HL:** Monocusp valve in right vemtricular outflow tract. *Scand Cardiovasc J* 33, 33-38, 1999

- 38. Fisher J, Reece IJ, Whaetley DJ:** In vitro evaluation of six mechanical and six bioprosthetic valves. *Thorac Cardiovasc Surg* 34, 175-162, 1986
- 39. Funkat A, Beckmann A, Lewandowski J, Frie M, Schiller W, Gummer JF, Cremer J:** Cardiac Surgery in Germany during 2013: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 62 (5), 380-392, 2014
- 40. Gabbay S, Bortolotti U, Cipoletti G, Wassermann F, Frater RW, Factor SM:** The Medox unicuspid pericardial bioprosthetic heart valve: New concept. *Ann Thorac Surg* 37 (6): 448-456, 1984
- 41. Gabbay S, Kadam P, Factor SM, Cheung TK:** Do heart valve biostents degenerate for metabolic or mechanical reasons: *J Thorac Cardiovasc Surg* 95 (2): 208- 215, 1988
- 42. Gatti G, Dell`Angela L, Pinamonti B, Moncada a, Minati A, Benussi B, Sinagra G, Pappalardo A:** Aortic root replacement with a stented bioprosthetic valve conduit: mid-term results. *J Heart Valve Dis* 22 (4): 500-508, 2013
- 43. Geordiadis D, Kaps M, Berg J, Mackay TG, Dapper F, Faichney A, Wheathley DJ, Lees KR:** Transcranial Doppler detection of microemboli in prosthetic heart valve patients: Dependency upon valve type. *Eur J Cardiol Thorac Surg* 10 (4): 253-257, 1996
- 44. Geroulanos S:** Biostents: Ihre Veränderung und deren Bedeutung. 1. Auflage, Verlag Hans Huber Bern, Stuttgart, Toronto, 1985
- 45. Gerosa G, Ross DN, Brucke PE, Dziatkowiak A, Mohammed S, Norman D, Davies J, Sbarbati A, Casarotto D:** Aortic valve replacement with pulmonary homografts. Early experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107 (2): 424-436, 1994
- 46. Glusa E, Wenzel E, Forth W, Rummel W:** Antikoagulation, Aggregationshemmer, Fibrinolytika, Hemmstoffe der Fibrinolyse und

Hämotypika. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Stark K: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 7. Auflage, 473-501, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, 1996

**47. Gottlob R, P Donas P, El Nashef B:** Untersuchungen am Endothel arterialisierter Venen. Die Wirkung einer „Atraumatischen Präparation“. VASA 5: 243-249, 1975

**48. Gottlob R, P Donas P, El Nashef B, Sagir F:** Untersuchung am Endothel arterialisierter Venen. VASA 5: 111-117, 1976

**49. Gottlob R, May R:** Venous valves. 1. Auflage, Springer- Verlag Wien, 1986

**50. Grunkemeier G.J.J.:** Heart valve disease, 11 (supp.1): 2-7, 2002

**51. Gummert J F, Funkat A, Beckmann A:** Cardiac Surgery in Germany during 2008. A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery, Thorac Cardiovasc Surg 57: 315-323, 2009

**52. Gundry SR:** How to construct a monocusp valve. Adv Card Surg 12: 169-174, 2000

**53. Guo GX, Kingsbury C, Romero CM, Quijano RC:** In vitro pulsatile flow study on effective orifice area of prosthetic mechanical heart valves. Biomed Sci Instrum 29: 457-464, 1993

**54. Harvey W:** Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus, 1628

**55. Heacock AE, McNally RT; Brockbank KGM:** Factors affecting the viability of cryopreserved allograft heart valves. IN: Yankah MH: Cardiac valve allografts 1962-1987. 1. Auflage, 69-73, Steinkopff Verlag Darmstadt, Springer- Verlag New York, 1988

