

Universität zu Lübeck
Sektion Medizin

Vorsitzender der Promotionskommission: Prof. Dr. med. Karl Klotz

Der Einfluss implantierter Transkatheterklappen nach klappenerhaltender Operation in
Reimplantationstechnik mit einer geraden oder einer Sinusprothese insbesondere auf die
Koronarperfusion

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



vorgelegt von

Philipp Benedikt Spiegel
aus Bielefeld

Lübeck
2021

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Doreen Richardt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Farke

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 13.12.2022

Promotionskommission der Sektion Medizin

Meiner lieben Oma Schelli

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Anatomie der Aortenklappe und der Aortenwurzel	2
1.2 Pathologien der Aorta und der Aortenklappe	5
1.2.1 Aortenaneurysma und akutes Aortensyndrom	5
1.2.2 Pathologien der Aortenklappe	13
1.3. Therapie der Aortenklappen- und Aortenwurzelerkrankung.....	16
1.3.1 Konservative Therapie	16
1.3.2 Aortenklappenersatz	16
1.3.3 Klappenerhaltende Operationen	18
1.4 Transkatheter-Aortenklappenimplantation	23
1.5 Zielsetzung	26
2. Material und Methoden.....	28
2.1 Verwendete Herzen	28
2.2 Aortenprothesen	29
2.2.1 Uni-Graft™ W SINUS Prothese.....	30
2.2.2 Uni-Graft® W Prothese	31
2.3 Präparation und Reimplantation der Prothese	32
2.4 Verwendete Herzklappen.....	35
2.4.1 Edwards™ SAPIEN 3™	35
2.4.2 CoreValve™ Evolut R™	35
2.6 Versuchsaufbau und Versuchsablauf	36
2.6.1 Kreislaufsimulator und Messtechnik.....	37
2.7 Auswertung.....	41
2.8 Versuchsdurchführung.....	44
2.9 Statistik	45
3. Ergebnisse	46
3.1 Koronarfluss.....	46
3.1.1 Linkskoronarer Fluss	46
3.1.2 Rechtskoronarer Fluss	47
3.2 Hämodynamik.....	49
3.2.1 Mittlerer Transvalvulärer Druckgradient	49

3.2.2 Maximaler Transvalvulärer Druckgradient.....	50
3.2.3 Leckagevolumen	51
3.3 Klappenöffnungsfläche und Klappenposition	52
4. Diskussion	56
4.1 Koronarfluss.....	59
4.2 Hämodynamik und Klappenöffnungsfläche.....	61
4.3 Limitationen	63
5. Zusammenfassung.....	64
6. Literaturverzeichnis	66
7. Anhang.....	77
7.1 Abbildungsverzeichnis	77
7.2 Tabellenverzeichnis	79
7.3 Messdaten	80
8. Danksagungen	85
9. Publikationen.....	86
10. Lebenslauf.....	87

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE-OP	Aortenklappenersatz-Operation
AP	Aortaler Druck
AS	Aortenklappenstenose
BAA	Bauchaortenaneurysma
BAV	Bicuspide Aortenklappe
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EC	Endotheliale Zellen
ESC	European Society of Cardiology
FBN1	Fibrillin-1-Gen
IC	Interstitielle Zellen
IMH	Intramurales Hämatom
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LCA	Linke Koronararterie
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVP	Linksventrikulärer Druck
PAU	Penetrierendes atherosklerotisches Ulcus
PTFE	Polytetrafluorethylen
RCA	Rechte Koronararterie
TAA	Thorakales Aortenaneurysma
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TAVR	Transcatheter aortic valve replacement
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TVP	Transvalvular pressure
VSARR	Valve-Sparing Aortic Root Replacement

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

1. Einleitung

Die aortenklappenerhaltenden Operationen mittels Reimplantationstechnik und Remodelingtechnik sind spezielle Verfahren zur Therapie der pathologischen Aorta und deren Wurzel. Der Herzklappenersatz mittels Kathetertechnik wiederum gehört neben einer offenen operativen Versorgung heutzutage zur Standardtherapie der erkrankten Herzklappe.

Im Jahr 2020 wurden in Deutschland insgesamt 161.817 Eingriffe am Herzen durchgeführt, davon 35.469 an den Herzklappen. 23.887 Eingriffe betrafen hiervon isoliert die Aortenklappe. 8.186 offenen Operationen standen dabei 15.701 Eingriffe mittels Kathetertechnik gegenüber [7]. Der demographische Wandel und eine gestiegene Lebenserwartung erhöhen die Anzahl von Patienten im höheren Alter. Gleichzeitig steigt die Inzidenz vieler Erkrankungen, auch die des Herzens und seiner Klappen, mit dem Lebensalter an. So liegt bei bis zu 2-7% der Bevölkerung >65 Jahren eine Aortenklappenstenose (AS) vor und diese ist damit das häufigste Klappenvitium [81].

Mit der Reimplantationstechnik wurden in Deutschland 2020 517 Patienten sowie mit der Remodelingtechnik 101 Patienten operiert. Das Durchschnittsalter der Patienten, die mit diesen Techniken operiert werden, variiert und hängt maßgeblich von der Pathologie ab. Hauptindikation zur Operation stellt das Aortenaneurysma dar. Nach der Operation beträgt das Risiko für eine Pathologie der nativen Klappe pro Jahr 1,3%, welches in Bezug auf die durchschnittliche Lebenszeit ein nicht unerhebliches Risiko für eine notwendige Folgeintervention darstellt [79]. Bisher vorliegende Langzeitergebnisse lassen auf eine hohe Lebenserwartung der mit den genannten Techniken operierten Patienten schließen [42]. Es ist zu erwarten, dass neben operationstypischen Komplikationen auch die in der Normalbevölkerung auftretenden Pathologien der Aortenklappe, wie zum Beispiel die AS oder Aortenklappeninsuffizienz (AI), eine nicht unerhebliche Rolle für dieses Patientenkollektiv darstellen und ihrerseits einer Behandlung bedürfen. Hierfür kann eine Versorgung mittels Kathetertechnik in Frage kommen.

1.1 Anatomie der Aortenklappe und der Aortenwurzel

Die Aortenwurzel ist der herznahe Teil der Aorta und schließt sich an den linksventrikulären Ausflusstrakt an. Proximal begrenzt sie den ventriculo-aortalen Übergang, während sie distal in die Aorta ascendens übergeht (sinutubulärer Übergang) (siehe Abbildung (Abb.) 1). Der ventriculo-aortale Übergang wird auch als chirurgischer Anulus bezeichnet und ist ein gedachter Kreis, der jeweils die tiefsten Punkte der Taschenklappen einschließt und in der Ebene des Herzskeletts liegt. Er besteht aus inhomogenem Gewebe, da er keine anatomische Struktur im klassischen Sinne ist, sondern zur Hilfe und Orientierung während Operationen definiert wurde. Der anatomische Anulus hingegen folgt kronenförmig der Befestigung der Klappensegel an der Aorta. Er besteht dabei sowohl aus muskulären Anteilen (Myokard) als auch aus fibrösen Strukturen (Herzskelett, vorderes Mitralklappensegel) [67].

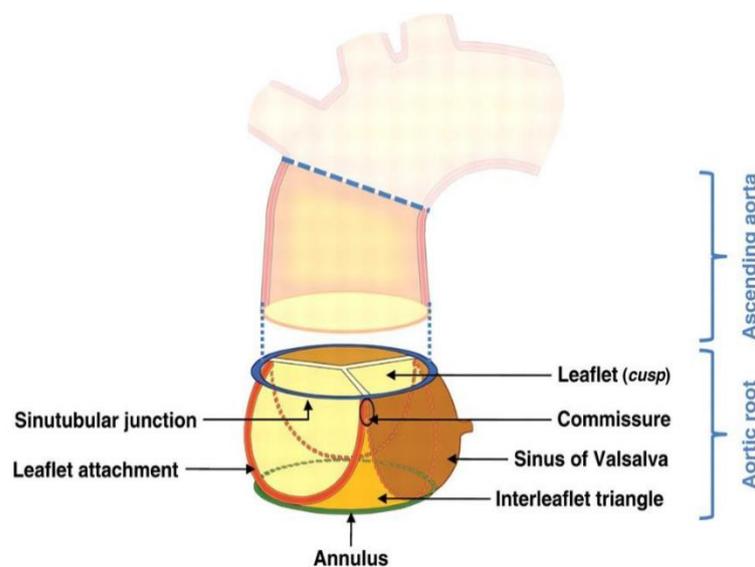
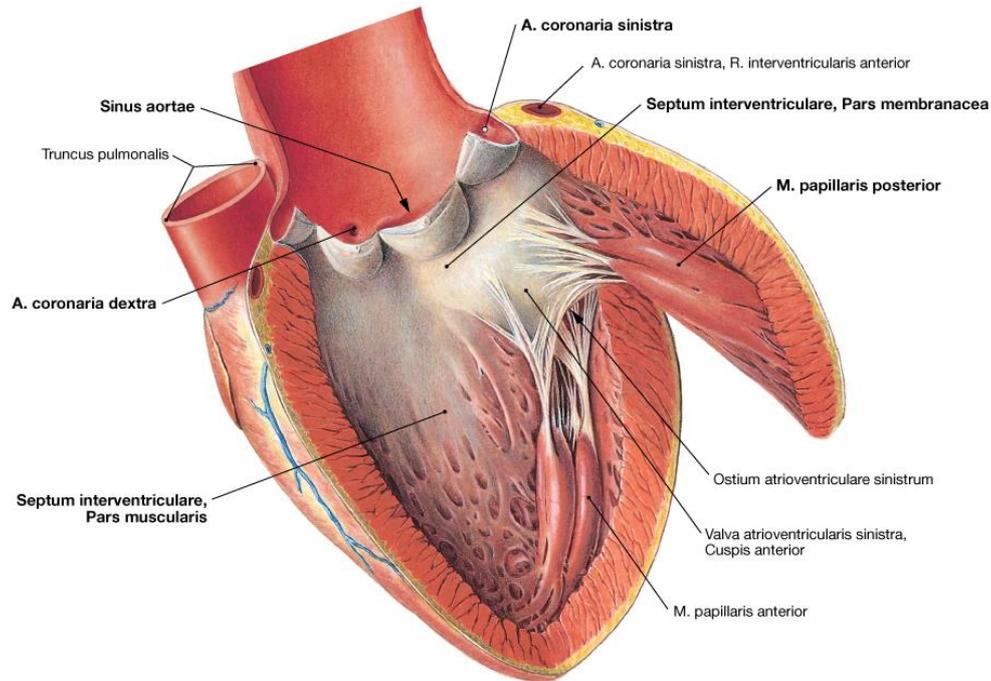


Abb. 1: Der anatomische Aufbau der Aortenwurzel [68]

Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von „Oxford University Press“

Der Anulus bildet das Grundgerüst der Aortenklappe, welche den linken Ventrikel von der Aorta trennt und aus drei Segeln besteht, den Valvulae semilunares sinistra, posterior und dextra. Als Kommissuren bezeichnet man die Berührungspunkte der einzelnen Segel an deren seitlichem höchsten Ansatz an der Aortenwand. Dies sind gleichzeitig die höchsten Punkte des anatomischen Anulus. Das Endokard kleidet



Paulsen/Waschke: Sobotta – Atlas der Anatomie, 24. A. 2017 © Elsevier GmbH

Abb. 2: Aufgeklappte Aortenklappe mit den Sinus aortae und dem linken Ventrikel

Aus: Paulsen, Waschke, Sobotta Atlas der Anatomie, 24. Auflage 2017 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München

Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Elsevier GmbH, München.

die innere Oberfläche der Herzhöhlen aus und bildet mit einem straffen Bindegewebskern die einzelnen Herzklappen als Duplikatur. Die einzelnen Segel weisen an ihrem höchsten Punkt eine verdichtete Stelle, den Nodus valvulae semilunaris sowie eine daran angrenzende verdünnte Stelle, die Lunula valvulae semilunaris, auf.

Als Sinus valsalvae bezeichnet man die von den drei Segeln eingefassten Bereiche (siehe Sinus aortae in Abb. 2). Diese bilden in der Gesamtheit den Bulbus aortae. Bei einem normalen Segel ist dabei die Länge der Basis etwa $1\frac{1}{2}$ mal länger als die des freien Randes [21]. Aus den Sinus aortae dextra und sinistra entspringen die Arteriae coronariae. Funktionell schaffen die Sinus Raum zur Verhinderung der Okklusion der Koronarostien durch die Klappensegel. In ihnen entstehen bei der Klappenöffnung kleine Wirbel (siehe Abb. 4), die ihrerseits mit einem Schub zum Klappenschluss beitragen. Die Wirbel verhindern durch ihren Auswascheffekt die Thrombenbildung. Durch die Konfiguration der Sinus beeinflussen sie das Flussmuster des Blutes und sorgen insbesondere in den Koronararterien für einen gerichteten und weniger turbulenten Strom [74]. In einer Arbeit von De Kerchove et

al. [44] wurden Normwerte für die Dimensionen an der nicht pathologischen Aortenklappe definiert (siehe Abb. 3). Die unterschiedlichen Längen wurden dimensionslos zu der geometrischen Höhe [gH] in Relation gesetzt. Für eine suffiziente Therapie des Aortenklappenprolapses oder der geringen Koadaption der Klappensegel nach der David-Operation könnten diese Grundwerte eine Hilfestellung liefern.

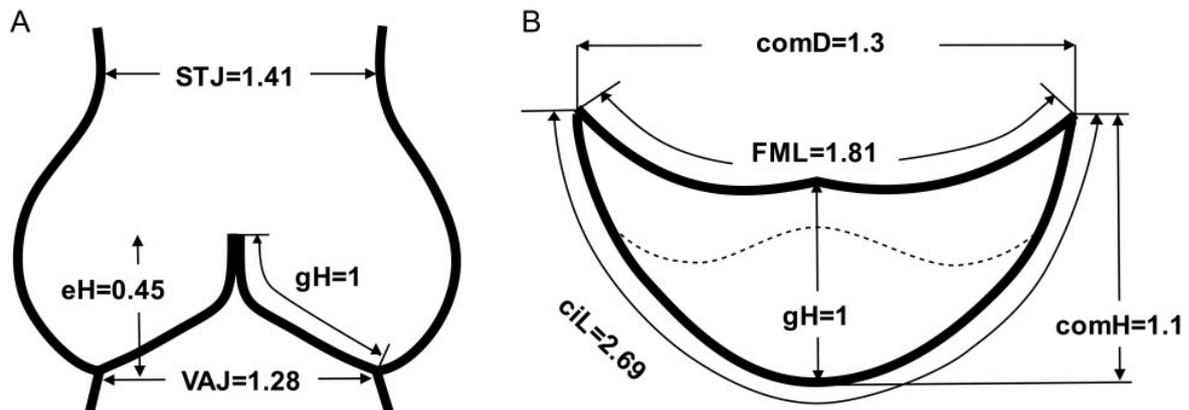


Abb. 3: Normwerte für die Dimensionen an der Aortenklappe. cil: cusp insertion length; comD: commissural distance; comH: commissure height; eH: effective height; FML: free margin length; gH: geometric height; STJ: sinotubular junction diameter; VAJ: ventriculoaortic junction. [44]

Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von „Oxford University Press“.

Wie alle Herzklappen hat die Aortenklappe eine Ventilfunktion und sorgt für den gerichteten Blutstrom im Herzen. Zusammen mit der Pulmonalklappe gehört sie zu den Taschenklappen. Sie ist dabei in der Systole geöffnet und in der Diastole geschlossen [85]. Auf diese Weise wird in der Systole der Ausstrom des Blutes aus dem linken Ventrikel ermöglicht und in der Diastole das Zurückströmen desselben verhindert. Ein Erhalt der nativen Klappe ist, wann immer möglich, erstrebenswert. Die Klappensegel stellen eine Duplikatur des Endokards dar. Sie werden dabei insbesondere in den dünnsten Schichten nicht von eigenen Blutgefäßen versorgt, sondern ernähren sich zum größten Teil aus dem Blutstrom. Histologisch besteht die Aortenklappe aus drei Schichten: Richtung Ventrikel der *Ventricularis*, als Zwischenschicht der *Spongiosa* und angrenzend an die Aorta der *Fibrosa*. Als

äußere Schicht liegen ihr Endotheliale Zellen (EC) auf, innerhalb der Klappe sind es interstitielle Zellen (IC). Die Aortenklappe ist unterschiedlichen mechanischen Kräften und Belastungen ausgesetzt, welche zwischen Systole und Diastole variieren, so auch Scherkräften (v.a. in der Systole aufgrund des Blutstromes) und linearem Druck. Dieser Druck wird über die EC aufgenommen und an das Klappengewebe weitergegeben (siehe Abb. 4). Arbeiten zeigen, dass Erkrankungen der Aortenklappe unter anderem in dieser Signalkaskade entstehen. Hier bieten sich Ansätze für mögliche Therapien [5].

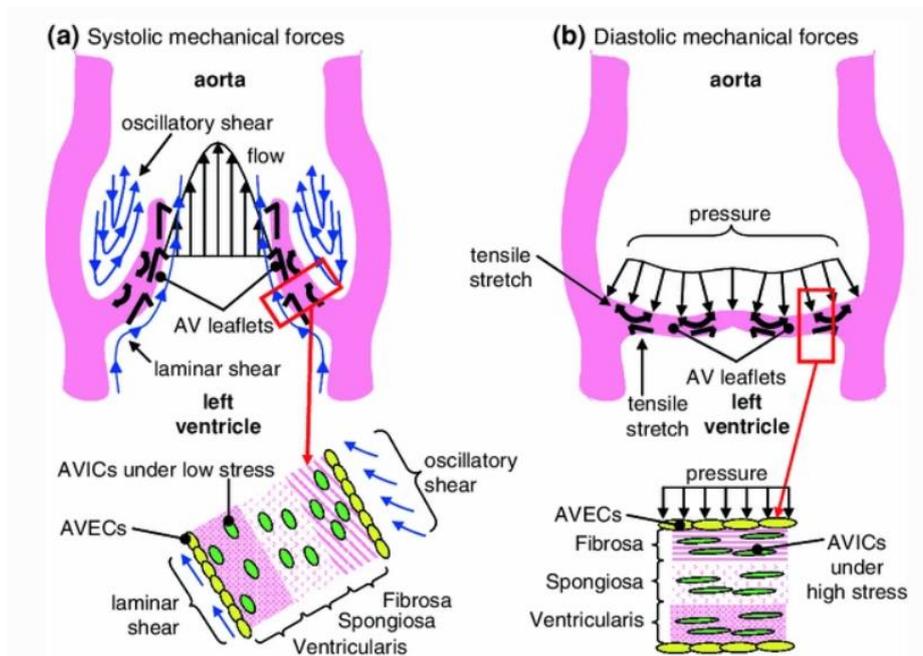


Abb. 4: Die Abbildung zeigt die unterschiedlichen Kräfte, die während eines Herzzyklus auf die Aortenklappe wirken. Ebenfalls erkennt man die Verwirbelungen in den Sinus valsalvae. AVIC: Aortiv Valve Interstitial Cells, AVEC: Aortiv Valve Endothelial Cells [5]

Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von © Springer Nature.

1.2 Pathologien der Aorta und der Aortenklappe

1.2.1 Aortenaneurysma und akutes Aortensyndrom

Ein Aortenaneurysma bezeichnet gemäß der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) eine Erweiterung des Arteriendurchmessers auf über 30 mm [27]. Das Aneurysma der Aorta wird nach seiner Lage im Körper bezeichnet. Das

thorakale Aortenaneurysma (TAA) betrifft dabei die Abschnitte der Aorta oberhalb des Zwerchfells. Rund 60% dieser Aneurysmata liegen im Bereich der Aortenwurzel [40]. Das TAA ist mit einer Inzidenz von 5,6 bis 10,4 pro 100.000 Einwohnern [10] insgesamt seltener als das Bauchaortenaneurysma (BAA) mit einer Inzidenz für Männer von 27,9 sowie Frauen von 3,3 pro 100.000 Einwohner [47], hat jedoch eine schlechtere Prognose. Die Mortalität bei einer Ruptur ist beim TAA 2-3 mal höher als beim BAA. Aufgrund eines stärkeren genetischen Einflusses tritt das TAA im Vergleich zum BAA häufiger bei jüngeren Menschen auf [40].