- 56. Höfling O:** Die mechanischen Eigenschaften der Flüssigkeiten. In: Höfling O: Physik 2 (1). 13. Auflage, 275-298, Dümmlers Verlag, 1981
- 57. Hogan P, Duplock L, Green M, Smith S, Gall KL, Frazer ICH, O'Brien MF:** Human aortic valve allografts elicit a donor-specific immune response. J Thorac Cardiovasc Surg 112: 1260-1267, 1996
- 58. Hopkins RA:** Right ventricular outflow tract reconstructions: The role of valves in the viable allograft era. Ann Thorac Surg 45 (6): 593-594, 1988
- 59. Horstkotte D, Niehues R, Schulte ND, Strauer NE:** Belastbarkeit nach Herzklappenersatz. Z Kardiol 83 (3): 11-120, 1994
- 60. Horvath KD, Gray D, Benton L, Hill J, Swanstrom LL:** Operative outcomes of minimal invasive saphenous vein harvest. Am J Surg 175 (5): 391-395, 1998
- 61. Ischinger TA:** Antithrombotics in interventional cardiology: Optimizing treatment and strategies. Am J Cardiol 82 (5B): 25L- 28L, 1998
- 62. Jordan WD jr, Voellinger DC, Schroeder PT, Mc Dowell HA:** Videoassisted saphenous vein harvest: The evolution of a new technique. J Vasc Surg 26 (3): 405-412, 1997
- 63. Kaps M, Seidel G, Berg J:** Is there a hemispheric side preference of cardiac valvular emboli ? Ultrasound Med Biol 21 (6): 753- 756, 1995
- 64. Kaster RL, Lillehei CW:** A new age cageless free-floating pivoting disc prosthetic heart valve: Design, development and evaluation. Digest 7<sup>th</sup> Intern. Cont Med Biol Eng Stockholm, Sweden: 387- 391, 1967
- 65. Kilian E, Oberhoffer M, Gulbins H, Uhlig A, Kreuzer E, Reichart B:** Ten Years`Experience in aortic valve replacement with homografts in 389 cases, J Heart Valve Dis 13: 554- 559, 2004

- 66. Klein U, Schumacher G, Locher D:** Klinische Untersuchung (KU). In: Zölch KA: Diagnostik angeborener Herzfehler. Beiträge zur Kardiologie, Bd. 13., 2. Auflage, perimed- Fachbuchverlagsgesellschaft mbH Erlangen, 1989
- 67. Kumar AS, Rao PN, Dharmapuram AK, Chander H, Trehan H:** Pulmonary autograft aortic valve replacement. Early experience with the Ross procedure. Tex Heart Inst J 22 (2): 177- 179, 1995
- 68. Kunlin J, Kunlin A, Richard S, Treègouret T:** Le remplacement et l'anastomose latèro- latérale des veins par greffon avec suture suspendue à anneau. Etude expèrimentale. J Cir 85: 305-337, 1963
- 69. Lambert JJ, Mainwaring RD, Billmann GF, Hopkins BA, George L, Mathewson KW, Kirkpatrick SE, Spicer RL:** The cryopreserved homograft in the pulmonary position: mid-term results and technical consideration. J Card Surg 6: 627-632, 1991
- 70. Lanz T, Wachsmuth W:** Praktische Anatomie. Bein und Statik. Springer-Verlag Berlin, 1938
- 71. Lentell JC, Pehrsson SK, Rau G, Reul H:** In vitro flow dynamics of anew mechanical cardiac valve prothesis-„Triscup“. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 30; 117-123, 1996
- 72. Lever CG, Ross DB, Page LK, La Prairie A, Molyneaux M, Murphy DA:** Cost- effectiveness and efficacy of an on-site homograft heart- valve bank. Can J Sorg 38 (6): 492-496, 1995
- 73. Lillehei CW:** St. Jude Cardiac Prothesis. A clinical appraisal at two years. International Valve Symposium 5-8 March 1980, Scottsdale, Arizona
- 74. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R:** Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echokardiographic study of a random population sample. J Am Coll Cardiol 21, 1220-1225, 1993

- 75. Lu PC, Liu JS, Huang RH, Lo CW, Lai HC, Hwang NH:** The closing behavior of mechanical aortic heart valve stents. *ASAIO J* 50: 294- 300, 2004
- 76. Ludbrook J:** Aspects of venous function in the lower limb. Charles C Thomas- Publisher Springfield, Illinois (1968)
- 77. Lumsden AB, Eaves FF 3<sup>rd</sup>, Ofenloch JC, Jordan WD:** Subcutaneous, video- assisted saphenous vein harvest. Report of the first 30 cases. *Cardiovasc Surg* 4 (6): 771-776, 1996
- 78. Lutz CW, Schlensak C, Lutter G, Schöllhorn J, Beyersdorf F:** Minimal-invasive, video.assisted vein harvesting for cardiac and vascular surgical procedures. *Eur J Cardiothorac Surg* 12 (3): 519- 521, 1997
- 79. Malmstedt J, Takolander R, Wahlberg E:** A randomized prospective study of vavulotome efficacy in in situ recinstruction. *European Journal of vascular and endovascular Surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 30(1): 52-60, 2005
- 80. Mavor GE, Galloway JMD:** Collaterals of the deep venous circulation of the lower limb. *Surg Gynec Obstst* 125: 561-571, 1967
- 81. May R, Nissl R:** Anatomie. In: May R: *Chirurgie der Bein- und Beckenvenen*. 1, Auflage, 1-38, Thieme Verlag, Stuttgart, 1974
- 82. Mishali D, Birk E, Elami A, Vidne BA:** Autologous moncuspl pulmonary valve: preliminary results. *Ann Thorac Surg* 61: 1811-1815, 1996
- 83. Mitchell RN, Jonas RA Schoen FJ:** Pathology of explanted cryopreserved allograft heart valves: comparison with aortic valve from orthopic heart transplants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115: 118-127, 1998
- 84. Mullins RJ, Lucas CE, Ledgerwood AM:** The natural history following venous ligation for civilian injuries. *J Trauma* 20 (9): 737- 743, 1980

- 85. Müller HR, Burckhardt D, Casty M, Pfister ME, Buser MW:** High intensity transcranial Doppler signals (HITS) after prosthetic heart valve implantation. *J Heart Valve Dis* 3 (6): 602-606, 1994
- 86. Müller M:** Herzchirurgie - Herzklappenfehler, Chirurgie für Studium und Praxis 2006/07, Auflage 8,123-126, Medizinische Verlags -und Informationsdienste, Breisach, 2005
- 87. Neves JP, Gulbenkian S, Ramos T, Martins AP, Caldas MC, Mascarenhas R, Guerreiro M, Matoso-Ferreira A, Santos R, Monteiro C, Melo JC:** Mechanisms underlying degeneration of cryopreserved vascular homografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113: 1014-1021, 1997
- 88. Nötzhold A, Droste DW, Hagedorn G, Berndt S, Kaps M, Graf B, Sievers HH:** Circulating microemboli in patients after aortic valve replacement with pulmonary autografts and mechanical valve stents. *Circulation* 96 (6): 1843-1846, 1997
- 89. Portoghesi M, Acar C, Jebara V, Chachques JC, Fontaliran F, Deloche A, Carpentier A:** Altérations de la paroi vasculaire dues aux colles chirurgicales. Etudes expérimentales. *Presse Med* 21 (25): 1154- 1156, 1992
- 90. Powell T, Lynn RB:** The valve of the external iliac, femoral , and upper third of the popliteal veins. *Surg Gynec Obst* 92: 453- 455, 1951
- 91. Reddy VM, Rajasinghe HA, McElhinney DB, van Son JA, Black MD, Silverman NH, Hanley FL:** Extending the limits of the Ross procedure. *Ann Thorac Surg* 60 (6): 600-603, 1995
- 92. Reddy VM, Rajasinghe HA, Teitel DF, Haas GS, Hanley FL:** Aortoventriculoplasty with the pulmonary autograft: The "Ross- Konno" procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111 (1): 158- 165, 1996