Klinisch bleibt das Aortenaneurysma zunächst häufig asymptomatisch, bringt aber deutliche Risiken für den Patienten mit sich. So steigt das Risiko für Komplikationen des thorakalen Aortenaneurysmas ab einem Durchmesser von etwa 5 cm stark an und es besteht vor allem die Gefahr einer Ruptur bzw. einer Dissektion. Die jährliche Rate der Ruptur und Dissektion liegt zwischen 3,6% und 6,9% bei einer Mortalität von rund 10,8%. Mit zunehmendem Aortendurchmesser erhöht sich die Komplikationsrate drastisch [48,82].

Aneurysm Type and Conditions	Diameter (mm)
Aortic root aneurysm	
Marfan syndrome	50
Loeys-Dietz syndrome	42
Aneurysm-osteoarthritis syndrome	42
Transforming growth factor aneurysm	42
Familial aneurysm syndrome	50
Bicuspid aortic valve	50
Degenerative, nonfamilial aneurysm	55
Ascending aortic aneurysm	
Degenerative, idiopathic	55
Bicuspid aortic valve	55
Atherosclerotic	55

Abb. 5: Indikationen für eine operative Intervention auf der Basis des Durchmessers der Aortenwurzel oder der Aorta ascendens von Tirone David [20]

Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von © Elsevier.

Empfehlungen für das Management von Patienten mit thorakalem Aortenaneurysma (TAA)		
	Empf.-grad	Evidenz-grad
Ein chirurgischer Eingriff ist bei Patienten mit Marfan-Syndrom indiziert, wenn ein Aortenwurzelaneurysma ^a vorliegt und der Aortendurchmesser ≥ 50 mm beträgt.	I	C
Ein chirurgischer Eingriff sollte erwogen werden bei Patienten, die ein Aortenwurzelaneurysma haben mit einem maximalen Durchmesser der Aorta ascendens von: ≥ 45 mm für Patienten mit Marfan-Syndrom und Risikofaktoren ^b ≥ 50 mm für Patienten mit bikuspidaler Klappe mit Risikofaktoren ^{c,d} ≥ 55 mm für andere Patienten ohne Elastopathie ^{e,f}	IIa	C
Niedrigere Schwellenwerte für eine Intervention können erwogen werden je nach Körperoberfläche bei Patienten mit kleinen Körpermaßen oder im Falle einer schnellen Progression, einer Aortenklappeninsuffizienz, einer geplanten Schwangerschaft und nach Präferenz des Patienten.	IIb	C

Abb. 6: Empfehlungen für das Management von Patienten mit TAA

Aus: ESC Pocket Guidelines. Aortenerkrankungen, Version 2014. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald Kurzfassung der "ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases" Eur Heart J (2014): 39

Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie

Aufgrund dieser in mehreren Studien beschriebenen Erkenntnis definierte der Entwickler der Reimplantationstechnik Tirone David Grenzwerte für die Indikation zur operativen Therapie je nach Grunderkrankung [19] (siehe Abb. 5).

Die ESC empfiehlt die Intervention ab einem Durchmesser zwischen 45 mm und 55 mm in Abhängigkeit von der Grunderkrankung (siehe Abb. 6).

Die Frage nach einem Grenzwert zur Behandlung eines Aneurysmas ist nach wie vor Gegenstand vieler Diskussionen. Aktuell wird gemäß den Leitlinien des American College of Cardiology eine Intervention im Bereich der Aorta ascendens ab einem absoluten Durchmesser von 45 mm empfohlen.

Ein isolierter Fokus auf den Durchmesser ist laut Sievers et al. jedoch unzureichend [72]. Eine Ruptur als maximale Komplikation ist ein multifaktorielles Geschehen, welches bereits auf genetischer Ebene in Form einer Dysbalance zwischen strukturbildenden und -abbauenden Genen beginnt und von weiteren Parametern wie Alter und Umweltfaktoren beeinflusst wird. Insbesondere das Alter ist als Wachstumsparameter nicht ausreichend berücksichtigt. Das Verwenden des sog.

„z-score“, welcher neben dem Durchmesser weitere Messparameter wie Alter und Körperoberfläche einschließt, kann hierbei zur verbesserten Entscheidungsfindung beitragen.

Laut Statistischem Bundesamt sind im Jahr 2019 (Daten für das Jahr 2020 wurden bisher durch das Bundesamt noch nicht veröffentlicht) in Deutschland 31.429 Aortenaneurysmata oder -dissektionen in Krankenhäusern diagnostiziert und ggf. behandelt worden, davon 74% bei Männern. In den letzten Jahren stiegen die Fallzahlen kontinuierlich an (2005 waren es noch 23.070 Fälle) [23].

Formen von Aneurysmata

Anhand der Beteiligung der einzelnen Wandschichten unterteilt man die Pathologien in drei Formen: das Aneurysma verum, bei dem alle Wandschichten - Tunica intima, media und adventitia - betroffen sind sowie das Aneurysma spurium/falsum, bei dem es zu einer Einblutung durch die Intima und Media unter die Adventitia kommt. Häufig kann es bei letzterem auch zu einem Riss der Adventitia kommen, sodass es in den umgebenden Raum einblutet.

Als dritte Form wird das Aneurysma dissecans beschrieben. Bei dieser auch als Aortendissektion bezeichneten Form kommt es zum Riss der Intima und einer Einblutung in die Media der Arterie. Als Folge bildet sich ein sogenanntes falsches Lumen aus. Die Dissektion kann sich durch die gesamte Aorta und weiter bis in periphere Gefäße wühlen. Es kann neben einem Abriss der Aorta und einem tödlichen Perikarderguss auch zur Verlegung von Arterienästen wie den Koronararterien, Rückenmarksarterien, viszeral- oder hirnversorgenden Arterien mit den entsprechenden schwerwiegenden Konsequenzen kommen. Eingeteilt werden die Aortendissektionen nach Stanford oder DeBakey. Sievers und Czerny erweiterten die Stanford Klassifikation [70]. In der Stanford Klassifikation werden die Typ A-Dissektion, bei der die Dissektion zumindest die Aorta ascendens und meist den Aortenbogen betrifft und die Typ B-Dissektion, beginnend distal des Abganges der Arteria subclavia sinistra, unterschieden. Zusätzlich wird eine „non-A-non-B-Dissektion“-definiert. Hierbei sind Aortenbogen und ggf. Aorta descendens betroffen, nicht jedoch die Aorta ascendens [18]. Bei der DeBakey Klassifikation wird die Aortendissektion in drei unterschiedliche Typen unterteilt: Typ 1 beschreibt die Dissektion von Aorta ascendens und descendens, Typ 2 betrifft nur die Aorta

ascendens und/oder den Arcus aortae. Ist nur die Aorta descendens betroffen spricht man von Typ 3.

In der Sievers-Klassifikation (TEM-Klassifikation) werden neben dem Stanford-Typ (T) noch der genaue Eingangsort der Dissektion (E) sowie die folgende Minderperfusion (M) der betreffenden Arterien und Organe beschrieben. Hieraus ergibt sich eine an die weiterentwickelten Therapieoptionen angepasste Klassifikation, aus der Handlungsempfehlungen abgeleitet werden können [70].

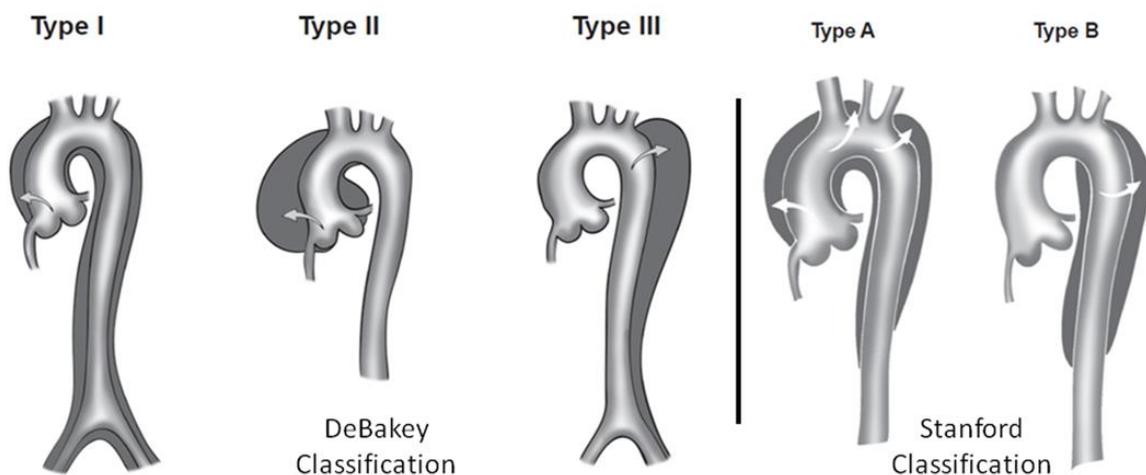


Abb. 7: DeBakey Klassifikation (Typen I, II, III) und Stanford Klassifikation (Typ A, B) der Aortendissektion [80].

Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der © Royal Society.

Aortenaneurysmata und Aortendissektionen können aufgrund erworbener oder angeborener Erkrankungen entstehen.

Zu den genetischen Erkrankungen zählen syndromale Erkrankungen wie z.B. das Marfan-, Ehlers-Danlos- sowie das Loey-Dietz-Syndrom, aber auch nichtsyndromale familiäre Aortenaneurysmata sowie Anlagestörungen der Aortenklappe. So haben 20% der Patienten mit TAA einen erstgradigen Verwandten, der ebenfalls ein TAA besitzt [38].

Das Marfan-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung des Bindegewebes und tritt mit einer Prävalenz von 2-3 pro 10.000 Einwohnern auf. Rund 25% der Patienten haben eine Neumutation bei unauffälliger Familienanamnese. Eine Geschlechterdominanz besteht nicht. Ursächlich ist eine

Mutation im Fibrillin-1-Gen (FBN1) auf Chromosom 15q21.1. Betroffen sind die Patienten durch eine generalisierte Bindegewebsschwäche. Der Zeitpunkt der Erstmanifestation von Symptomen reicht vom Kindes- bis ins Erwachsenenalter. Bei einem Großteil der Patienten ist das kardiovaskuläre System mit der oben angesprochenen Aortenektasie, -aneurysma oder -dissektion beteiligt. Andere betroffene Bereiche sind vor allem das skelettale sowie das okuläre System [34]. Patienten mit Marfan-Syndrom machen in drei Zentrumsstudien 18%, 15% und 40% von allen mit der Reimplantationstechnik (David-Prozedur) Operierten aus. Im Mittel sind die Patienten mit 36 ± 12 Jahren jünger als die Vergleichsgruppe ohne Marfan-Syndrom mit 52 ± 13 Jahren ($p < 0,001$). Die Indikationen für Operationen waren in 93% Aortenwurzelaaneurysmata und in 6,7% Aortendissektionen Typ A [22,42,69]. Das Aortenaneurysma ist für Patienten die gefährlichste Manifestation des Marfan-Syndroms. Ältere Untersuchungen verzeichnen eine verkürzte Lebenserwartung [54,73]. Durch die verbesserten Diagnostik- und Operationsmethoden hat sich die Sterblichkeit verringert und die Lebenserwartung verbessert. Auch in neueren Untersuchungen haben diese Patienten jedoch keine der Normalbevölkerung vergleichbare Lebenserwartung. Vanem et al. stellten eine Lebenserwartung von den beobachteten Patienten im Median für Männer von 63 Jahren (51,3 – 74,7) sowie für Frauen von 73 Jahren (70,8 – 75,2) fest. Die Hauptursache für den verfrühten Tod waren auch hier in der Regel kardiovaskuläre Gründe, davon der Großteil Aortenpathologien [84].

Leitliniengerecht ist ein Aortenwurzeleratz bei Marfan-Erkrankten ab einem Aortendurchmesser von >50 mm oder bereits >45 mm indiziert, wenn der Patient weitere Risikofaktoren aufweist oder wenn sich der Anulusdiameter über 3 mm pro Jahr erweitert. Sind diese Grenzwerte erreicht, übersteigt das Komplikationsrisiko die Risiken des Eingriffs [27][30].

Bei dem Ehlers-Danlos-Syndrom handelt es sich um eine Störung der Kollagensynthese, welche in sechs Hauptformen nach ihren unterschiedlichen Gendefekten unterschieden werden kann. Die Formen können sowohl rezessiv, dominant als auch X-chromosomal vererbt werden [3].

Der Typ-IV, auch vaskulärer Typ genannt, geht mit einem erhöhten Risiko für Aorten-, Darm- sowie Uterusrupturen einher. Auslöser ist eine Mutation im Gen, welches für Typ-III Procollagen kodiert (COL3A1). Der Typ-IV wird autosomal

dominant vererbt und aufgrund der Seltenheit häufig erst nach Erstkomplikationen oder postmortal festgestellt. Das mediane Überleben liegt bei 48 Jahren; mit rund 78% ist die häufigste Todesursache in diesem Patientenkollektiv die Aortenruptur [58].

Die bicuspide Aortenklappe (BAV) kommt bei ca. 1-2% aller Neugeborenen vor und stellt die häufigste Anomalie der Aortenklappe dar. Hier kommt es noch im Mutterleib zu einer fehlenden bzw. unvollständigen Separation der Segel in verschiedenen Konstellationen und Schweregraden. Sievers et al. definierten ein Klassifikationssystem, in welchem sie anhand der Anzahl der Raphen, der Position der Segel zu den Raphen und des funktionellen Status der Klappen drei Haupttypen der BAV benannten [71].

Neben dem erhöhten Risiko für TAA, rund 26% der Patienten entwickeln im Laufe des Lebens ein Aortenaneurysma sowie Aortendissektionen, treten auch infektiöse Endokarditiden sowie der plötzliche Herztod vermehrt auf. Mit 3,1 pro 10.000 Patientenjahren ist die Inzidenz für Aortendissektionen gering, allerdings altersbereinigt achtmal größer als in der Normalbevölkerung [53]. Ursache hierfür sind unter anderem eine veränderte Hämodynamik. Michelena et al. stellten fest, dass neben dem alleinigen Vorhandensein einer BAV das Patientenalter und insbesondere der Zustand bzw. die Degeneration der Klappe wichtige Parameter zur Risikoeinschätzung darstellen [52,68].

Das 2005 erstbeschriebene Loeys-Dietz-Syndrom wird autosomal-dominant vererbt. Typische Merkmale können diffuse Gefäßveränderungen wie Aneurysmata, Hypertelorismus und eine Gaumenspalte sein. Als Auslöser wurden heterozygote Mutationen in Genen, welche für die TGF- β Rezeptoren 1 und 2 kodieren, identifiziert. Die mittlere Lebenserwartung lag in einer Studie von Loeys et al. mit 90 Patienten bei 26 Jahren, wobei die Haupttodesursache die thorakale Aortendissektion war [50].

Zu den erworbenen Gründen für die Entstehung eines Aortenaneurysmas gehören die Mediadegeneration, auch zystische Medianekrose (Gsell-Erdheim) genannt, sowie infektiöse Geschehen. Laut Isselbacher et al. ist dies vor allem für das BAA zutreffend, wohingegen bei den TAA eine genetische Komponente wesentlich

stärker im Vordergrund steht. Die Degeneration der Media wird als häufigste Ursache des BAA angesehen. Histopathologisch sieht man einen Verlust von elastischen Fasern, von glatten Gefäßmuskelzellen sowie Proteoglykanen in der Media der Aorta. Dieser Prozess kann laut Goldfinger et al. eine Adaptation auf eine vermehrte Belastung der Aortenwand sein [31]. Nach dem Gesetz von Laplace für zylindrische Organe lässt sich dies genauer mit der Formel $K=P*r/d$ erklären. Die Wandspannung (K) ist gleich dem Produkt von transmuraalem Druck (P) und Radius (r) dividiert durch die Wanddicke (d). Nimmt also der Druck auf die Aorta zu, steigt auch die Wandspannung an [31,65]. Koullias et al. untersuchten dies und stellten eine erhöhte Wandspannung von 157,8 kPa in Aorten mit Aneurysmata im Vergleich zu 92,5 kPa für Aorten mit normalem Durchmesser fest. Die Erweiterung der Aorta führt folgerichtig zur Abnahme der Dehnbarkeit und damit zu einer erhöhten Rupturgefahr. Es zeigten sich eine Dehnbarkeit von $3,02 \text{ mmHg}^{-1}$ für kleine Aorten im Vergleich zu $1,45 \text{ mmHg}^{-1}$ für Aorten mit einem Durchmesser $>5 \text{ cm}$ ($p<0,05$). Bei einem systolischen Blutdruck von 200 mmHg ergab sich für eine Aorta mit 6 cm Durchmesser eine Spitzenbelastung von 857 kPa [45]. Hoher Blutdruck belastet demnach die Aortenwand und kann vermehrt zu Komplikationen wie einer Aortenruptur oder -dissektion führen. Auch plötzliche Druckerhöhungen in der Aorta, zum Beispiel bei einem Dezelerationstrauma oder bei sportlicher Betätigung wie Gewichtheben, gehen mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen einher.

Das Rauchen erhöht, neben seiner Rolle als Risikofaktor für Atherosklerose und Hypertension, auch über eine Beeinflussung des TGF- β Signalwegs das Risiko eines Aortenaneurysmas sowie dessen Komplikationen. TGF- β moduliert die Aktivität der Metalloproteinase-2 und -9, welche wiederum für eine Lyse von elastischen Fasern sowie einen Untergang von Extrazellulärmatrix verantwortlich sind. Dies führt zu einem Umbau der Media mit einer ungerichteten Anordnung von glatten Muskelzellen [31].

Entzündungen der Aorta oder der Aortenwurzel können ebenfalls Aneurysmata auslösen. Diese beschädigen Kollagen und elastische Fasern in der Aortenwand oder den Vasa vasorum und führen so zu ihrer Schwächung. Ursachen für eine Aortitis können sowohl infektiöse als auch nicht-infektiöse Prozesse wie zum Beispiel Autoimmunerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis, Kawasaki-Syndrom, Riesenzellarteriitis oder auch Morbus-Behçet sein. Zu den infektiösen Ursachen

gehört unter anderem die Infektion mit *Treponema pallidum*, welche aber durch die effektiven Behandlungsmöglichkeiten in der heutigen Zeit nur noch selten zu einem Aneurysma führt [65].

Neben der Aortendissektion zählen auch das intramurale Hämatom (IMH) und das penetrierende atherosklerotische Ulcus (PAU) zu den akuten Aortensyndromen (siehe Abb. 8). Beim IMH rupturieren Vasa vasorum der Aortenmedia bei, im Unterschied zur Dissektion, erhaltener Intima. Das IMH kann weite Teile der Aorta befallen und im weiteren Verlauf in ein Aneurysma oder eine Dissektion übergehen. Das PAU beschreibt eine ulcusartige Läsion, welche durch die Membrana elastica interna in die Tunica media penetriert. Auslöser hierfür sind meistens ein atherosklerotischer Plaque oder Entzündungsprozesse in der Gefäßwand. Diese kann im weiteren Verlauf fortschreiten bis zur Maximalkomplikation einer Aortenruptur.

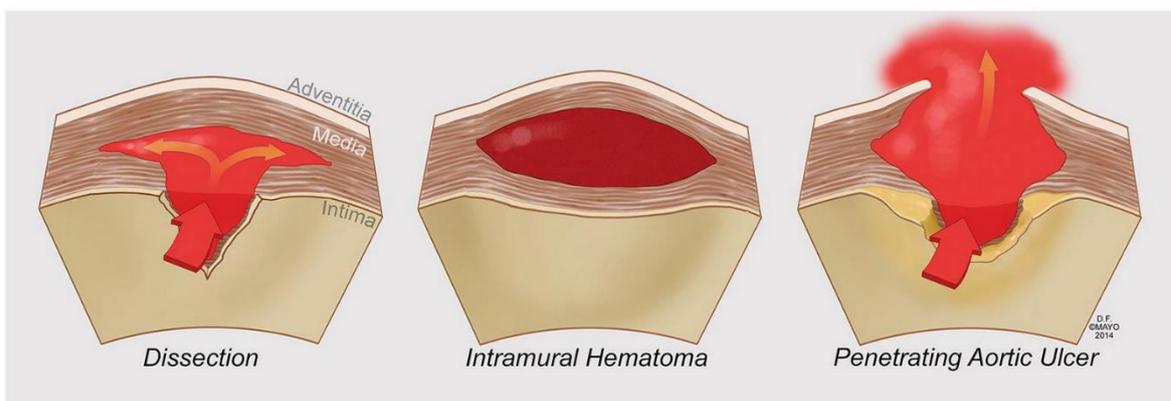


Abb. 8: Formen des akuten Aortensyndroms

Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Mayo Foundation for Medical Education and Research. Alle Rechte vorbehalten. [56]

1.2.2 Pathologien der Aortenklappe

Man unterscheidet eine Aortenklappenregurgitation bzw. Aortenklappeninsuffizienz (AI) von einer Aortenklappenstenose (AS). Beide Pathologien können auch als kombiniertes Vitium in verschieden starker Ausprägung auftreten.