- 93. Riede UN, Ihling C, Schaefer HE:** Arterien. In: Riede UN, Schaefer HE: Allgemeine und spezielle Pathologie. 4. Auflage, 436- 446, Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1995
- 94. Ross DN:** Replacement of the aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. Lancet 2 (7523): 956- 958, 1967
- 95. Ross DN: Editorial comment:** The Ross procedure in neonates. J Heart Valve Dis 5: 174-175, 1996
- 96. Sachs L:** Multiple Vergleiche unabhängiger Stichproben nach Turkey und Kramer. In: Sachs L: Angewandte Statistik. 9. Auflage, 395-398, Springer- Verlag New York, 1999
- 97. Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS:** Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. New Engl J Med 332 (7): 428-432, 1990
- 98. Saravalli OA, Somerville J, Jefferson KE:** Calcification of aortic homografts used for reconstruction of right ventricular outflow tract. J Thorac Cardiovasc Surg 80 (6): 909- 920, 1980
- 99. Schmid M, Mädge M, Geißler HJ, De Vivie ER:** Homograftimplantationen in der Herzchirurgie. Versicherungsmedizin 48 (2): 46- 48, 1996
- 100. Schober KL:** More or less devious paths to the hear. On the early history of surgery of the thorax and its organs. J Thorac Cardiovasc Surg 43 (2): 157- 254, 1995
- 101. Schoervaerdt JC, Buche M, el Gariani A, Lichsteiner M, Jaumin P, Polont R, Chalant CH:** Twenty years´ experience with the Modell 6210 Starr-Edwards valve in the mitral position. J Thorac Cardiovasc Surg 94 (3): 375- 382, 1987

- 102. Schulman ML, Badhey MR, Yatco R, Pillari G:** A saphenous alternative: Preferential use of superficial femoral and popliteal veins as femoropopliteal bypass grafts. *Am J Surg* 152 (2): 231- 237, 1986
- 103. Sievers HH, Lange PE, Regensburger D, Yankah CA, Onnasch DG, Bürsch J, Heintzen PH, Bernhard A:** Short- term hemodynamic results after right ventricular outflow tract reconstruction using a cusp- bearing transannular patch. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 86 (5): 777- 783, 1983
- 104. Sievers HH:** Ross Operation in aortic valve diseases. *Z Kardiol* 89: 730- 733, 2000
- 105. Sievers HH:** Status of aortic valve reconstruction and Ross operation in aortic valve diseases. *Herz* 27, 435-44 (2002)
- 106. Simek M, Nemec P:** Postoperative and mid-term wound disturbance outcomes and minimally invasive saphenous vein harvest using the VEGA system. *Heart vessels* 22 (2): 94-98, 2007
- 107. Simek M, Bruk V, Nemec P, Santavý P, Fluger I:** Endoscopic saphenous vein harvesting for coronary artery bypass grafting. *Rozehl Chir* 85 (5): 211-215, 2006
- 108. Somerville J:** Late results of homograft function used for right ventricular obstruction. In: Yankah AC, Hetzer R, Miller DC, Ross DN, Somerville J, Yacoub MH: *Cardiac valve allografts 1962- 1987*. 1. Auflage, 249- 259, Steinkopff Verlag Darmstadt, Springer- Verlag New York 1988
- 109. Spencer FC:** The development of valvular heart surgery over the past 50 years (1947-1997): Personal recollections. *Ann Thorac Surg* 64 (5): 1549-1554, 1997
- 110. Staubsand FC:** Bau und Funktion der Blutgefäße. In: Drenckhahn D, Zenker W. *Anatomie- Benninghoff (Bd.1)*, 15.Auflage, 652- 685, Urban & Schwarzenberg München, Wien, Baltimore, 1994