Aortenklappeninsuffizienz (AI)

Eine Insuffizienz der Aortenklappe bedeutet einen nicht adäquaten Verschluss in der Füllungsphase des Ventrikels mit einem Rückstrom, einer sogenannten Regurgitation, von Blut aus der Aorta. Die Aortenklappe ist nicht in der Lage, adäquat zu schließen und somit undicht. Ursächlich hierfür sind primäre Klappenerkrankungen oder sekundäre Faktoren. Zu den primären Klappenerkrankungen gehören rheumatische Erkrankungen, Endokarditiden und andere infektiologische Erkrankungen, degenerative Prozesse und Schäden durch Traumata. Auch angeborene Erkrankungen wie beispielsweise die bicuspide Aortenklappe zählen hierzu. Sekundäre Auslöser der Insuffizienz sind unter anderem die oben beschriebene Aortendissektion sowie eine Aortenwurzelektasie (siehe Abb. 9). Carpentier klassifizierte die Aortenklappenregurgitation in drei Typen nach folgendem Schema [11]:

Typ	Segelbewegung	Ursache der Regurgitation
Typ 1	Normale Segelbewegung	Anuläre Dilatation, Segelperforation, Vegetation
Typ 2	Segelprolaps	Rupturierte/elongierte Chordae, Kommissurenablösung
Typ 3	Restriktive Segelbewegung	Kalzifikationen, Segelverdickung, Kommissurenverschluss

Tabelle 1: Klassifikation der Aortenklappenregurgitation nach Carpentier.

Die AI führt, bedingt durch die Volumenbelastung, zu einer exzentrischen Hypertrophie, einer Erweiterung des linken Ventrikels. Eine größere Vordehnung der Muskulatur erzeugt zunächst über den Frank-Starling-Mechanismus einen vermehrten Auswurf. Das Herz schafft es also, durch das Wachstum der Kardiomyozyten, die Volumenbelastung zu Beginn ausreichend zu kompensieren. Ab einem gewissen Grad erschöpft sich jedoch die Kapazität des Herzens und es kommt zu einem irreversiblen Schaden der Herzmuskulatur und einer progredienten Herzinsuffizienz [4].

Die Patienten bleiben in der Regel zunächst für längere Zeit, teilweise Jahre, symptomlos. Erste Symptome sind entsprechend den Symptomen einer Herzinsuffizienz Atemnot bei Belastung oder Palpitationen.

Je nach Ursache der AI unterscheiden sich die Therapieformen. Die Indikationen zur Operation sind in der Leitlinie der ESC und European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) definiert. Eine operative Versorgung der AI wird bei symptomatischen Patienten generell empfohlen. Bei asymptomatischen Patienten besteht laut Leitlinie eine Interventionsindikation ab einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von $<50\%$ in Ruhe oder einem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser von $>50\text{ mm}$ / $25\text{ mm}/\text{m}^2$ Klappenöffnungsfläche (KÖF). Ebenfalls wird eine Intervention empfohlen, wenn eine Bypass-Operation am Herzen oder die Versorgung einer anderen Klappe geplant ist [83]. Der Schweregrad einer AI kann u.a. echokardiographisch mit dem CW-Doppler anhand des Jets (Rückstrom) bestimmt werden.

Aortenklappenstenose (AS)

Eine AS liegt bei 2-7% aller Patienten über 65 Jahren vor. Hauptursache der Erkrankung ist die Kalzifizierung der Klappe. Der Prozess hat pathophysiologisch Parallelen mit der koronaren Herzerkrankung durch Prozesse wie Fettanreicherungen und Entzündungen. Die Folge ist eine Verengung der Klappe und eine verminderte Klappenöffnungsfläche. Zweithäufigste Ursache ist die bicuspide Aortenklappe. Durch die veränderte Konfiguration der Klappe ist sie zusätzlichem hämodynamischem Stress ausgesetzt, verdickt und wird unbeweglicher. Auch eine rheumatoide Entzündung der Aortenklappe kann eine Stenose zur Folge haben [59].

Der erhöhte Klappenwiderstand (erhöhter transvalvulärer Druckgradient) führt längerfristig zu einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels, die u.a. mit einem erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch und einer myokardialen Ischämie mit linksventrikulärer Funktionseinschränkung verbunden sein kann. Als bildgebende Diagnostik steht auch hier z.B. die Doppler-Echokardiographie zur Verfügung. Ab einer Klappenöffnungsfläche von $<1\text{ cm}^2$ und einem mittleren transvalvulären Gradienten von $>40\text{ mmHg}$ spricht man von einer schweren AS.

Die häufigsten Operationsindikationen zum Klappenersatz sind eine schwere und symptomatische AS und eine asymptomatische, schwere AS mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $<50\%$ [83].

1.3. Therapie der Aortenklappen- und Aortenwurzelerkrankung

Als therapeutische Optionen stehen je nach Ursache der Erkrankung ein konservativer Ansatz, der operative Klappen- und Aortenersatz, die klappenerhaltende Operation oder eine Klappenrekonstruktion zur Verfügung.

1.3.1 Konservative Therapie

Eine medikamentöse Therapie sollte bei asymptomatischen Patienten im niedrigen klinischen Stadium oder bei Vorliegen von Kontraindikationen für eine Operation bzw. Intervention nach Diagnosestellung eingeleitet werden. Die Therapie orientiert sich an der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz. Im Falle einer AI ist eine Nachlastsenkung anzustreben, um das Regurgitationsvolumen zu senken und die Ejektionsfraktion zu erhöhen. Bei einer AS sollte auf eine adäquate Blutdruckeinstellung und Normofrequenz geachtet werden sowie eine leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie erfolgen [83]. In jedem Fall muss aber die Indikation zu einem operativen bzw. interventionellen Eingriff sorgfältig geprüft werden, da beide Krankheitsbilder medikamentös nicht heilbar sind.

1.3.2 Aortenklappenersatz

Ein Aortenklappenersatz kann sowohl mit einer mechanischen als auch mit einer biologischen Herzklappe erfolgen. In Deutschland sind im Jahr 2020 8.186 isolierte Aortenklappenoperationen durchgeführt worden. Davon entfielen 7.194 auf den Klappenersatz mittels Xenograft (biologischer Klappenersatz durch Aortenklappe vom Schwein oder aus bovinem Perikard), 830 auf den Ersatz mit einer mechanischen Herzklappe, 25 auf Homografts und in 137 Fällen konnte eine reine Klappenrekonstruktion durchgeführt werden. Zusätzlich wurden 1.709 Operationen als Kombinationsoperationen an mehr als einer Herzklappe unter Beteiligung der Aortenklappe durchgeführt [7].

In den letzten Jahren hat es eine zunehmende Entwicklung weg von der Implantation mechanischer Herzklappen hin zu den biologischen Herzklappen gegeben. Als Hauptursache gilt die fehlende Indikation für eine lebenslange Antikoagulation bei biologischen Klappenprothesen. Hierdurch ergibt sich ein geringeres Risiko für Blutungen und Schlaganfälle. Chiang et al. kommen bei einer Patientengruppe im Alter von 50-69 Jahren auf ein Schlaganfallrisiko in den 15 Jahren nach der Operation von 7,7% bei den Bioprothesen gegenüber 8,6% für die

mechanischen Herzklappen. Das Risiko einer größeren Blutung ist mit 6,6% gegenüber 13% noch deutlicher verringert. Dem gegenüber steht eine nach 15 Jahren erhöhte Re-Operationsrate mit 12,1% (biologische Klappe) im Vergleich zu 6,9% (mechanische Klappe), da biologische Klappenprothesen degenerativen Prozessen unterliegen, während mechanische Klappenprothesen aus extrem belastbarem Material gefertigt werden [13]. Die Haltbarkeit der biologischen Klappen liegt zwischen 8 und 20 Jahren und variiert stark je nach Studie und verwendetem Klappenmodell. Mechanische Herzklappen haben eine Haltbarkeit von mindestens 25 Jahren [12,63]. Mittlerweile kann durch die Verfügbarkeit von Transkatheter-Valve-in-Valve-Interventionen eine zweite biologische Klappenprothese minimalinvasiv in die bereits vorhandene biologische Klappenprothese bei einer strukturellen Klappendegeneration implantiert werden und so eine offene Re-Operation vermieden werden. Bei mechanischen Klappenprothesen ist eine solche Valve-in-Valve-Prozedur nicht möglich.

1.3.3 Klappenerhaltende Operationen

Die klappenerhaltende Operation, auch Valve-Sparing Aortic Root Replacement (VSARR) genannt, wurde entwickelt, um bei Patienten mit anuloaortaler Ektasie die häufig noch intakten Klappensegel zu erhalten. Abb. 9 verdeutlicht den Mechanismus, mit dem es durch das Auseinanderweichen der Kommissuren zu einer zentralen Aortenklappeninsuffizienz kommt [51]. Kein Aortenklappenersatz kommt bisher an die Qualität der nativen humanen Klappe heran, sodass der Klappenerhalt, wann immer möglich, angestrebt werden soll.

Dabei ist das wichtigste Ziel, die komplexe Anatomie der Aortenwurzel mit ihren unterschiedlichen Bestandteilen möglichst adäquat wiederherzustellen. Nur so kann ein gutes Kurz- und Langzeitergebnis mit möglichst langer Haltbarkeit der Klappe erreicht werden. Die zwei hauptsächlich genutzten Methoden der VSARR sind dabei die Reimplantationstechnik nach David sowie die Remodelingtechnik nach Yacoub. Die Operationsmethoden haben den vorherigen Standard bei dieser Aortenklappenpathologie, die Implantation einer Prothese mit integrierter mechanischer oder biologischer Klappenprothese, in erfahrenen Zentren weitgehend ersetzt. Größter Vorteil dabei ist der mögliche Verzicht auf eine

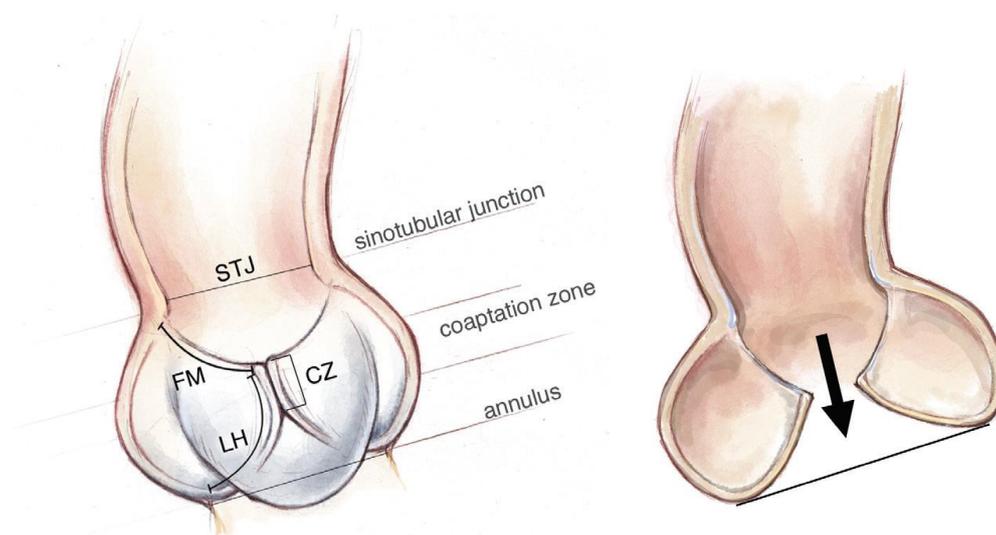


Abb. 9: Links: Normale anatomische Situation einer Aortenwurzel im Querschnitt. An der „coaptation zone“ berühren sich die Segel und verschließen die Klappe [51].

Rechts: Durch den dilatierten Anulus weichen die Segel auseinander und die Klappe wird insuffizient. FM = free margin, LH = leaflet height

Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von © Beth Croce

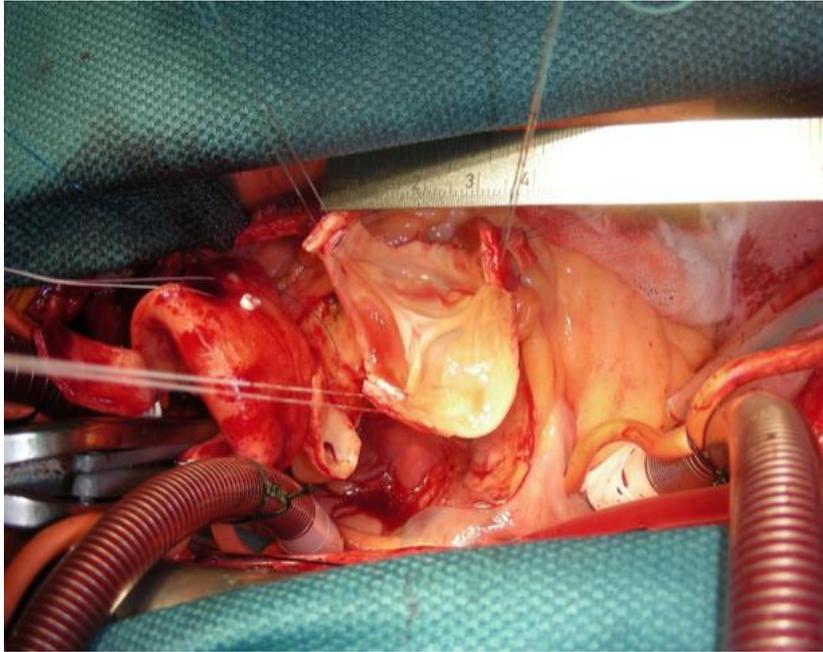


Abb. 10: Ausmessen der Anulusgröße mittels Zentimetermaß. Die Sinus sind bereits u-förmig eingeschnitten und an den Kommissuren Haltenähte vorgelegt. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt, herzchirurgisches Forschungslabor, Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie, UKSH Lübeck

lebenslange Antikoagulation und ein nahezu physiologisches Öffnungs- und Schließverhalten der Aortenklappe [43].

Die guten postoperativen hämodynamischen Ergebnisse, wie z.B. das Flussprofil und der Druckgradient über der Aortenklappe, konnten durch Oechtering et al. und unsere Arbeitsgruppe in einer 4D-MRT Flussanalyse gezeigt werden [57].

Reimplantationstechnik nach David

Die Technik wurde von Tirone David und Christopher Feindel im Jahre 1992 erstmals beschrieben [20]. Es folgten zahlreiche Publikationen mit Modifikationen und Abwandlungen [9], [19].

Nach der Eröffnung des Thorax durch eine Sternotomie und den Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine wird die Aorta ca. einen Zentimeter distal des sinotubulären Überganges abgetrennt und die drei Kommissuren mit drei Haltenähten markiert.

Nun werden die Klappensegel auf ihre Qualität überprüft und ggf. rekonstruiert. Die drei Sinus valsalvae werden nun bis auf eine Resthöhe von ca. fünf Millimetern des Aortengewebes bogenförmig ausgeschnitten. Die Koronararterien werden

abgesetzt und mit einem sogenannten Button, einem ringförmigen Rand aus Aortengewebe um das Ostium, zur späteren Reimplantation in die Aortenprothese belassen.

Die Anulusgröße wird mit Hilfe eines Hegar Stiftes und/oder eines Zentimetermaßes ausgemessen (siehe Abb. 10) und anschließend eine zwei bis vier Millimeter größere Gefäßprothese, entweder mit oder ohne vorgefertigte Sinus valsalvae, ausgewählt. Das größere Maß ist nötig, da die Gefäßprothese außerhalb des Anulus sitzt und das Klappenmaterial integriert. Die proximale Anastomose der Prothese wird in zwei Naht-Schritten durchgeführt. In einem ersten Schritt wird mit 10-12 Nähten auf Höhe des chirurgischen Anulus zirkulär genäht. Die doppelt filzarmierten Nähte werden unterhalb der Klappenebene vom Lumen her durch das Gewebe nach außen gestochen (siehe Abb. 11). Die Nähte werden dann jeweils an den korrespondierenden Stellen von innen durch die Gefäßprothese nach außen gestochen und, nachdem die Prothese über die Fäden nach distal geführt wurde, dort verknotet (siehe Abb. 12). Anschließend werden die Kommissuren mit je einer U-Naht an der Prothese befestigt. Für den richtigen Sitz der Prothese wird die Höhe der Kommissurenaufhängungen optisch so abgeglichen, dass ein suffizienter

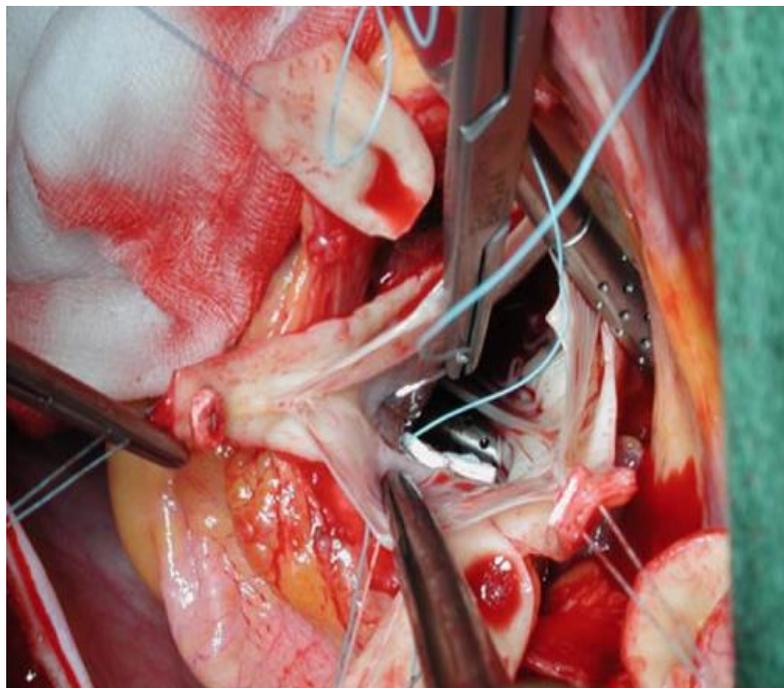


Abb. 11: Vorlegen der Anastomosennähte von subvalvulär

Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt, herzchirurgisches Forschungslabor, Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie, UKSH Lübeck

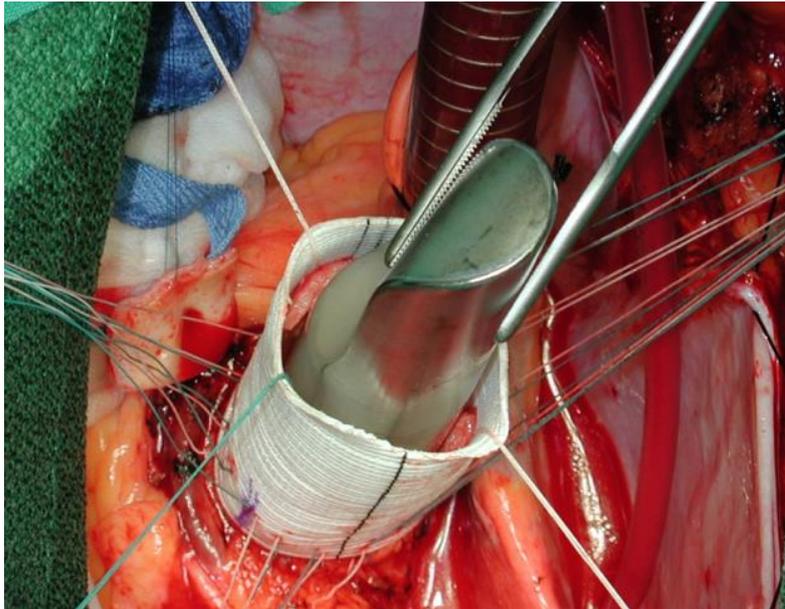


Abb. 12: Die Prothese wurde an den Nähten heruntergeführt und wird nun eingeknotet. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt, herzchirurgisches Forschungslabor, Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie, UKSH Lübeck

Klappenschluss möglich erscheint. Dies ist ein entscheidender Schritt, um ein Verziehen der Aortenklappe und eine spätere AI zu vermeiden. Dies lässt sich bereits intraoperativ zunächst durch das Füllen der Aortenwurzel mit z.B. Kardioplegielösung und in der Endphase der Operation bei bereits schlagendem Herzen durch eine Transösophageale Echokardiographie (TEE) überprüfen.