- 111. Stewart BF, Siscowick D, Lind BK et al.:** Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 29, 630-634, 1997
- 112. Südow G, Solymar L, Berggren H, Eriksson B, Holmgren D, Gilljam T:** Aortic valve replacement with pulmonary autograft in infants with critical aortic stenosis. J Thorac Surg 112 (2): 433- 436, 1996
- 113. Tominaga T, Kitagawa T, Masuda Y, Hori T, Kano M, Yasuta O, Katoh I:** Viability of cryopreserved semilunar valves: an evaluation of cytosolic and mitochondrial activities. Ann Thorac Surg 70: 792-795, 2000
- 114. Tompa G, Gyönggyössi G, Gehl A, Arday G:** Der Ersatz von Venenklappen im Tierversuch. Z Exp Chirurg 8 (3): 148-151, 1975
- 115. Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H, Gent M:** Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. Lancet 1 (8597): 1242- 1245, 1988
- 116. Vesley I:** Editorial: The hybrid autograft/xenograft aortic valve. J Heart Valve Dis 6: 292-295, 1997
- 117. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA:** Prosthetic heart valves. New Engl J Med 335 (6): 407- 416, 1996
- 118. Walker DK, Brendzel AM, Scotten LN:** The New St. Jude Medical Regnet™ Mechanical Heart Valve: Laboratory Measurement of Hydrodynamic Performance. The Journal of Heart Valve Disease 8: 687-696, 1999
- 119. Weimar T, Charitos EI, Liebrich M, Roser D, Tzanavaros I, Doll N, Hemmer WB:** Quo vadis pulmonary Autograft -The Ross Procedure in Ist Second Decade: A Single-Center Experience in 645 Patients. Ann Thorac Surg 97: 167-174, 2014

- 120. Wendt MO, Pohl M, Kühnel R, Toppel D:** Differenzierte Bewertung von Herzklappen durch erweiterte Bernoulli- Gleichung. In. Vitro- Untersuchungen an Modellstenosen. Z Kardiol 84 (9): 686- 693, 1995
- 121. Weerasena N, Lockie KJ, Butterfield M, Fisher J, Kearney JN, Davies GA:** The hydrodynamic function and leaflet dynamics of aortic and pulmonary roots and valves: an in vitro study. Eur J Cardiothorac Surg 6: 350-356, 1992
- 122. Williams DB, Danielson GK, McGoon DC, Puga FJ, Mair DD, Edwards WD:** Porcine heterograft valve replacement in children. J Thorac Cardiovasc Surg 84 (3): 446- 450, 1982
- 123. Yankah AC, Sievers HH, Bürsch JH, Radtcke W, Lange PE, Heintzen PH, Bernard A:** Orthopic transplantation of aortic valve allografts. Early hemodynamic results. Thorac Cardiovasc Surgeon 32 (2): 92- 95, 1984
- 124. Yankah AC, Alexi-Meskhishvili V, Berger F, Lange PE, Hetzer R:** Performance of aortic and pulmonary homografts in the right ventricular outflow tract in children. J Heart Valve Dis 4: 392-395, 1995
- 125. Yutzey KE, Demer LL, Body SC, Huggins GS, Towler DA, Giachelli CM, Hofmann-Bowman MA, Mortlock DP, Rogers MB, Sadeghi MM:** Calcific Aortic Valve Disease: A summary From the Alliance of Investigators on Calcific Aortic Valve Disease. Atheroscler Thromb Vasc Biol, 34: 00-00, 2014

## 7. ANHANG

---

### 7.1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AVS-Klappe	Autologe Venensegment-Klappe
AVS-G-Klappe	AVS- Klappe mit Glashalterung
AVS-D-Klappe	AVS- Klappe.mit Dacron®halterung
bpm	beats per minute
°C	Grad Celcius
cm <sup>2</sup>	Quadratzenimeter
cm <sup>3</sup>	Kubikzentimeter
h	Stunde
H <sub>2</sub> O	Wasser
HIT's	High Intensity Transient Dopplersignale
kg	Kilogramm
min	Minute
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunde
NaCl	Natriumchlorid
P	Druck
P mean	maximaler Verschlußdruck
s	Sekunde
t	Zeit
Tschluß	Schlusszeit
TVP mean	maximaler Verschlußdruck
V <sub>close</sub>	Schlußvolumen
V <sub>leak</sub>	Leckvolumen
VS	Venensegment/-e