Im zweiten Schritt erfolgt die zweite Anastomosennaht fortlaufend im Verlauf des anatomischen Anulus. Sie wird von außen durch die Prothese gestochen, anschließend zurück durch die Aortenwand und durch die Prothese wieder nach außen. Sie sollte am Nadir der Sinus beginnen und in Richtung der Kommissuren genäht werden.

Zum Abschluss werden die Koronarbuttons in die Prothese reimplantiert und die Prothese distal ebenfalls mit einer fortlaufenden Naht an die Aorta anastomosiert.

Remodelingtechnik nach Yacoub

Bereits im Jahr 1983 entwickelte Sir Maghdi Yacoub die Remodelingtechnik der Aortenwurzel bei Patienten mit einem Aortenaneurysma. Im Unterschied zur David-Operation wird die Gefäßprothese so zugeschnitten, dass sich drei zungenförmige Ausläufer an die U-förmigen Einschnitte zwischen den Kommissuren

anastomosieren lassen. Auch bei dieser Operationsmethode werden die Koronararterien mit einem Button aus der Aorta herausgelöst und in die Prothese reimplantiert.

In der Originalarbeit blieb der Anulus unverstärkt, in der Folgezeit wurden jedoch unterschiedliche Methoden entwickelt, um den Anulus zu stabilisieren und die in der Literatur beschriebenen Anulusdilatationen mit AI im Verlauf zu verhindern [2].

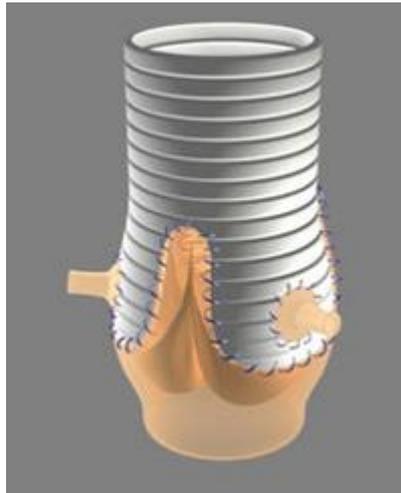


Abb. 13: Die zungenförmigen Ausläufer der Prothese werden an die u-förmig eingeschnittenen Bereiche anastomosiert [2]

Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von © Elsevier

1.4 Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI), englisch *transcatheter aortic valve replacement (TAVR)*, ist eine Methode zur Behandlung der Aortenklappenstenose bei Risikopatienten für eine Operation am offenen Herzen [2].

Die erste TAVI wurde im Jahr 2002 von Cribrier und seinen Mitarbeitern bei einem 57-jährigen Patienten im kardiogenen Schock bei schwerer Aortenklappenstenose durchgeführt. Der Patient konnte zunächst gerettet werden, verstarb jedoch 17 Wochen nach Implantation an nichtkardiologischen Komplikationen. Der Grundstein für einen imposanten Aufstieg dieser Technik war dennoch gelegt [16]. In Deutschland wurde die erste TAVI im Jahr 2006 durchgeführt und die Fallzahlen steigen seitdem stetig an [37]. Im Jahr 2017 sind erstmals mehr Aortenklappen über das Katheterverfahren implantiert worden als offen-chirurgisch; in 2020 sind in Deutschland 15.701 TAVI durchgeführt worden (siehe Abb. 14) [7].

Vom Patientenkollektiv waren rund 60% zum Zeitpunkt des Eingriffs zwischen 80 und 89 Jahre alt, rund 30% zwischen 70 und 79 Jahre. Bei den konventionell-chirurgischen Eingriffen an der Aortenklappe war die Altersverteilung anders: 38,3% zwischen 70 und 79 Jahren, 32,2% zwischen 60 und 69 Jahren und 23% noch

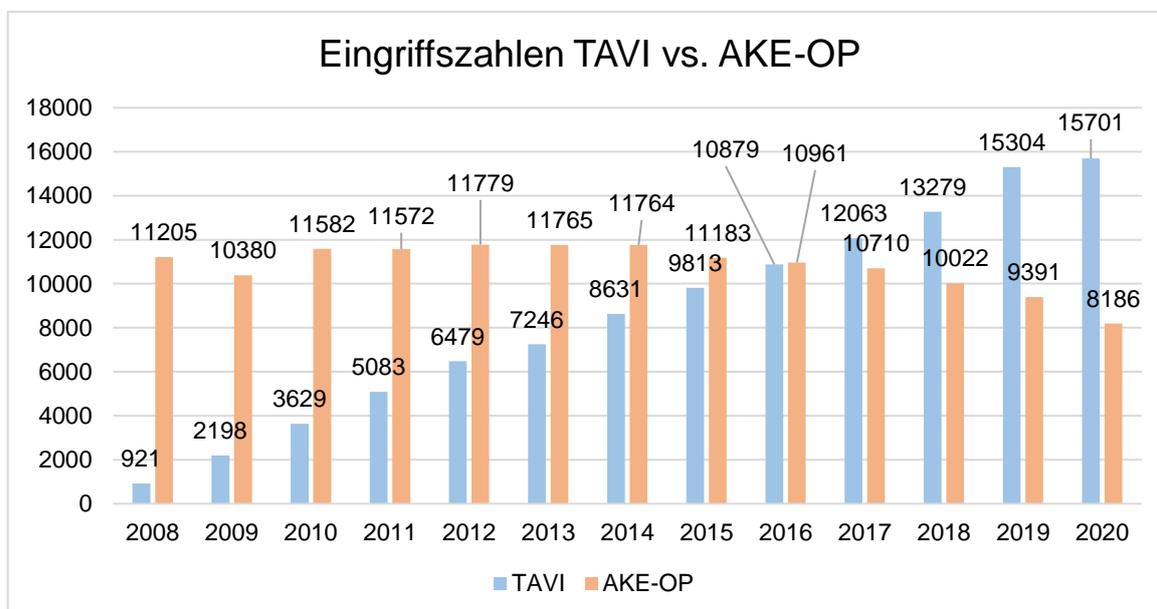


Abb. 14: Eingriffszahlentwicklung seit 2008 für Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) und offenchirurgischen Aortenklappenersatz (AKE-OP). Modifiziert nach Literaturstelle [7].

jünger [37]. Initial wurde der große Vorteil bei Patienten gesehen, die aufgrund ihrer Komorbiditäten als nicht operabel eingestuft wurden. Die PARTNER 1B Studie von Leon et al., veröffentlicht im Jahr 2010, war eine der frühen, großen industriegestützten Studien, die die Nicht-Unterlegenheit des TAVI-Verfahrens bei inoperablen Patienten gegenüber einer medikamentösen Therapie darlegten. In dieser Studie wurden 358 Patienten mit AS, welche als inoperabel eingestuft wurden, in einen TAVI-Arm und einen Standardtherapie-Arm randomisiert. Die Ein-Jahres-Sterblichkeit lag im TAVI-Arm bei 30,7% im Vergleich zu 50,7% im Standardtherapie-Arm ($p < 0,001$) [49]. Die Indikationsstellung wurde in den Folgejahren auch auf Patienten mit einem geringeren Operationsrisiko ausgeweitet. Für die TAVI gibt es eine Vielzahl an unterschiedlichen Zugangswegen (siehe Abb. 15). Der am häufigsten genutzte ist der retrograde, endovaskuläre Zugang über eine Arteria femoralis communis. In 8,6% der Fälle wurde in 2020 der anterograde Zugangsweg über die Herzspitze (transapikal) gewählt. Weitere mögliche Zugangswege sind u.a. transaortal, transcarotid oder transsubclavian [8].

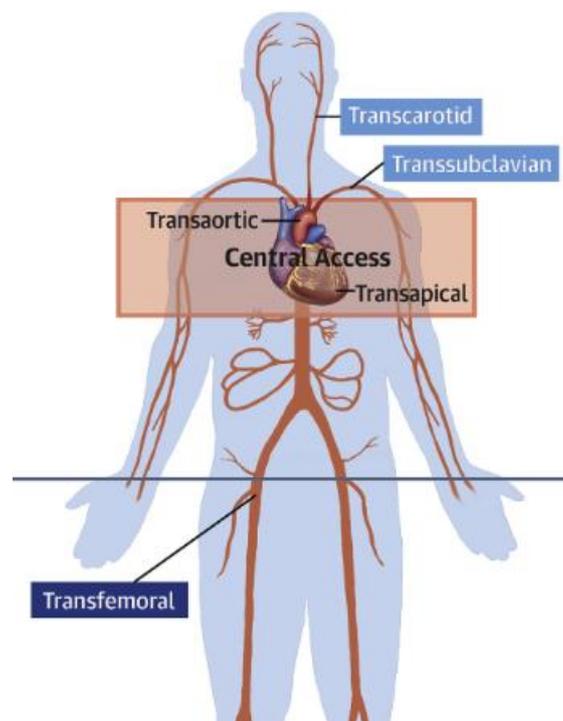


Abb. 15: Auswahl möglicher Zugangswege der TAVI [8].

Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von „© 2019 by the American College of Cardiology Foundation. Published by Elsevier“

Ein Unterschied zum chirurgischen Klappenersatz ist, dass die verkalkten Klappensegel der nativen Klappe nicht reseziert, sondern durch die neue Klappe an die Aortenwand und in den Anulus gedrückt werden und im Patienten verbleiben. Je nach Klappenmodell werden die TAVI-Prothesen nach Positionierung in zusammengefaltetem „gecrimpten“ Zustand entweder durch einen Ballon (ballonexpandierend), während einer kurzen Phase des tachykarden Herzstillstandes (ca. 180 Schläge/min), in den Aortenannulus gepresst oder sie entfalten sich selbst nach dem Rückzug der schützenden Katheterhülse (selbst-expandierende Klappen, in der Regel keine Schrittmacherstimulation notwendig). In erfahrenen Händen liegt die Eingriffszeit heute bei unter einer Stunde [24].

Zu den möglichen Komplikationen der Intervention gehören unter anderem Klappeninsuffizienzen bzw. paravalvuläre Leckagen, Schlaganfälle, Blockbilder und die postinterventionelle Notwendigkeit eines Herzschrittmachers, Blutungen am ehesten durch Gefäßverletzungen oder Klappendislokationen. Winter et al. stellten in einer Meta-Analyse Daten zu Komplikationen in Bezug auf unterschiedliche Klappenprothesen und -generationen dar. Zu den Erstgenerationsklappen gehörten die Modelle Sapien™, JenaValve™, Direct flow Medical™ und CoreValve™. Weiterentwicklungen fanden und finden in schnellem Tempo statt. Die peri-interventionelle Mortalität sank in einer Metanalyse über die Folgegenerationsklappen von Winter et al. von $5,41 \pm 4,35\%$ auf $1,47 \pm 1,73\%$. Periinterventionelle Schlaganfälle reduzierten sich signifikant mit der Weiterentwicklung von $2,73 \pm 2,49\%$ auf $2,09 \pm 2,93\%$. Die Rate an akuten Herzinfarkten sank von $1,39 \pm 2,22\%$ auf $0,45 \pm 0,97\%$. Die Schrittmachernotwendigkeit blieb mit 16,99% nahezu identisch zur ersten Generation (17,12%). Die Koronarobstruktion durch die verdrängten nativen Segel stellt eine seltene, jedoch gefährliche Komplikation der TAVI dar [86]. Ribeiro et al. fanden in einer multizentrischen Studie bei 0,66% der Eingriffe eine akute Koronarostienverlegung [60], welches bei der steigenden Fallzahl eine nicht unerhebliche Patientenzahl darstellt.

Gründe für die niedrigeren Komplikationsraten sind neben dem besseren Sicherheitsprofil der Klappen und der Implantationsbestecke sowie einer zunehmenden Erfahrung der Operateure auch in dem veränderten Patientenkontext, welches weiter in die low-risk Gruppe ausgeweitet wird, zu sehen.

1.5 Zielsetzung

Für Menschen mit einer Aortenwurzeldilatation oder einem Aortenaneurysma sind, unter anderem durch das von David und Feindel entwickelte Verfahren zum klappenerhaltenden Aortenwurzeleratz, die Behandlungsmöglichkeiten sowie die Lebenserwartung erheblich gestiegen. Die bisher verfügbaren Mittel- und Langzeitergebnisse belegen, dass es sich bei dieser in Reimplantationstechnik durchgeführten David-OP um ein sichereres Verfahren handelt, welches eine hohe Lebensqualität für die Betroffenen sichert [69]. Durch die guten Ergebnisse wurden die Indikationen nach und nach ausgedehnt. So wird diese Technik bei Patienten mit bicuspiden Aortenklappen über Patienten mit Marfan-Syndrom bis hin zu Notfalloperationen bei akuten Aortendissektionen eingesetzt. Kallenbach et al. beschreiben als den größten Nachteil der Operation die Unsicherheit bezüglich der dauerhaften Haltbarkeit der Klappe und das damit verbundene Reoperationsrisiko, insbesondere durch die immer weiter gefassten Indikationen [43].

Neben der weiteren Verbesserung der Primärbehandlung sollte daher die effektive und schonende Weiterbehandlung der Patienten im Falle eines Klappenversagens, gleich welcher Ursache, nach klappenerhaltendem Aortenwurzeleratz angestrebt werden. Bis heute steht als letzte Möglichkeit in der Regel nur die Reoperation zur Verfügung. Diese stellt aber nicht immer eine reelle Option dar, ist zudem risikobehaftet und für den Patienten sehr belastend.

Die zentrale Frage dieser Dissertation beschäftigt sich damit, ob das TAVI-Verfahren bei Patienten, die sich einer Valve-Sparing Aortic Root Replacement-Operation (VSARR) durch die Reimplantationstechnik nach David unterzogen haben, eine mögliche Behandlungsoption für die meist insuffiziente Aortenklappe darstellt und so eine Reoperation verhindern kann. Unter anderem durch die vor gut 25 Jahren eingeführte Reimplantationstechnik (David-OP) mit gutem Langzeitüberleben ist zu erwarten, dass das Patientenkollektiv, das ggf. für solch eine Intervention in Frage kommt, stetig zunehmen wird. Infolgedessen werden altersabhängige und klappenassoziierte Erkrankungen einen größeren Anteil ausmachen und somit auch für dieses Kollektiv bedeutender werden [33].

Zur Beurteilung dieser Fragestellung wurden unterschiedliche Faktoren und Konstellationen berücksichtigt:

Ist eine Verankerung der Transkatheterklappenprothese überhaupt möglich?

Hierzu ist das Erreichen einer optimalen Position und sichere Verankerung der Klappe in der Aortenwurzel notwendig. Zusätzlich mussten praktische Voraussetzungen für die Messungen erarbeitet werden.

Gibt es einen relevanten Einfluss auf den Blutfluss in den Koronararterien?

Hat die Wahl der Gefäßprothese einen Einfluss?

Um mögliche Vor- und Nachteile an unterschiedlichen Gefäßprothesentypen und Klappenmodellen festzustellen, wurden diese variiert.

2. Material und Methoden

In dieser Arbeit werden die Druckwerte in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) angegeben. Dies erzeugt eine bessere Vergleichbarkeit der gemessenen Werte mit den physiologischen Druckverhältnissen im menschlichen Körper. 1 mmHg entspricht einem Druck von 133 Pascal ($=133 \text{ kg} \times \text{m}^{-1} \times \text{s}^{-2}$). Längen und Volumina werden nach dem metrischen System in Millimeter (mm), Volumina in Milliliter (ml) und die Temperaturen in Grad Celsius ($^{\circ}\text{C}$) angegeben.

2.1 Verwendete Herzen

Für die Versuche wurden die Herzen von Hausschweinen genutzt (siehe Abb. 16), die unmittelbar nach der Schlachtung und Verarbeitung von einem lokalen Schlachthof zur wissenschaftlichen Forschung zur Verfügung gestellt wurden. Die Tiere wurden im Alter von ca. 130 Tagen geschlachtet und wogen zu dem Zeitpunkt etwa 100 kg. Nach der Untersuchung auf Abnormalitäten und Beschädigungen des Herzens wurde die Aortenwurzel samt Klappe freipräpariert. Die Verwendung von Schweineherzen bietet viele Vorteile, da sie in Größe, Gewicht und Physiologie dem menschlichen Herzen nahekommen. Schweine verfügen über einen, dem Menschen ähnlichen, mittleren arteriellen Druck von $104 \pm 4 \text{ mmHg}$ sowie eine

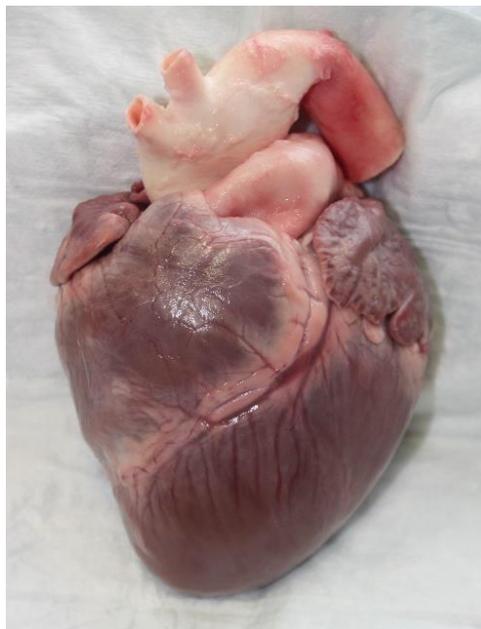


Abb. 16 Schweineherz. Oben ist die Aorta mit zwei Abgängen zu sehen. Sie überkreuzt den Truncus pulmonalis. Foto: Philipp Spiegel. Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt

leicht erhöhte mittlere Pulsfrequenz von 114 ± 6 Schlägen pro Minute [78]. Einen Unterschied zur menschlichen Anatomie stellt der klappentragende muskuläre Saum der Aortenwurzel dar. Beim Schwein werden ca. 2/3 des Anulus durch diesen gebildet, beim menschlichen Herzen stellt hingegen der membranöse Teil des Ventrikelseptums den größten Anteil [17].

2.2 Aortenprothesen

Die klappenerhaltende Operation nach David wurde mit zwei unterschiedlich konstruierten Prothesen mit einem Durchmesser von 28 mm durchgeführt. Nach einer Untersuchung von Svensson et al. sind die meistgenutzten Prothesengrößen für Frauen 26-28 mm sowie für Männer 28-30 mm [76]. Die in der Operation beim Menschen reimplantierten Koronararterien wurden in unserem Modell durch Gefäßprothesen aus Dacron® der Firma B. Braun (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) sowie der Firma JOTEC GmbH im Modell FlowLine Bipore® (ePTFE Vascular Graft/Heparin coated, JOTEC GmbH, Hechingen, Deutschland) mit einem Durchmesser von 6 mm ersetzt und auf Höhe der nativen Anatomie (links 11 mm, rechts 12 mm) eingenäht. Diese beiden Gefäßprothesen besitzen nahezu identische Eigenschaften.