**7.2. ALTERS-UND GESCHLECHTSVERTEILUNG DER VENENKLAPPEN**

Präparatenummer	Klappenanzahl	Geschlecht	Alter [Jahren]
1	2	W	89
2	2	W	82
3	1	M	77
4	1	M	36
5	1	W	74
6	3	W	66
7	1	W	53
8	2	M	92
9	1	M	48
10	1	W	80
11	0	M	51
12	4	W	77
13	3	W	68
14	2	M	89
15	1	W	83
16	1	W	57
17	1	M	68
18	1	M	90
19	1	M	49
20	1	M	76
21	3	W	82
22	2	W	69
23	1	W	70
24	2	W	85
25	0	M	86
26	1	M	63

## Anhang

Präparatenummer	Klappenzahl	Geschlecht	Alter [Jahren]
27	1	W	79
28	2	M	74
29	1	W	82
30	2	W	59
31	0	M	64
32	0	M	61
33	3	W	80
34	2	M	47
35	2	M	54
36	4	M	62
37	1	W	59
38	2	W	78
39	0	M	68
40	1	W	82
41	2	M	87
42	0	W	78
43	3	M	65
44	2	M	70
45	2	M	81
46	2	W	77
47	1	M	71
48	3	M	68
49	0	W	84
50	2	M	64
51	2	W	75
52	3	M	59
53	1	M	72
54	2	W	89
55	2	M	78

## Anhang

56	0	M	73
Präparatenummer	Klappenanzahl	Geschlecht	Alter [Jahren]
57	4	W	64
58	2	W	82
59	3	M	74
60	2	M	49
61	1	W	90
62	0	W	77
63	3	M	69
64	4	M	53
65	2	W	80
66	3	M	71
67	3	W	74

Tab.24: Venenklappenanzahl bezogen auf Geschlecht und Alter

## **7.3. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS**

### **7.3.1. ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abb. 1: Anatomie der Beinvenen, Resektionsgebiet, Kollateralkreisläufe	18
Abb. 2: Phlebographie; Beinvene mit Venenklappen	19
Abb. 3: Vena femoralis superficialis und umgebendes Gewebe	21
Abb. 4: Vena femoralis superficialis im Querschnitt	22
Abb. 5: Venenklappe der präparierten V.femoralis superficialis	22
Abb. 6: AVS-Klappe ohne Halterung („stentless“), zugeschnittene Gefäßwände mit Naht	24
Abb. 7: AVS-Klappe ohne Halterung („stentless“), innere Nähte	25
Abb. 8: AVS-Klappe ohne Halterung („stentless“), offen haltenden Naht am Ausflusstrakt	26
Abb. 9: AVS-Halterung aus Glas	28
Abb.10: AVS-Halterung aus Gefäßstent, verbesserte Version aus Glas	28
Abb.11: Beide AVS-Halterungen im Querschnitt, 2x8/2x10mm	29
Abb.12: Einkleben der Venensegmente mittels Ballonkatheter	30
Abb.13: Einkleben der vier Venensegmente	31
Abb.14: Eingenähte und -geklebte Venensegmente	32
Abb.15: Prüfung der Klappen auf Funktionsfähigkeit	32
Abb.16: Befestigung der Venensegmente mit Kabelbindern an dem Glasstent	33
Abb.17: Befestigung an den Fortsätzen des Glasstents	33
Abb.18: Befestigung am Adapter	34
Abb.19: Einbringen in Klappenteststand	34
Abb.20: Schematische Darstellung des Pulsduplikators nach Scharfschwerdt	36
Abb.21: Foto des Teststandes	36
Abb.22: Aufnahme mit der Hochgeschwindigkeits-Kamera, geschlossener Zustand	37
Abb.23: Aufnahme mit der Hochgeschwindigkeits-Kamera, geöffneter Zustand	37
Abb.24: Beispielhafter Druck- und Flussverlauf	38
Abb.25: Druckgradienten im Vergleich AVS-D-Stent (P) mit AVS-G-Stent (G) bei 40,50,60 bpm	54
Abb.26: Schlussvolumina im Vergleich AVS-D-Stent(P) mit AVS-G-Stent(G)	56
Abb.27: Leckvolumina im Vergleich AVS-D-Stent (P) mit AVS-G-Stent(G)	56