2.2.1 Uni-Graft™ W SINUS Prothese

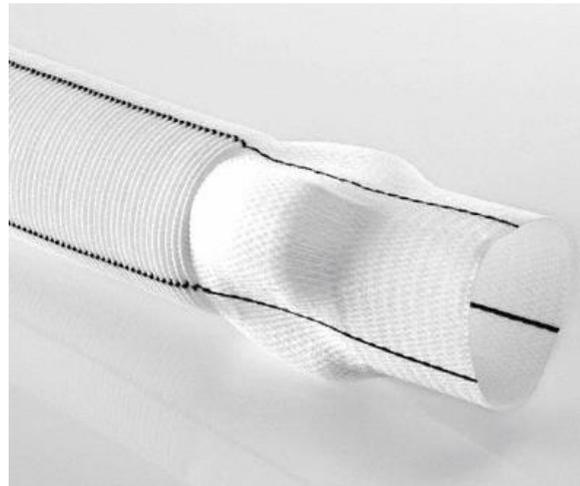


Abb. 17: Uni-Graft™ W SINUS

Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der B. Braun Austria GmbH

Die Uni-Graft™ W Sinus Prothese (B. Braun, Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) bildet die Aortensinus durch drei Ausbuchtungen nach und wurde durch unsere Arbeitsgruppe und Professor Hans-Hinrich Sievers in Zusammenarbeit mit der Firma Braun entwickelt, die auch Patenthalter dieser Prothese ist (siehe Abb. 17). Sollte ein Ersatz der Aorta ascendens geplant sein, bietet die Prothese einen ausreichend langen, geraden Abschnitt oberhalb der Sinus. Die Prothese besteht aus Polyester und hat auf der Außenseite eine

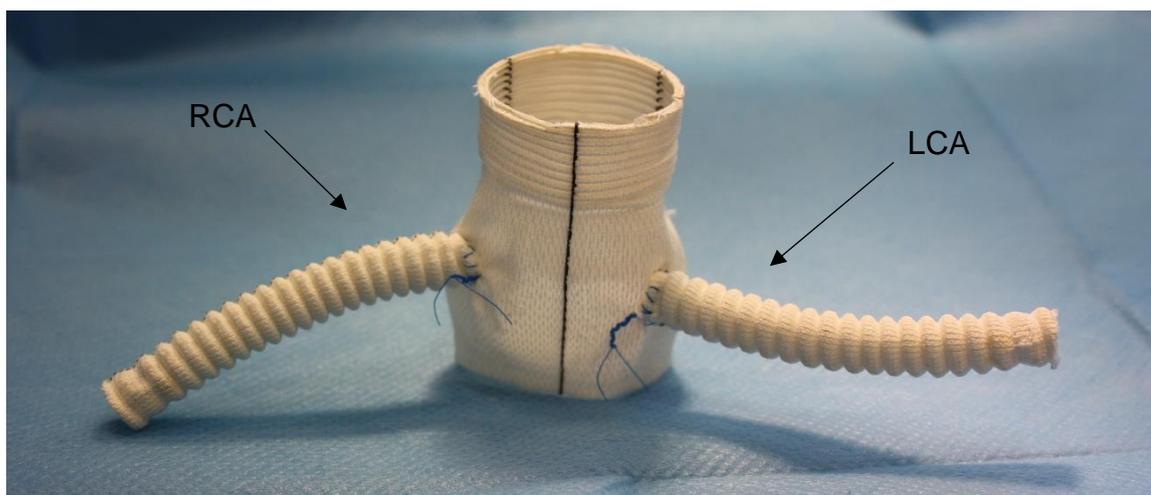


Abb. 18: Verwendete Uni-Graft™ W SINUS, Braun Prothese mit angenähten Koronararterien aus Dacron™. Man erkennt die höher eingenähte RCA im Vergleich zur LCA.

Foto: Philipp Spiegel. Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt

Velourschicht zur Unterstützung der Einheilung. Die Innenseite ist glatt ohne weitere Schicht. Auf Abb. 18 sieht man die verwendeten 6 mm Prothesen für die Koronararterien aus Dacron™-Material.

2.2.2 Uni-Graft® W Prothese

Die rohrförmige, gerade Aortenprothese Uni-Graft® W (B. Braun, Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) (siehe Abb. 19) besteht aus dem Kunststoff Polyethylenterephthalat und ist vielseitig und an vielen Stellen im Körper in unterschiedlichen Größen einsetzbar. Teurere Modelle sind durch Beschichtungen primär blutdicht. Wie bei o.g. Sinusprothese unterstützen Markierungen auf der Prothese die korrekte Positionierung. Abb. 19 zeigt die gerade Prothese mit angebrachten Gefäßprothesen für die Coronararterien aus FlowLine Bipore™.

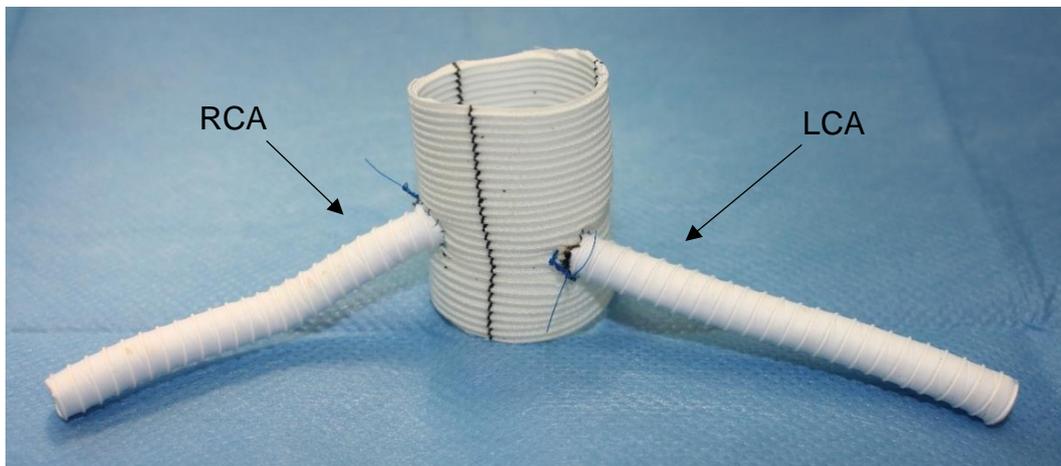


Abb. 19: Verwendete gerade Prothese aus Dacron™ mit angenähten Koronarien aus Gefäßprothesen FlowLine Bipore™. Man erkennt die höher eingenähte RCA im Vergleich zur LCA.

Foto: Philipp Spiegel. Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt

2.3 Präparation und Reimplantation der Prothese

Zu Beginn wurde die Aorta ascendens freigelegt und vom umliegenden Fett- und Bindegewebe befreit. Anschließend wurde sie direkt proximal des Abgangs des Truncus brachiocephalicus abgetrennt. Zur besseren Übersicht wurde das umliegende Gewebe zum Teil entfernt. Anschließend wurde die Aorta u-förmig von Kommissur zu Kommissur eingeschnitten, sodass ein kronenförmiger Verlauf erhalten blieb (siehe Abb. 20).

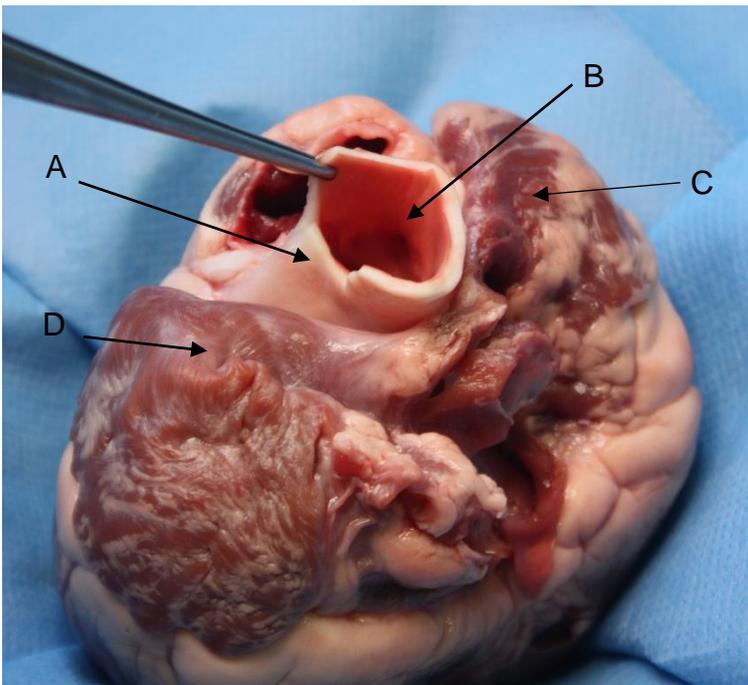


Abb. 20:

A: Zwischen zwei Kommissuren ist u-förmig eingeschnitten worden.

B: Ostium der A. coronaria dextra

C: Auricula cordis dextra

D: Auricula cordis sinistra.

Foto: Philipp Spiegel,
Arbeitsgruppe PD Dr.
Richardt

Die doppelt armierten Nähte vom Typ Seracor™ (Serag Wiessner, Naila, Deutschland) wurden 3 mm unterhalb der Klappenebene in einem Abstand von 2 mm vom Lumen aus durch das Gewebe nach außen geführt (siehe Abb. 21). Auf den Fäden waren 6 x 3 x 2 mm große Filze aufgezogen, die den Druck der Naht auf eine größere Fläche verteilten und somit das Einschneiden der Nähte ins Gewebe verhinderten. Die Nähte wurden dann jeweils von innen durch die Prothese nach

außen gestochen und, nachdem die Prothese über die Fäden nach distal geführt wurde (siehe Abb. 22), dort verknotet.

Nach der Befestigung der Kommissuren an der Prothese folgte die zweite Schicht der Verankerung. Mit einer fortlaufenden Naht entlang des u-förmigen Randes wurde mit 4/0 Prolene-Fäden (Ethicon, Norderstedt, Deutschland) das Gewebe an die Prothese adaptiert.

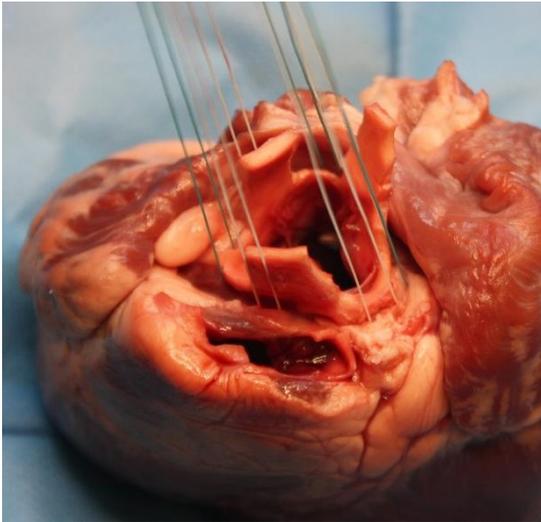


Abb. 21: Vorgelegte doppelarmierte Nähte. Foto: Philipp Spiegel. Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt

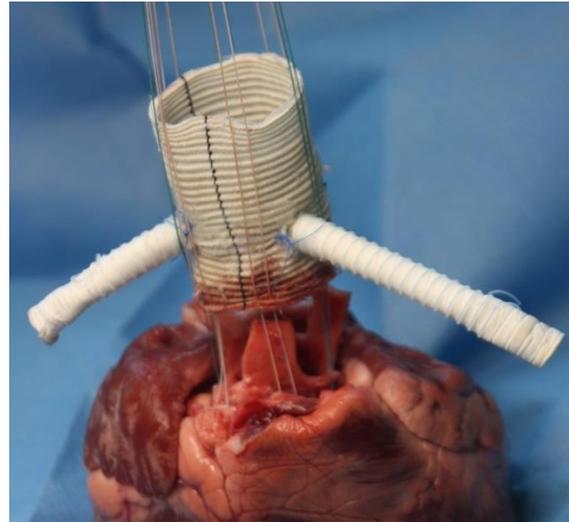


Abb. 22: Die Gefäßprothese wird an den vorgelegten Nähten nach distal auf den Aortenannulus geführt. Foto: Philipp Spiegel. Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt

Die Aortenwurzel wurde nun zirkulär aus dem Herzen herauspräpariert, sodass nur noch ein die Aortenklappe umgebender Gewebering aus Myokard und Mitralklappensegel bestehen blieb. Es folgte das Annähen eines ca. zwei Zentimeter langen Stücks Dacronprothese unterhalb der Klappe an den Gewebering, um die Aortenklappe in den Kreislaufsimulator einspannen zu können. Zur besseren Fixierung und um ein Einschneiden der Nähte in das Muskelgewebe zu verhindern, wurde ein Filzring unterhalb des Geweberings angelegt.

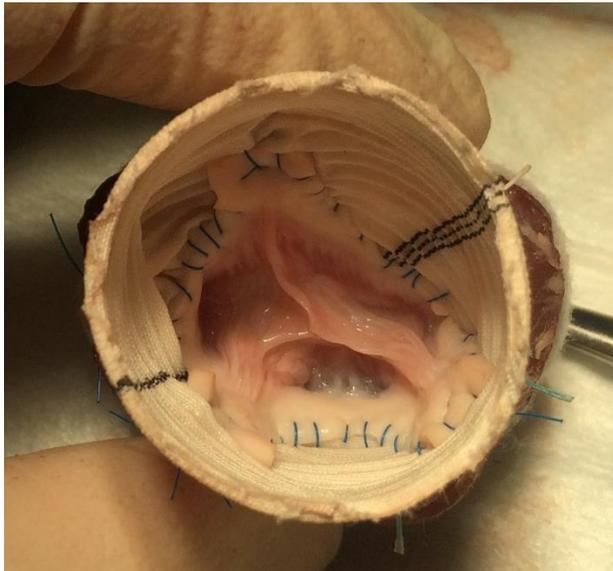


Abb. 23: Blick von oben auf die Aortenklappe. Zu sehen ist die fortlaufende Naht entlang des präparierten Randes zur Befestigung an der Prothese.

Foto: Philipp Spiegel. Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt

Um die Aortenwurzel samt Prothese in den Kreislaufsimulator einspannen zu können, wurden im oberen und unteren Bereich Verbindungsstücke in die Prothesen eingesetzt und von außen mit Kabelbindern fixiert (siehe Abb. 24).

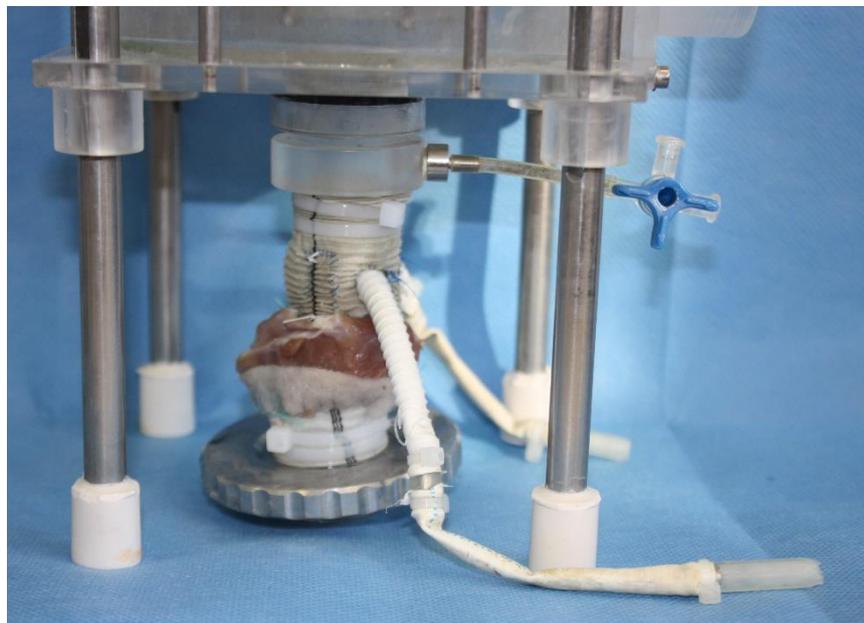


Abb. 24: Die präparierte und „operierte“ Aortenwurzel mit Prothese wurde mithilfe von Kabelbindern an den Konnektionsstücken für den Kreislaufsimulator befestigt (hier ist die Klappe unten noch nicht in den Simulator eingespannt).

Foto: Philipp Spiegel. Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt

2.4 Verwendete Herzklappen

Für die Versuche wurden zwei häufig und standardmäßig genutzte TAVI-Klappenmodelle ausgewählt [46]. Die Klappengröße wurde nach der Anulusgröße und den Herstellerangaben ausgewählt.

2.4.1 Edwards™ SAPIEN 3™

Die Klappensegel dieser ballonexpandierenden Transkatheterklappenprothese bestehen aus bovinem Perikard und sind innen an einem Gerüst aus einer Kobalt-



Abb. 25: Transkatheterklappenprothese Edwards SAPIEN 3™.

Foto: Philipp Spiegel. Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt

Chrom-Legierung befestigt. Die Unterseite der Prothese besitzt eine Einfassung aus Polyethylenterephthalat (PET) zur Verminderung von paravalvulären Leckagen. Für die Versuche wurden Klappen der Größe 26 (für Anulusgrößen von 21 mm – 25 mm) verwendet (siehe Abb. 26). Für die Implantation der Edwards SAPIEN 3™ wurde die Transkatheterklappe mit Hilfe der passenden Crimp-Vorrichtung (Modell 9350CR) zusammengefaltet. Anschließend wurde für die Dilatation der entsprechende Ascendra Ballonkatheter (Modell 9100BAVC) verwendet.

2.4.2 CoreValve™ Evolut R™

Diese selbstexpandierende Transkatheterklappenprothese besteht aus porcinem Perikard, welches in einem selbstexpandierenden Rahmen aus Nitinol befestigt ist. Für den Versuch wurde eine Klappe der Größe 29 (für Anulusgrößen von 23 mm – 26 mm) verwendet (siehe Abb. 26). Die Klappe wurde im Eisbad mit Hilfe eines

Trichters verkleinert (siehe Abb. 26) und dann in das Aortenwurzelmodell eingebracht. Unter Lagekontrolle wurde die Klappe manuell gehalten und im Modell in lauwarmem Wasser entfaltet. In vivo wird die Klappe durch retrograden Zug eines Katheters, welcher die Klappe zusammenhält, langsam unter Röntgenkontrolle freigegeben.



Abb. 26: Die Klappe wird im Eiswasserbad mit Hilfe eines Trichters zusammengefaltet.

Foto: Philipp Spiegel. Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt

Abb. 27: Transkatheterklappenprothese
CoreValve™ Evolut R™. Foto: Philipp Spiegel.
Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt

2.6 Versuchsaufbau und Versuchsablauf

Zunächst wurde die mit der Reimplantationstechnik operierte Aortenwurzel mit der nativen Aortenklappe im Kreislaufsimulator untersucht. Nach Beendigung dieser Messung wurde das jeweilige Aortenwurzelmodell aus dem Kreislaufsimulator entfernt, die entsprechende Transkatheterklappenprothese unter genauer Kontrolle der Position implantiert, die Aortenwurzel erneut in den Kreislaufsimulator eingesetzt und die Messung wiederholt.

Der Kreislaufsimulator erzeugte während der Messungen annähernd physiologische Drücke [66]. Als Versuchslösung diente physiologische Kochsalzlösung (0,9 %) mit einer Dichte von $1,0046 \text{ g/cm}^3$ und einer dynamischen Viskosität von $0,9 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ bei einer Umgebungstemperatur von 20 C° .

2.6.1 Kreislaufsimulator und Messtechnik

Die Versuche wurden in einem international etablierten Linksherzkreislaufsimulator durchgeführt. Durch diesen konnten sowohl die Hämodynamik in der Aortenwurzel als auch die Koronararterienperfusion beurteilt werden. Die genaue Apparatur wurde durch Scharfschwerdt et al. bereits ausführlich beschrieben und im herzchirurgischen Forschungslabor immer weiterentwickelt [66]. Die Abb. 29 zeigt einen schematischen Aufbau der Apparatur.

Angetrieben von einer elektrischen Kolbenpumpe (3) wird ein Kreislauf mit Kochsalzlösung aufrechterhalten. Die Antriebsscheibe (4) der Kolbenpumpe ist der physiologischen Volumenkurve des Herzens nachempfunden. Sie kann ausgetauscht und so unterschiedliche Schlagvolumina erzeugt werden. Der Antrieb kann ebenso in der Frequenz variiert werden.

Die atriale Vorlast wird durch ein Reservoir (1) symbolisiert, welches dem Pumpenzylinder über ein Ventil (2), das die Mitralklappe darstellt, vorgeschaltet ist. Da der Ventrikel in vivo eine Elastizität aufweist, wird zusätzlich am Pumpenausgang eine Luftkammer (5) integriert. Für die verbesserte Darstellung



Abb. 28: Die Aortenwurzel ist in den Kreislaufsimulator eingespannt. Die Koronarien sind an die Messapparatur angeschlossen.

Foto: Philipp Spiegel. Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt

der Strömungsverhältnisse des linksventrikulären Ausflusstraktes ist unterhalb der Klappenebene eine weitere Kammer angebracht.

Die zu untersuchende Klappe (siehe Abb. 28) befindet sich zur Messung in einer Testkammer (6).

Direkt unterhalb des Aortenwurzelmodells ist ein Sensor des Ultraschall-Flussmessgeräts TS-410 (Transonic Inc., Ithaca, USA) angebracht (Q). Er dient der Messung des Volumenflusses durch die Klappe. Oberhalb dieser Testkammer befindet sich eine Hochgeschwindigkeitskamera (V) (Motionscope HR-1000, Redlake Imaging Corp., Morgan Hill, USA), die durch eine Beobachtungskammer (7) 500 Bilder der Klappenbewegung pro Sekunde aufzeichnet. Diese können mit einer speziell zur Auswertung entwickelten Software in Einzelbildern ausgewertet werden. Neben einer Beobachtung der Segel sowie der Öffnungs- und Schlussbewegungen der nativen Aortenklappen und der Transkatheterklappenprothesen ist es auch möglich, die Position der Klappenprothesen und eine eventuelle Dislokation zu überwachen.

Das sich an die Klappe anschließende arterielle Nachlastsystem wird durch drei unterschiedliche Elemente dargestellt. Zunächst wird der diastolische Druck durch eine höhenvariable Flüssigkeitssäule erzeugt (8). Die Dehnbarkeit der Aorta wird durch eine justierbare Luftkammer (9) und die physiologischen, peripheren Widerstände durch ein zuvor entwickeltes Widerstandselement (10), welches oben an der Wassersäule angebracht ist, simuliert. Die Flüssigkeit läuft dann über einen Überlauf zurück in das oben genannte atriale Reservoir.

Der linksventrikuläre Druck wird 4 cm unterhalb, der aortale Druck 6 cm oberhalb der Aortenklappe durch zwei kapazitive Druckaufnehmer Envec Ceracore M (Endress+Hauser, Maulburg, Deutschland) gemessen (P). Sie besitzen eine Auflösung von 0,02 mmHg und werden auf einen Messbereich von -20 bis +160 mmHg kalibriert.

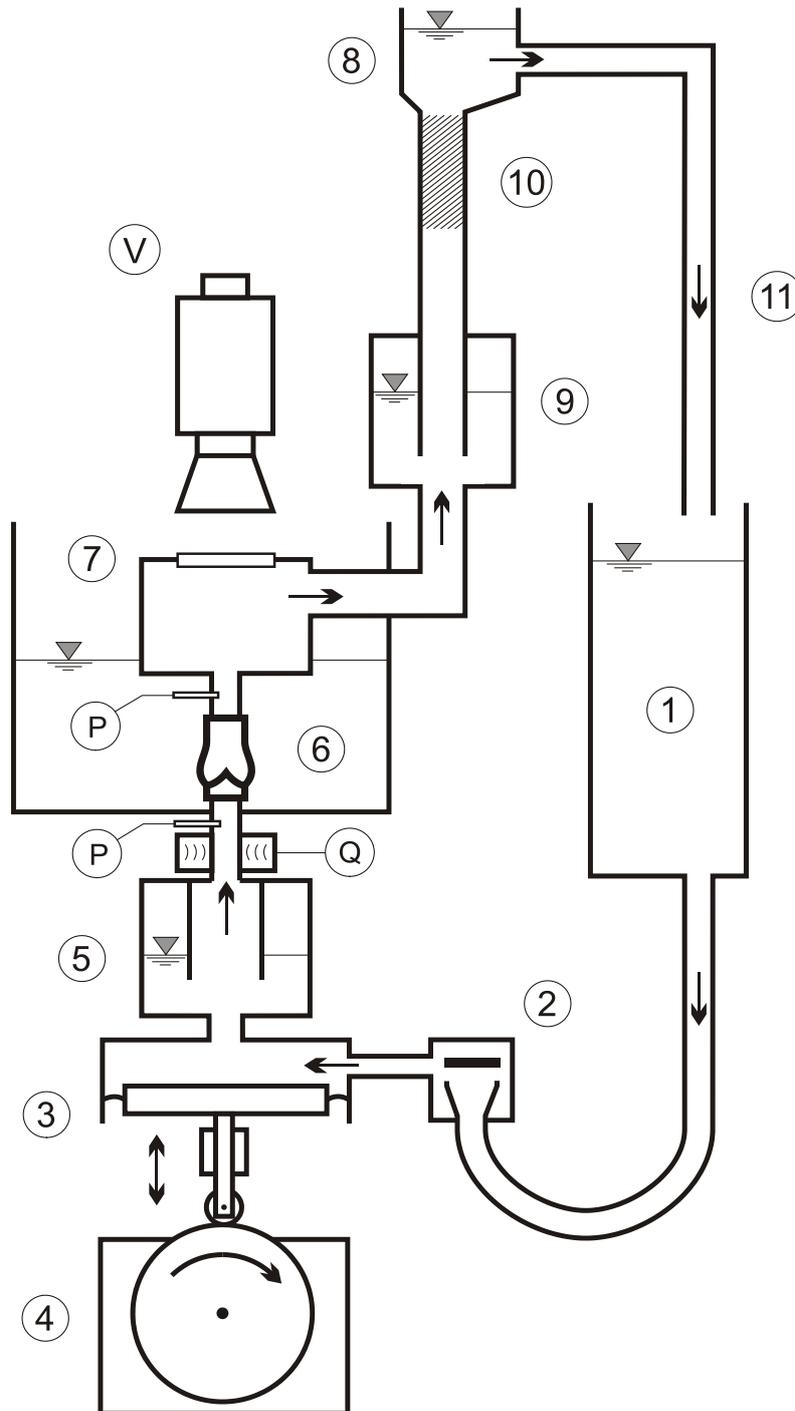


Abb. 29: Schemazeichnung des Linksherzsimulators

Atriales Reservoir (1), Ventil (2), Antriebsscheibe (4) mit Kolben (3), luftdruckvariables Compliance Element (5), Testkammer (6), Beobachtungskammer (7), Flüssigkeitssäule (8), Luftkammer (9) mit Widerstandselement (10), Drucksensoren (P) Flusssensoren (Q). Hochgeschwindigkeitskamera (V). [64]

Mit freundlicher Genehmigung der „American Society for Artificial Internal Organs“

Copyright © 2004

Da für die Versuche die Koronarperfusion von Bedeutung war, wurde ein zusätzliches Messinstrument eingebaut (siehe Abb. 30). In diesem ließen sich die an die Aortenprothese (4) anastomosierten Koronargefäßprothesen an eine Druckluftkammer (1) anschließen. Der variable Fließwiderstand der Koronararterien, in vivo abhängig von Systole und Diastole, wurde durch eine Synchronisation der Druckluftkammer mit dem Kreislaufsimulator erreicht. Jeweils in der Systole steigerte sich der Druck in der Druckluftkammer, erzeugt durch eine Pumpe (3). Der Flusswiderstand stieg und die Kontraktion des Ventrikels wurde simuliert. Der Druck in der Kammer der A. coronaria sinistra wurde dabei etwas höher eingestellt als der für die A. coronaria dextra, welches den physiologischen Gegebenheiten nahekommt. Angeschlossen war ein Überlaufreservoir (2), das für einen konstanten Gegendruck sorgte. Je eine 6 mm Koronarsonde (Q) des

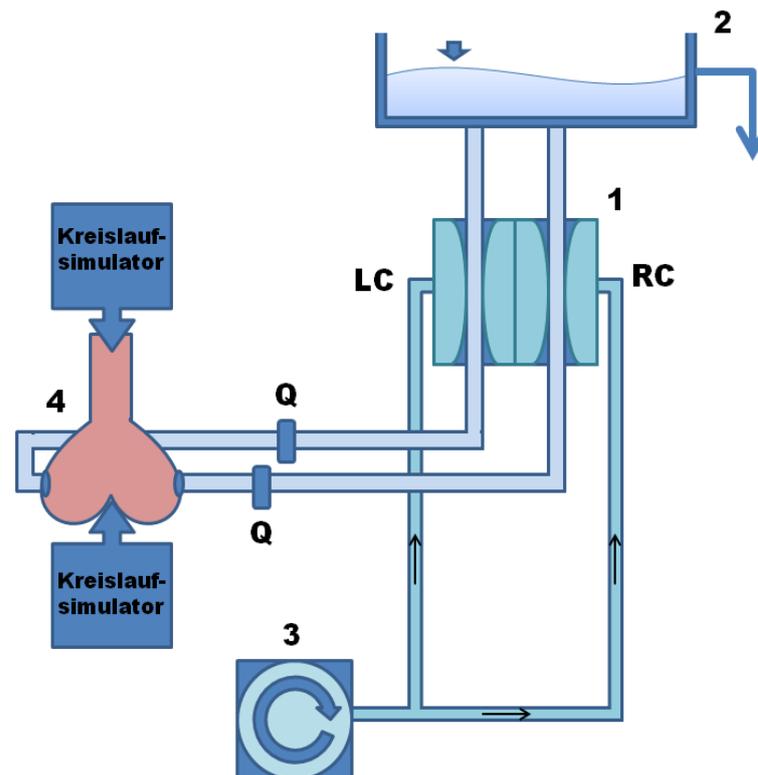


Abb. 30: Apparatur zur Messung des Koronarflusses

Druckluftkammer (1), Überlaufreservoir (2), Druckluftpumpe (3), Aortenklappe mit Prothese (4), Flussensoren (Q), linke Koronararterie (LC), rechte Koronararterie (RC).

Mit freundlicher Genehmigung der „American Association for Thoracic Surgery“ © 2016

Ultraschallmessgerätes TS-420 (Transonic System Inc., Ithaca, USA) an den Koronararterien ermöglichte die Bestimmung des Flussvolumens der einzelnen Arterien.

2.7 Auswertung

Ein Messzyklus wurde über 10 Herzschläge aufgezeichnet. Dabei wurden insgesamt 500 Fluss- und Druckwerte pro Sekunde durch einen Analog-Digital-Wandler (HC Analysis) gemessen, nach Systole und Diastole unterteilt und Volumenfluss und Druckgradient bestimmt. Abb. 31 und Abb. 32 zeigen beispielhaft für zwei Herzschläge den Volumenfluss und die Druckkurve der Aorta und des linken Ventrikels. Von den für die Systole und Diastole gemessenen Werten wurden Mittelwerte gebildet und der maximale systolische transvalvuläre Druck (TVP_{max}) sowie die mittlere Druckdifferenz zwischen aortalem und linksventrikulärem Druck (TVP_{mean}) berechnet. Durch die Volumenflusskurve konnte das Schlussvolumen während des Klappenschlusses [V_{close}] (Abb. 31, C-E), der mittlere Volumenfluss [Q] und das durch Undichtigkeiten nach Klappenschluss zurückfließende Leckage-Volumen [V_{leak}] (Abb. 31, D-E) ermittelt werden.

Der Beginn der Systole (Anspannungsphase) ist durch den Anstieg des linksventrikulären Drucks gekennzeichnet (LVP). Der Punkt, an dem der linksventrikuläre Druck den aortalen Druck (AP) übersteigt, Punkt A in Abb. 32, markiert die Öffnung der Aortenklappe. Die Austreibungsphase beginnt und der Volumenfluss (Q) steigt an. Der Schluss der Aortenklappe erfolgt, wenn der LVP unter den AP sinkt, markiert als Punkt B. Es schließt sich nun die Diastole an und der Ventrikel füllt sich erneut.

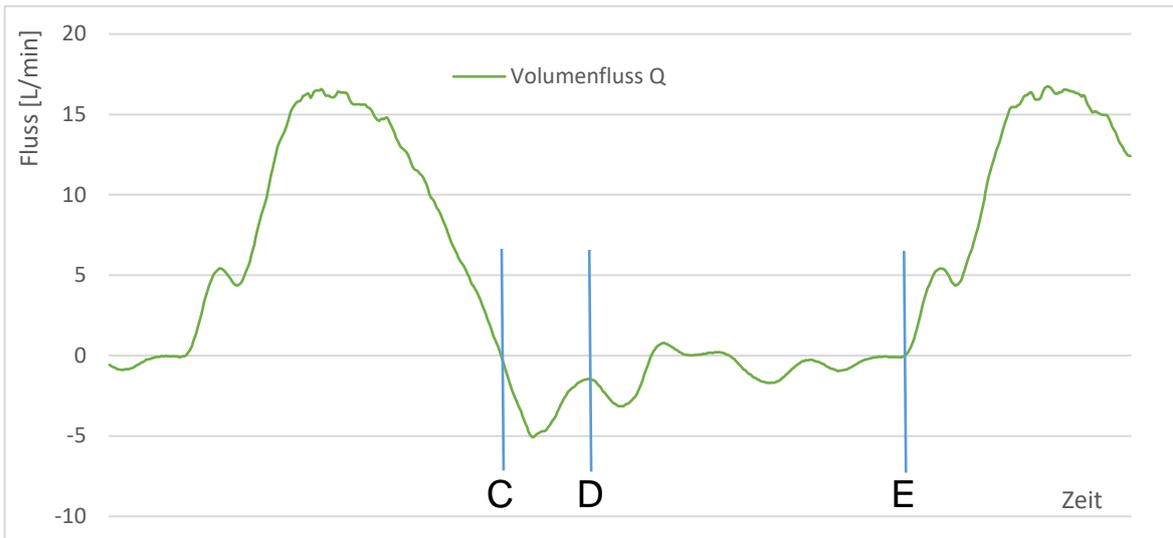


Abb. 31: Volumenflusskurve. Das Schlussvolumen ist zwischen den Markierungen C und D, das Leckagevolumen zwischen D und E gemessen (Kurve aus eigenen Messdaten).

Die Auswertung der Messdaten erfolgte anhand der zum Zeitpunkt der Versuche bestehenden internationalen ISO-Norm zur Testung von Herzklappen, ISO 5840 [36]. Diese wurde 2021 aktualisiert. Die hier dargestellten Versuche entsprechen ebenfalls der aktualisierten ISO-Norm [35].

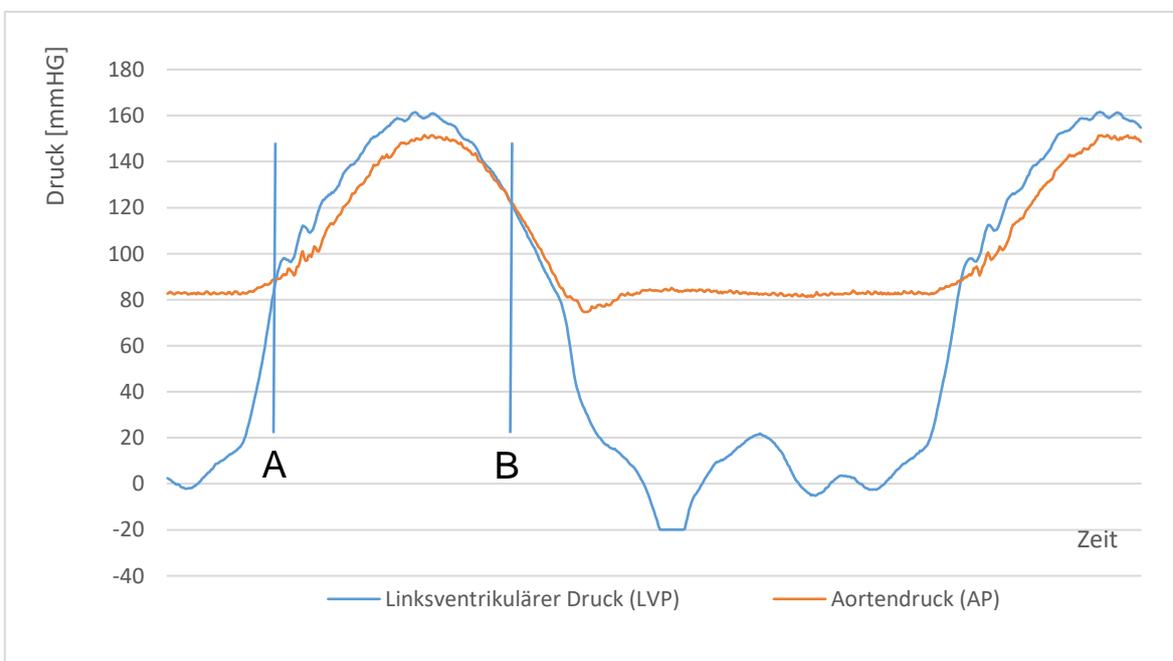


Abb. 32: Kurve des linksventrikulären und des Aortendrucks aus der zweiten Versuchsreihe. Die Druckgradienten wurden zwischen A und B gemessen (Kurve aus eigenen Messdaten).

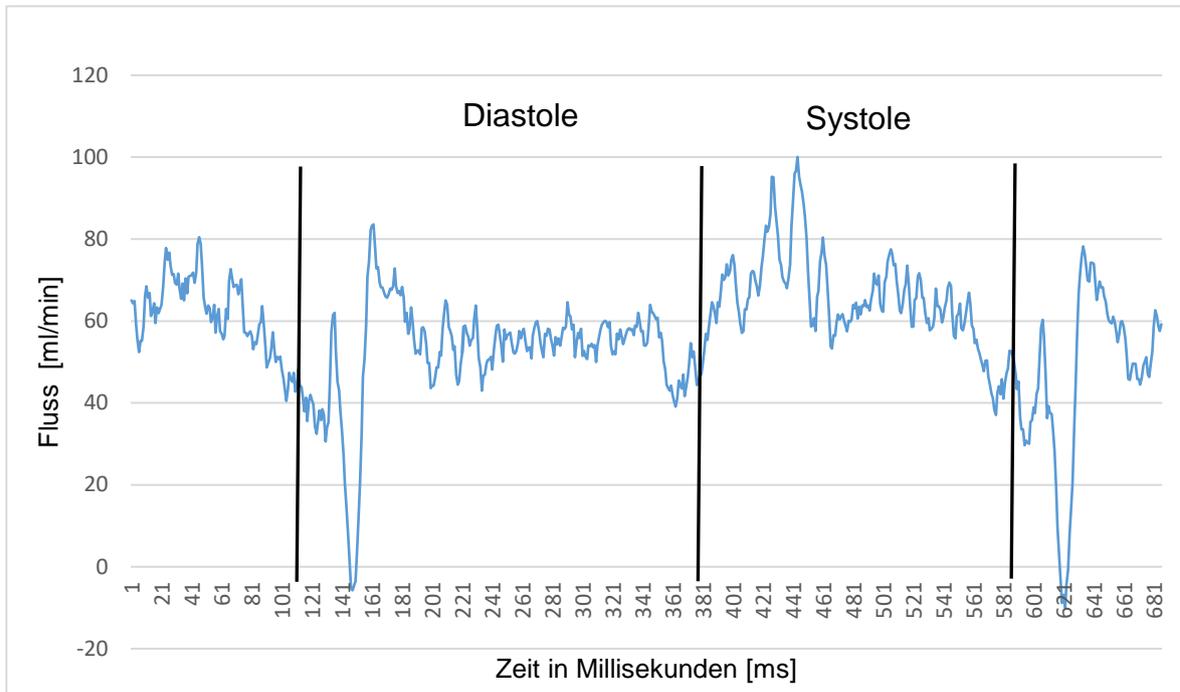


Abb. 33: Flussprofil der Arteria coronaria dextra in [ml/min] über die Zeit (Kurve aus eigenen Messdaten).

Der Koronarfluss wurde, der Physiologie folgend, getrennt nach Diastole und Systole ausgewertet. Durch eine in unserem Simulator nicht komplett nachgebildete Windkesselfunktion der Aorta bricht der Fluss in der Koronararterie zu Diastolenbeginn kurzzeitig ein (siehe Abb. 33). Die rechte Koronararterie hat am

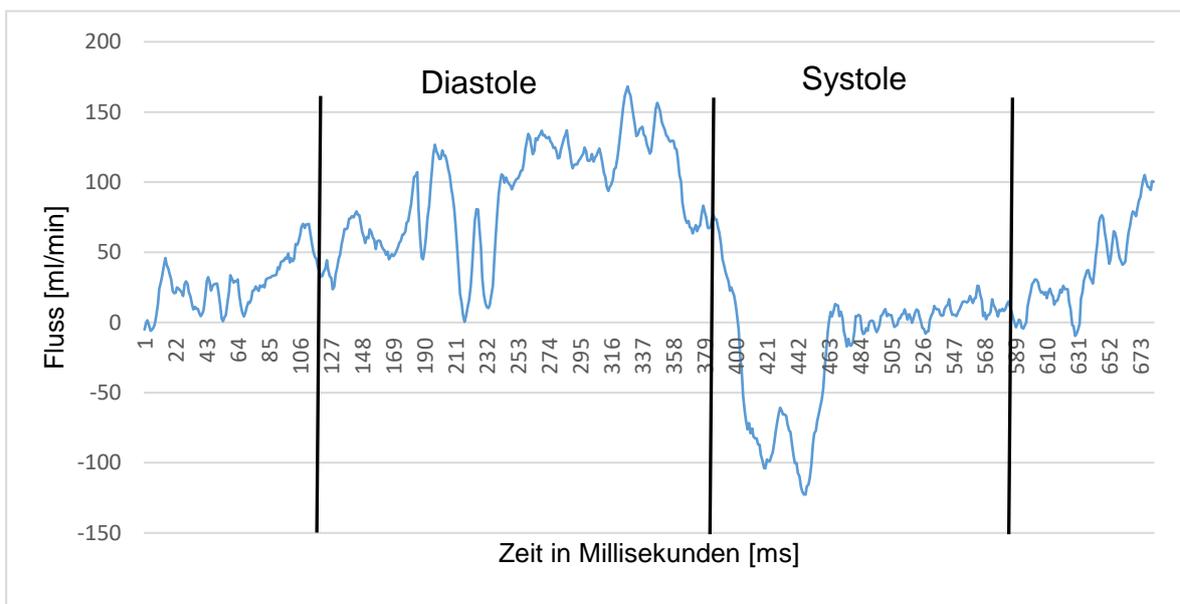


Abb. 34: Flussprofil der Arteria coronaria sinistra in [ml/min] über die Zeit (Kurve aus eigenen Messdaten).

gesunden Herzen ein konstanteres Flussprofil als die linke. Dies ist in den folgenden Abbildungen dargestellt. Das Volumen in den jeweiligen Herzphasen konnte anhand der Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet werden. Um technische Fehler nicht in die Berechnung zu übernehmen, sind nur positive Messergebnisse in die Berechnung eingeflossen.