**7.3.2. TABELLENVERZEICHNIS**

Tab.1: Anzahl der Venenklappen bezogen auf das durchschnittliche Alter, Geschlecht und Patientenzahl	42
Tab.2: Genähte AVS-Klappe ohne Halterung („stentless“), 40 bpm	43
Tab.3: Messwerte AVS-Klappen nur mit Acrylkleberfixierung, 40 bpm	44
Tab.4: Messwerte derselben Klappe nach Austausch von zwei Venensegmenten, 40 bpm	44
Tab.5: Druckgradient AVS- Klappe mit zusätzlicher Einflussnaht, zwei Messungen	45
Tab.6: Schlussvolumen AVS-Klappe mit zusätzlicher Einflussnaht	45
Tab.7: Leckvolumen AVS-Klappe mit zusätzlicher Einflussnaht	45
Tab.8: Beidseitiges Einnähen der Venensegmente	46
Tab.9: Leerwerte Dacron®-Stent (Vergleich der Stents mit zwei kleinen und zwei großen Innenstents mit der mit vier großen Innenstents)	46
Tab.10: Druckgradient Glasstent, Vergleich unterschiedliche Formen, Leerwerte	47
Tab 11: Druckgradient von AVS-D-Klappen mit 2x8mm/10mm Durchmesser	48
Tab.12: Druckgradient der AVS-D-Klappen mit 4x10mm Durchmesser	48
Tab 13: Schlussvolumen der 2x8mm/10mm AVS-D-Klappen	49
Tab.14: Schlussvolumen der 4x10mm AVS-D-Klappen	49
Tab 15: Leckvolumen der 2x8mm/10mm AVS-D-Klappen	50
Tab.16: Leckvolumen der 4x10mm AVS-D-Klappen	50
Tab 17: Druckgradient von AVS-G-Klappen mit 2x8mm/10mm Durchmesser	51
Tab.18: Druckgradient der AVS-G-Klappen, 4x10mm	51
Tab 19: Schlussvolumen der 2x8mm/10mm AVS-G-Klappen	52
Tab.20: Schlussvolumen der 4x10mm AVS-G-Klappen	52
Tab 21: Leckvolumen der 2x8mm/10 mm AVS-G-Klappen	53
Tab.22: Leckvolumen der 4x10mm AVS-G-Klappen	53
Tab.23: Vergleich der Messparameter mit denen herkömmlicher Klappen	57
Tab.24: Venenklappenanzahl bezogen auf Geschlecht und Alter	86

## 8. DANKSAGUNG

---

Mein herzlicher Dank geht an, **Herrn Prof. Dr. med. H.H. Sievers**, Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck, für die Überlassung des Themas sowie für die Bereitstellung des Laborarbeitsplatzes inklusive aller benötigten Utensilien, welche zur Verwirklichung dieser Arbeit notwendig waren.

Ein sehr großer Dank gebührt **Herrn Prof. Dr. med. N. Guldner**, Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Campus Lübeck, der meine Arbeit bis zu seinem Ruhestand betreut hat, nicht zu vergessen, die aufmunternden Tipps in vielerlei Hinsicht und die verständnisvolle Unterstützung.