Die maximale Klappenöffnungsfläche [cm²] wurde grafisch mit Hilfe des eigens erstellten Programms „Aortic valve orifice area“ ermittelt (siehe Abb. 35). Dazu wurde anhand der Bilder der Hochgeschwindigkeitskamera die Quadratpixelanzahl der Öffnungsfläche ausgemessen und mit einem Referenzwert (Innendurchmesser der Klappe) verrechnet.

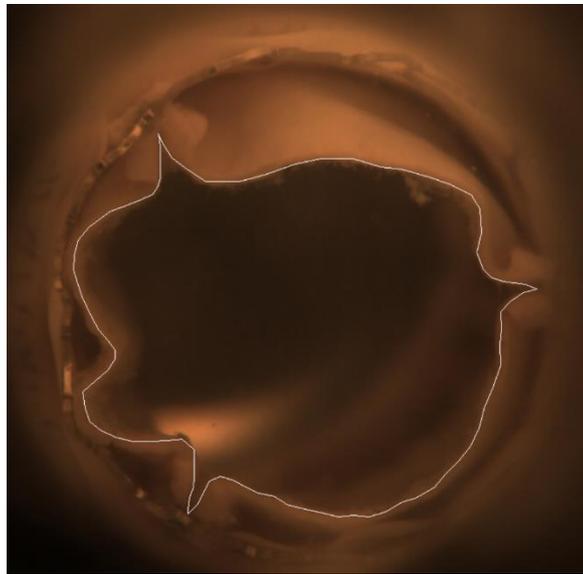


Abb. 35: Die maximale Klappenöffnungsfläche, hier beispielhaft an einer Edwards SAPIEN 3™, wurde markiert und mit dem Referenzwert verrechnet. Foto: P. Spiegel.

Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt

2.8 Versuchsdurchführung

Insgesamt wurden Versuchsreihen an neun Herzen durchgeführt. Eine Versuchsreihe bestand aus drei Messreihen je Aortenprothese. Für die Messung erzeugte der Simulator physiologische Drücke von 80 mmHg diastolisch sowie 120 mmHg systolisch. Die Herzfrequenz wurde auf 64/min eingestellt bei einem Schlagvolumen von 70 ml.

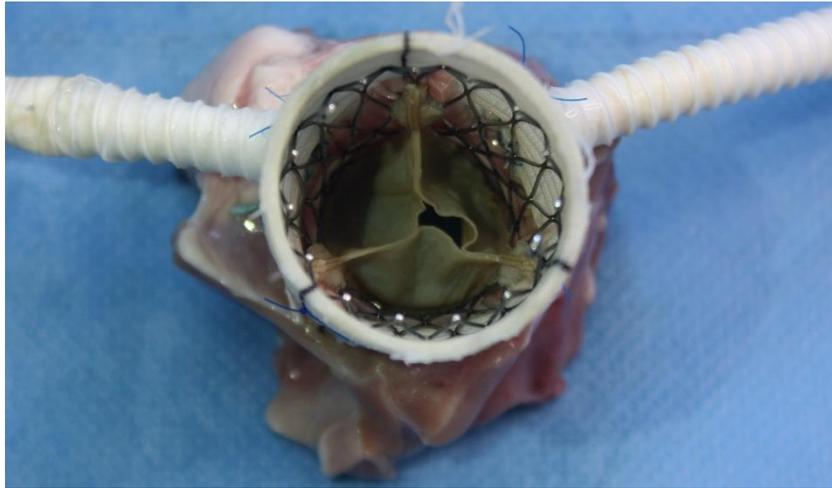


Abb. 36: Gerade Aortenwurzelprothese mit implantierter CoreValve™ Evolut R™.

Foto: P. Spiegel. Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt

Zunächst wurde, nach Durchführung der Präparation, die native Aortenklappe durchgemessen, anschließend in abwechselnder Reihenfolge die Edwards SAPIEN 3™ sowie die CoreValve™ Evolut R™ (siehe Abb. 36). Danach wurden die jeweils andere Gefäßprothese anastomosiert und die Versuche wiederholt. Zwei der Versuchsreihen wurden nur mit jeweils einer Prothese durchgeführt, sodass insgesamt acht Versuchsreihen für jede Prothese gemessen wurden.

2.9 Statistik

Die Ergebnisse wurden als Mittelwert mit der ersten Standardabweichung angegeben. Für die Messungen der Unterschiede zwischen den Prothesen wurde der t-Test für verbundene Stichproben angewendet. Die Versuche sind nacheinander an den gleichen Modellen durchgeführt worden und wurden als verbunden angesehen.

Eine durchgeführte Varianzanalyse mit dem ANOVA und Chi-Quadrat Test verglich die verschiedenen Versuchsreihen untereinander. Das Konfidenzniveau war mit 5% definiert. Die Daten wurden mit SPSS (IBM Statistics Subscription, USA) der Version 26 ausgewertet.

Das Signifikanzniveau wurde auf einen p-Wert von $<0,05$ festgelegt, wobei p-Werte von $<0,01$ als hochsignifikant galten.

Die statistischen Analysen wurden mit Unterstützung von Herrn Dr. Derek Robinson vom „Mathematics Department of the University of Sussex, Brighton, United Kingdom“ durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Koronarfluss

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Koronarflussmessung dargestellt. Die physiologische Versorgung des Herzmuskels mit Blut erfolgt größtenteils in der Diastole, daher wird nur dieser Teil der Herzaktion betrachtet.

3.1.1 Linkskoronarer Fluss

Hier dargestellt ist der durchschnittliche Fluss in der linken Koronararterie mit der jeweiligen Standardabweichung in Abhängigkeit von der Prothese sowie den Klappenarten. Es zeigt sich keine signifikante Veränderung des Koronarflusses. Auch die Prothesenart hat keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Blutfluss (siehe Tabelle 2 sowie Abb. 37).

Prothese	Flussvolumen (ml/stroke) nach Prothesenart		
	Gerade	Sinus	<i>p</i>
Native aortic valve	0.98 ± 0.19	0.97 ± 0.2	0.27
CoreValve™ Evolut™	0.99 ± 0.18	0.96 ± 0.19	0.52
Sapien 3™	0.97 ± 0.17	0.98 ± 0.14	0.73
<i>p</i> [*]	0.59	0.91	
<i>p</i> [°]	0.89	0.83	
<i>p</i> [#]	0.75	0.74	

Tabelle 2: Linkskoronarer Fluss [ml/ stroke]

p^{*}: Native Aortenklappe vs. CoreValve Evolut R; *p*[°]: Native Aortenklappe vs. Sapien 3; *p*[#]: CoreValve Evolut R vs. Sapien 3. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung.

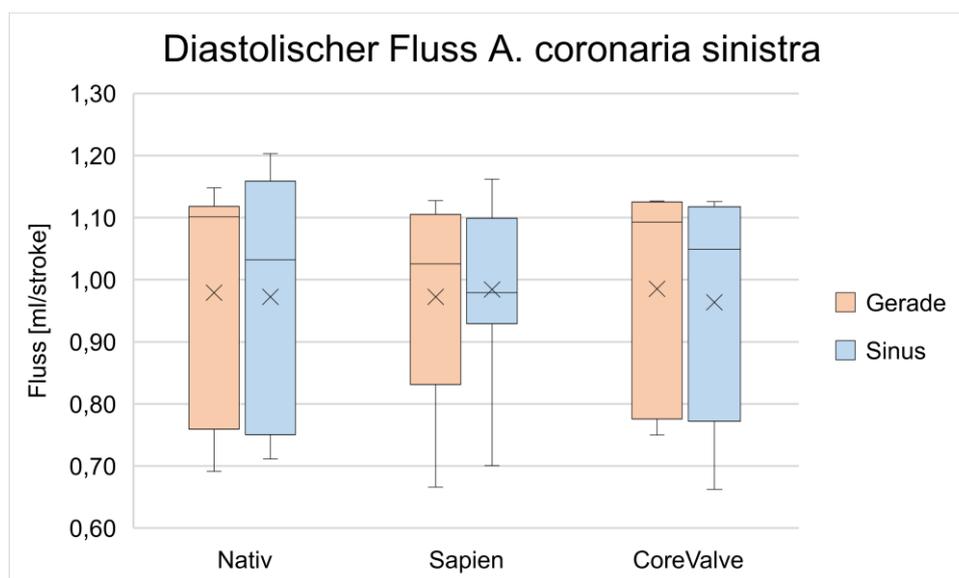


Abb. 37: Linkskoronarer Fluss in der Diastole [ml/stroke]

x = Mittelwert, - = Median, Box = Interquartilsabstand, min/max = Whiskers

3.1.2 Rechtskoronarer Fluss

Die folgende Tabelle zeigt den diastolischen Koronarfluss der rechten Koronararterie. Auch hier erfolgt die Darstellung in Abhängigkeit der Prothesenart sowie der unterschiedlichen Klappen. Es war keine signifikante Veränderung des Flusses festzustellen. In den Messungen der Sinusprothese reduzierte sich der Fluss mit der CoreValve-Klappe um gemittelt 8%.

Prothese	Flussvolumen (ml/ stroke) nach Prothesenart		
	Gerade	Sinus	p
Native aortic valve	0.79 ± 0.24	0.77 ± 0.26	0.36
CoreValve Evolut	0.76 ± 0.33	0.71 ± 0.26	0.73
Sapien 3	0.74 ± 0.28	0.77 ± 0.31	0.092
p^*	0.69	0.27	
p°	0.37	0.90	
$p^\#$	0.55	0.10	

Tabelle 3: Rechtskoronarer Fluss [ml/ stroke]

p^* : Native Aortenklappe vs. CoreValve Evolut R; p° : Native Aortenklappe vs. Sapien 3; $p^\#$: CoreValve Evolut R vs. Sapien 3. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung.

Bei der geraden Prothese reduzierte sich der Fluss mit der Sapien 3™ um 6%. Abb. 38 zeigt die Daten im Boxplotdiagramm.

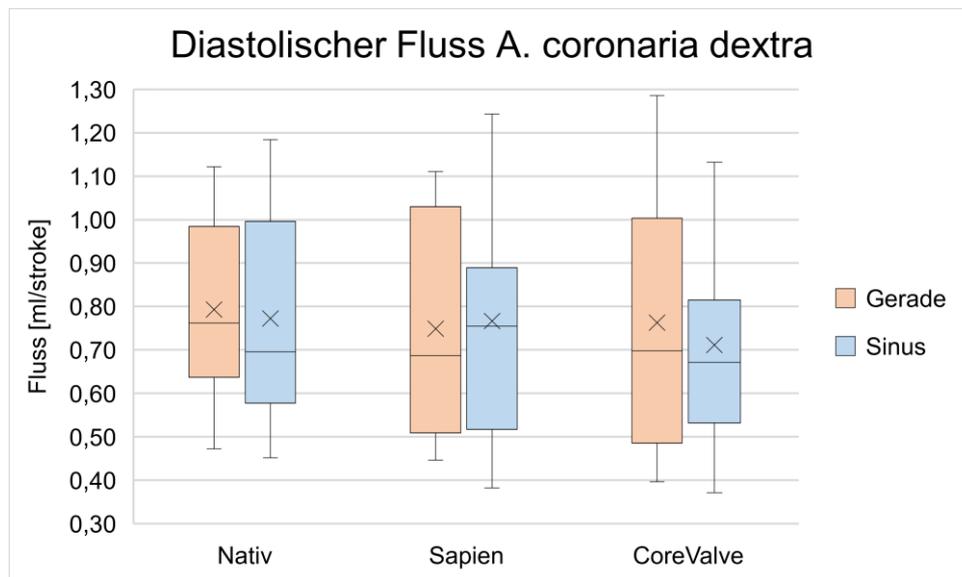


Abb. 38: Rechtskoronarer Fluss [ml/stroke] in der Diastole

x = Mittelwert, - = Median, Box = Interquartilsabstand, min/max = Whiskers

3.2 Hämodynamik

3.2.1 Mittlerer Transvalvulärer Druckgradient

In den Messungen der geraden Prothese stieg der mittlere transvalvuläre Druckgradient nach Implantation der Klappenprothese Sapien 3™ um 6%. Für die CoreValve™ Herzklappe ergab sich eine Steigerung um 31%. Der Einfluss des Klappentyps erreichte nur bei der CoreValve™ Herzklappe Signifikanz ($p=0,026$). Bei den Messungen der Herzklappen in der Sinusprothese war ebenfalls ein signifikanter Einfluss der Klappenart auf den mittleren transvalvulären Druck (TVP_{mean}) zu beobachten. Der mittlere transvalvuläre Druck für die Klappenprothese Sapien 3™ stieg um 31% ($p=0,029$) und bei der CoreValve™ um 37% ($p=0,029$) (siehe Tabelle 4 und Abb. 39).

Prothese	Transvalvulärer Druckgradient (TVP_{mean}) [mmHG]		
	Gerade	Sinus	p
Native aortic valve	5.51 ± 1.28	5.26 ± 1.53	0.49
CoreValve™ Evolut™	7.11 ± 1.04	7.23 ± 1.12	0.016
Sapien 3™	5.80 ± 1.10	6.89 ± 1.49	0.54
p^*	0.026	0.029	
p°	0.30	0.029	
$p^{\#}$	0.052	0.51	

Tabelle 4: Mittlerer Transvalvulärer Druckgradient (TVP_{mean}) [mmHG]

p^* : Native Aortenklappe vs. CoreValve Evolut R; p° : Native Aortenklappe vs. Sapien 3; $p^{\#}$: CoreValve Evolut R vs. Sapien 3. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung.

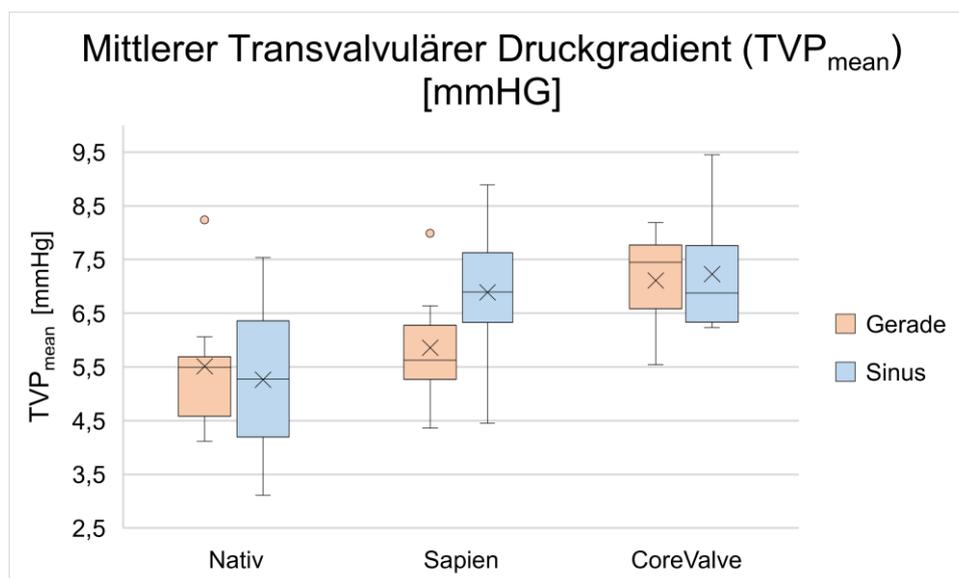


Abb. 39: Mittlerer Transvalvulärer Druckgradient (TVP_{mean}) [mmHg]
 x = Mittelwert, - = Median, Box = Interquartilsabstand, min/max = Whiskers

3.2.2 Maximaler Transvalvulärer Druckgradient

Der maximale transvalvuläre Druckgradient (TVP_{peak}) stieg nicht signifikant im Vergleich zu den Werten der nativen Klappe (siehe Tabelle 5 und Abb. 40).

Prothese	Transvalvulärer Druckgradient (TVP_{peak}) [mmHG]		
	Gerade	Sinus	<i>p</i>
Native aortic valve	15.06 ± 3.59	15.88 ± 5.35	0.85
CoreValve™ Evolut™	17.08 ± 2.67	17.21 ± 3.36	0.43
Sapien 3™	15.32 ± 2.83	15.89 ± 2.95	0.54
p^*	0.31	0.56	
p°	0.78	0.99	
$p^{\#}$	0.19	0.039	

Tabelle 5: Maximaler Transvalvulärer Druckgradient (TVP_{peak}) [mmHG]

p^* : Native Aortenklappe vs. CoreValve Evolut R; p° : Native Aortenklappe vs. Sapien 3; $p^{\#}$: CoreValve Evolut R vs. Sapien 3. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung.

Auch im Vergleich der Prothesen zueinander zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

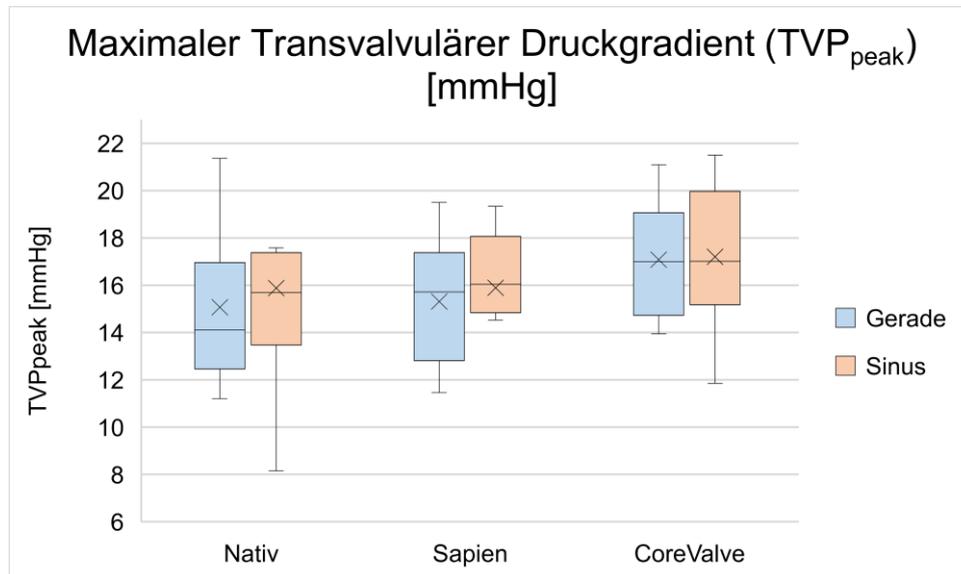


Abb. 40: Maximaler Transvalvulärer Druckgradient (TVP_{peak}) [mmHg]
 x = Mittelwert, - = Median, Box = Interquartilsabstand, min/max = Whiskers

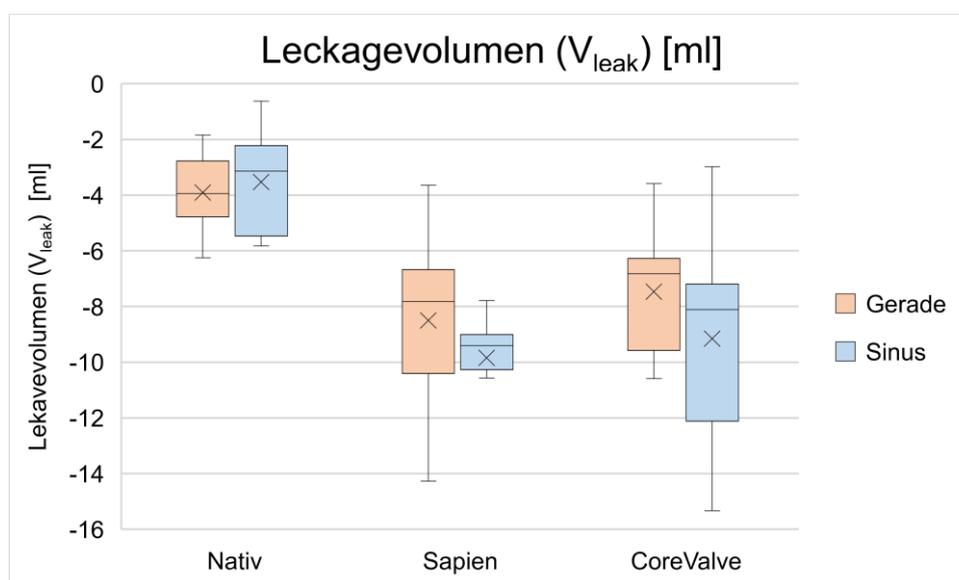
3.2.3 Leckagevolumen

In den hämodynamischen Messwerten des Leckagevolumens (V_{leak}) zeigte sich für beide Klappen und für beide Prothesen eine signifikante Zunahme (siehe Tabelle 6 und Abb. 41). Im Vergleich zur nativen Herzklappe erhöhte sich das Volumen bei der CoreValve™ Herzklappe von 3,91ml auf 7,47ml ($p=0,0002$, gerade Prothese) und auf 11,25ml ($p=0,0026$, Sinusprothese). Bei der Klappenprothese Sapien 3™ zeigten sich Werte von 8,50ml ($p=0,0019$, gerade Prothese) sowie 9,84ml ($p<0,0001$, Sinusprothese). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Prothesenarten zeigte sich nicht.