Ganz besonders möchte ich mich bei **Herrn Dr. rer. hum. biol. M. Scharfschwerdt**, Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck, bedanken für die hervorragende Betreuung dieses Themas und die Hilfe bei allen Fragen und Problemen, die im Laufe des Projekts entstanden. Sein persönliches Engagement war eine sehr große Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ebenso danke ich **Herrn Dr. Ing. P. Klapproth** und **Frau MTA B. Keding**, welche mir ebenfalls oft zur Seite standen.

Dem **Institut für Pathologie** mit seinen Mitarbeitern der Universität zu Lübeck möchte ich meinen Dank hinsichtlich der Materialbeschaffung aussprechen.

Für die Anfertigung des Glasstents möchte ich mich bei der **Glasbläserwerkstatt** der Universitätsklinikums Lübeck bedanken.

Ich freue mich, dass es mir möglich war, diese Arbeit durchzuführen und möchte mich in diesem Sinne auch bei meinem Vater, **Jürgen Krohne**, **Gabriele Herrmann**, sowie meiner Großmutter, **Dr. med. Ilse Bundschuh**, bedanken, die mir eine unvergleichliche Unterstützung während meines Studiums zukommen ließen. Ein Dank sei auch an meine Mutter, **Sabine Krohne**, ausgesprochen, die meinen Lebensweg mit geprägt hat, mich aber nicht lange begleiten konnte.

## 9. LEBENSLAUF

---

### Angaben zur Person

Name: Ilse Beate Miriam Krohne  
Eltern: Jürgen Krohne  
Sabine Krohne, geb. Bundschuh, gest.18.02.'96  
Geburtsdatum: 10.01.1975  
Geburtsort: Bremen  
Familienstand: ledig

### Schulbildung

1981-1985 Grundschole an der Freiligrathstraße, Bremen  
1985-1987 Orientierungsstufe des Schulzentrums an der  
Julius- Brecht-Allee, Bremen  
1987-1991 Ökumenisches Gymnasium Bremen  
1991-1994 Hermann-Böse-Gymnasium, Bremen  
1994 Abitur

### Berufsausbildung

September 1994 Erhalt Medizinstudienplatz in Lübeck  
September 1995 Studienbeginn, Medizinischen Universität Lübeck  
Juli 1997 scheinfrei fürs Physikum  
1997-99 Extrawachen in der Klinik für Herzchirurgie  
(MUzL)  
Juli 1999 Physikum  
August 2000 Erstes Staatsexamen  
Oktober 2000 Endothelzellforschung in der Klinik für  
Herzchirurgie (MUzL)  
März 2002 Beginn der vorliegenden Dissertation  
März 2003 Zweites Staatsexamen  
März-Juli 2003 PJ Innere Medizin, Asklepoisklinik Bad Oldesloe  
Juli-September 2003 PJ Gynäkologie, Ostholsteinklinik Eutin

## Lebenslauf

Januar- März 2004	PJ Herzchirurgie, UKL
Juli 2004	Drittes Staatsexamen
August 2004	Assistenzärztin Gynäkologie, Klinik Schwerin
Septemper 2009	Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe
Februar 2011	Oberärztin, Frauenklinik Schwerin

### **Auslandsaufenthalte**

September 1994-1995	Soziales Jahr; Los Piececitos, Concepción, Chile
Februar-April 2001	Famulatur Innere Medizin; Rumah Sakit Kristen auf Java, Indonesien
Juli-Oktober 2001	Famulatur Chirurgie; Fairbanks, Alaska, U.S.A.
September-November 2001	PJ Herzchirurgie; Westmead Hospital Sydney , Australien
Dezember 2003- Januar 2004	PJ Gynäkologie; General Hospital Port Moresby, Papua Neuguinea
Oktober-Dezember 2009	Ärzte für die Dritte Welt; Manila, Philippinen
Oktober 2010	Ärzte für die Dritte Welt, Buda, Philippinen