Prothese	Leckagevolumen (V_{leak}) [ml]		
	Gerade	Sinus	p
Native aortic valve	-3.91 ± 1.61	-3.53 ± 1.92	0.33
CoreValve™ Evolut™	-7.47 ± 2.39	$-9,16 \pm 3,94$	0.29
Sapien 3™	-8.50 ± 3.31	-9.84 ± 1.66	0.082
p^*	0.0002	0.0026	
p°	0.0019	<0.0001	
$p^\#$	0.36	0.41	

Tabelle 6: Leckagevolumen (V_{leak}) [ml]

p^* : Native Aortenklappe vs. CoreValve Evolut R; p° : Native Aortenklappe vs. Sapien 3; $p^\#$: CoreValve Evolut R vs. Sapien 3. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung.

Abb. 41: Leckagevolumen (V_{leak}) [ml]

x = Mittelwert, - = Median, Box = Interquartilsabstand, min/max = Whiskers

3.3 Klappenöffnungsfläche und Klappenposition

Es zeigte sich eine Reduktion der Öffnungsfläche nach Implantation der CoreValve™ Herzklappe von 10% in der geraden Prothese sowie von 25% in der Sinus-Prothese (Tabelle 7 und Abb. 42). Auch wenn die Werte nicht signifikant wurden, ist aus den im Anhang dargestellten Rohdaten zu erkennen, dass es in fünf von sechs gemessenen Vergleichen von nativer zur CoreValve™-Herzklappe zu einer Reduktion der Klappenöffnungsfläche kam. Bei der Sapien™-Klappe kam es

ebenfalls zu nicht signifikanten Veränderungen von +4% in der geraden Prothese sowie von -15% in der Sinus Prothese.

Prothese	Maximale Klappenöffnungsfläche [cm ²]		
	Gerade	Sinus	<i>p</i>
Native aortic valve	3.53 ± 1.05	3.57 ± 0.21	0.98
CoreValve™ Evolut™	3.18 ± 0.46	2.69 ± 0.41	0.90
Sapien 3™	3.67 ± 0.63	3.05 ± 0.52	0.055
<i>p</i> [*]	0.21	0.024	
<i>p</i> [°]	0.47	0.30	
<i>p</i> [#]	0.17	0.13	

Tabelle 7: Maximale Klappenöffnungsfläche [cm²]

p^{*}: Native Aortenklappe vs. CoreValve Evolut R; *p*[°]: Native Aortenklappe vs. Sapien 3; *p*[#]: CoreValve Evolut R vs. Sapien 3. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung.

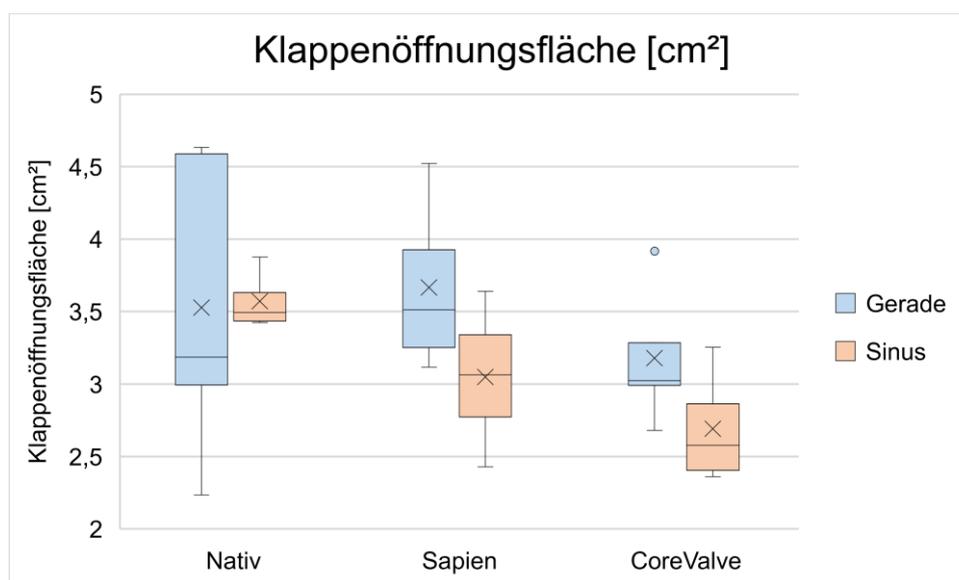


Abb. 42: Klappenöffnungsfläche [cm²]

x = Mittelwert, - = Median, Box = Interquartilsabstand, min/max = Whiskers

Die Videoaufnahmen waren neben der Möglichkeit zur Ermittlung der KÖF ein wichtiger Kontrollmechanismus zur Beurteilung des suffizienten Sitzes der TAVI-Klappe. Leichte Verkippungen, Dislokationen und Unregelmäßigkeiten in der Segelbewegung konnten zuverlässig detektiert werden (siehe Abb. 43-46).

Es zeigte sich in unseren Versuchen, dass es möglich ist, Klappen auch in einem nicht kalzifizierten Aortenannulus zu positionieren und zu verankern. Dies gelang allerdings nicht ohne Schwierigkeiten. Nachdem anfangs eine Fixierung der Klappenprothesen schwierig war und es häufig zu Disklokationen kam, wurde mit einer größeren Klappe ein Oversizing von 3-6 mm durchgeführt. Dabei war für die CoreValve-Prothese (Klappengröße 29) ein größeres Oversizing notwendig als für die Sapien-Prothese (Klappengröße 26). Dies führte zu einem besseren Halt im Anulus.

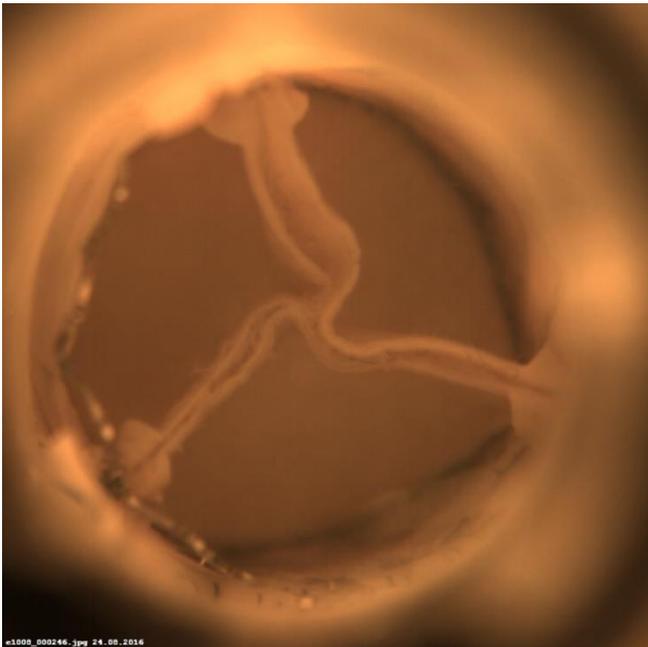


Abb. 43: Geschlossene Sapien 3™
TAVI-Klappe.

Foto: Philipp Spiegel. Arbeitsgruppe PD
Dr. Richardt

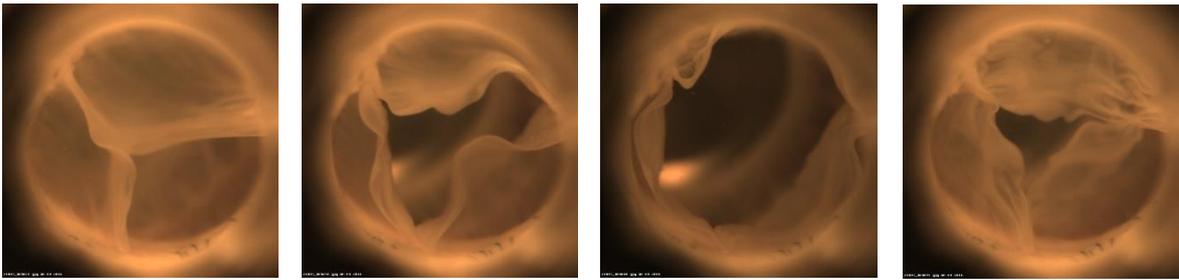


Abb. 44: Aufnahmen der Kamera einer Systole der nativen Aortenklappe.

Foto: Philipp Spiegel. Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt

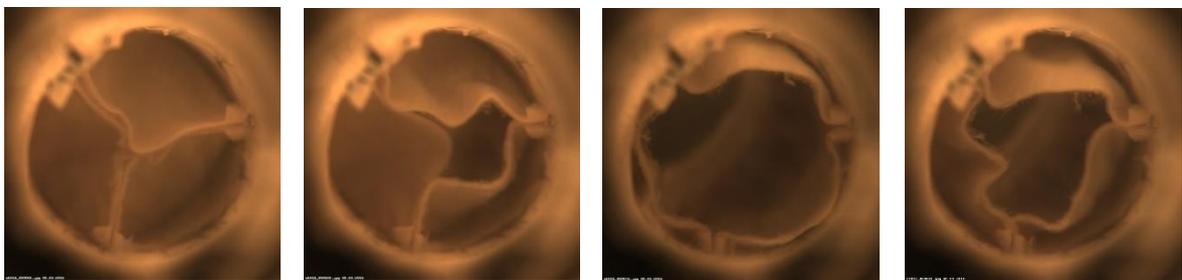


Abb. 45: Aufnahmen der Kamera einer Systole mit implantierter Sapien 3™ TAVI-Klappe.

Foto: Philipp Spiegel. Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt

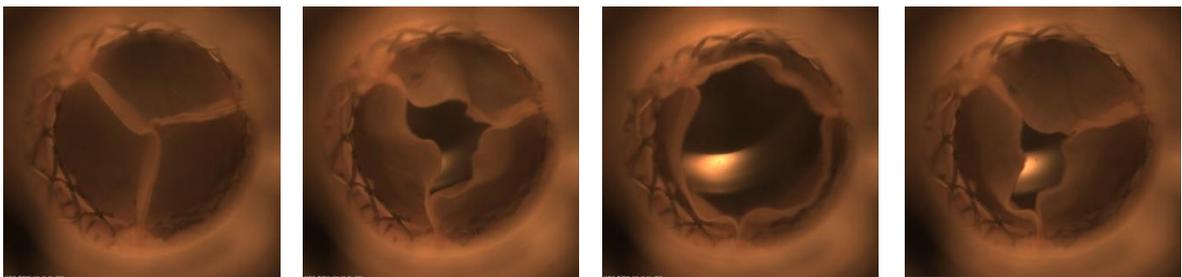


Abb. 46: Aufnahmen der Kamera einer Systole mit implantierter CoreValve™ Evolut™ TAVI-Klappe.

Foto: Philipp Spiegel. Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt

4. Diskussion

Die dargestellten Ergebnisse sollen zeigen, ob eine über die Kathetertechnik implantierte Klappenprothese bei Patienten, die bereits eine klappenerhaltende Operation nach der Reimplantationstechnik erhalten haben, einen Einfluss auf den Koronarfluss sowie die Hämodynamik hat.

Die klappenerhaltende Operation nach David bietet den Patienten im Vergleich zum 1966 von Bentall und DeBono vorgestellten Verfahren des Aorta ascendens-Ersatzes mit einer mechanischen oder biologischen Herzklappe (Conduit) einige Vorteile. So ist in aller Regel keine lebenslange Antikoagulation notwendig, die wiederum für eine höhere Blutungs- und Schlaganfallgefahr sorgt, aber bei mechanischen Klappen aufgrund des Thrombembolierisikos und für die Funktionalität der Klappenprothese notwendig ist [26]. Das Risiko für Endokarditiden und thrombembolische Komplikationen war in einer großen Meta-Analyse von Patienten mit Marfan-Syndrom von Flynn et al. in der David-Gruppe geringer als in der Conduit-Gruppe [30]. Zusätzlicher Benefit für die Patienten ist, dass kein mechanisches Klappengeräusch auftritt, welches die Patienten häufig in ihrer Lebensqualität einschränkt. Biologische Herzklappen haben ein relevantes Reoperationsrisiko und eine eingeschränkte Haltbarkeit [13], welche insbesondere bei jüngeren Patienten eine Problematik darstellt. Unter anderem diese Gründe haben dazu geführt, dass sich die klappenerhaltenden Operationen zu einer häufig genutzten Alternative entwickelt haben.

Eine ernstzunehmende Problematik ist, dass bei dem häufig noch jungen Alter der in Reimplantationstechnik operierten Patienten das Lebenszeitrisiko für das Auftreten einer Aortenklappeninsuffizienz auf ein relevantes Maß ansteigt [75]. Obwohl Untersuchungen darauf hinweisen, dass eine milde, nicht interventionsbedürftige Aortenklappeninsuffizienz häufig im stabilen Zustand verbleibt und nicht als eigentliches Klappenversagen bewertet werden sollte [75], beobachteten Coselli et al. bei sieben Prozent ihrer untersuchten Patienten mit Marfan-Syndrom bereits nach einem Jahr eine höhergradige Aortenklappeninsuffizienz nach einer VSARR-Operation nach David [15]. Eine Reinterventionsrate von nur 1,3% pro Jahr führe bei einem im Alter von 20 Jahren Operierten bei einem späteren Lebensalter von 70 Jahren oder älter zu einer Reoperationswahrscheinlichkeit von 65% [79]. Allerdings sind in den meisten

großen Studien Beobachtungszeiträume von unter 10 Jahren zu finden, sodass die Evaluation weiterer Langzeitergebnisse notwendig erscheint.

Häufiger Diskussionsgegenstand ist die Auswahl des richtigen Verfahrens des klappenerhaltenden Aortenwurzelsersatzes. Der Durchmesser des Aortenannulus wurde von einigen Gruppen als mögliche Entscheidungshilfe genannt. Ein kleiner Anulus eigne sich besser für die Remodelingtechnik nach Yacoub-, ein größerer eher für die Reimplantationstechnik nach David. Die Remodelingtechnik erzeugt zwar ein physiologisch besseres Ergebnis als das Reimplantationsverfahren, weist aber ein höheres Risiko für eine postoperative Erweiterung des Anulus auf [32,77]. Dies ist insbesondere für Patienten mit Marfan-Syndrom relevant, da diese überwiegend in jüngeren Jahren operiert werden. Daher nutzen viele Operateure bei Patienten mit Marfan-Syndrom bevorzugt die Reimplantationstechnik [77]. Durch das Umfassen der vollen Circumferenz des Anulus durch die Gefäßprothese wird dieser stabilisiert. Die hierbei größere Stabilität des Anulus könnte letztendlich auch ein Vorteil der Reimplantations- gegenüber der Remodelingtechnik für die spätere Implantation einer Transkatheterklappenprothese sein.

Trotz dieser Hinweise, für wen sich die eine oder andere Technik besser eignet, gibt es hierzu bisher keine Leitlinienempfehlung und es bleibt nach wie vor eine individuelle Entscheidung des Operateurs nach seinen persönlichen Präferenzen und Erfahrungen der Klinik.

In den letzten Jahren sind die Indikationen für das TAVI-Verfahren stetig erweitert worden. Eine der zentralen Fragestellungen ist, ob sich eine TAVI nicht nur bei stenotisch veränderten Klappen, sondern auch bei insuffizienten Klappen durchführen lässt. Im Gegensatz zur Kalzifizierung von Anulus und Klappen, welche in der Regel eine Aortenklappenstenose bedingt, lösen eine Aortenwurzeldilatation und/oder eine (möglicherweise zusätzliche) Degeneration der Klappensegel einen insuffizienten Klappenschluss und damit die Aortenklappeninsuffizienz aus [4]. Es gibt einige Gründe, warum die Kathetertechnik für dieses Krankheitsbild noch nicht so weit fortgeschritten ist: Das Patientenkollektiv ist bei der Aortenklappeninsuffizienz regelhaft bedeutend jünger als bei der Aortenklappenstenose und somit besser für eine offene Operation geeignet. Ebenfalls kommt es häufig zu kombinierten Pathologien von Aortenwurzel und Aorta ascendens, welche bis heute nur in einer Operation zufriedenstellend versorgt werden können [64]. Jiang et al. kommen in einem systematischen Review von

mehreren Studien, in denen die TAVI bei isolierter Aortenklappeninsuffizienz untersucht wurde, zu dem Ergebnis, dass es ohne einen kalzifizierten Anulus als Widerlager sowie mit einer ggf. dilatierten Aortenwurzel bedeutend schwieriger ist, eine gute Fixierung der Klappe zu erreichen [41]. Sie bemerken allerdings auch, dass Klappenmodelle späterer Generationen, wie die in dieser Arbeit verwendeten, deutlich bessere Ergebnisse zeigen und die TAVI bei Aortenklappeninsuffizienz in Zukunft eine Rolle spielen könnte. Insuffizienzen können jedoch mit einer so großen Anulusgröße einhergehen, dass keine der aktuell verfügbaren Transkatheterklappenprothesen eine ausreichende Größe besitzt.

In unserer Arbeit konnte unter anderem durch ein Oversizing eine Fixierung der Klappe erreicht werden. Mit diesem größeren Durchmesser wies die CoreValve™-Prothese weniger Dislokationen auf und schien besser zu halten. Ein Vorteil war offenbar der längere und sanduhrförmig konstruierte Stent der Klappenprothese im Vergleich zur Sapien™-Prothese. Hierbei wird eine radiale Kraft nicht nur auf den Aortenannulus abgegeben, sondern ebenfalls im Bereich der proximalen Aorta.

In den dargestellten Versuchen wurden filzarmierte Klappennähte – wie im klinischen Alltag der Operateure der Arbeitsgruppe - zur subvalvulären Fixierung der Aortenprothese verwendet. Dies führte zum einen zu einer weiteren Stabilisierung des Anulus. Die Filze sorgen zum anderen für eine Kraftverteilung der Nähte auf eine größere Fläche und verhindern ein Einschneiden dieser. Die korrekte Fixierung und Stabilisierung der Transkatheterklappenprothesen wurde hierdurch deutlich erleichtert.

Die Auswahl der Transkatheterklappenprothesen stellt sich in der Literatur heterogen dar. In einem systematischen Review von Yousef et al. wurden 175 Patienten analysiert, in denen eine TAVI bei Aortenklappeninsuffizienz durchgeführt wurde. In dieser Studie wurde bei über 55,7% eine CoreValve™-Klappenprothese genutzt, während eine Sapien-Klappenprothese nahezu nie verwendet wurde (1,7%). 17,5% der Patienten wurde eine JenaValve™ (JenaValve™ Technology GmbH, München, Deutschland) eingesetzt, die eine Zulassung für diese Indikation bekam. Bei 17,7% der Patienten trat nach der Intervention noch eine Aortenklappeninsuffizienz > Grad 2 auf, bei 4,6% sogar > Grad 3 [87]. Unsere Beobachtung findet sich auch in den Ergebnissen einer Analyse des CHOICE-Extend registry aus Bad Segeberg wieder, an welchem die hiesige Klinik auch teilnahm. Dort stellte man für die CoreValve™-Prothese eine Notwendigkeit des

größeren Oversizings im Vergleich zur Sapien-3™ Prothese fest [1]. Um die CoreValve™-Herzklappe auch für größere Aortenklappenannulus (26-30mm) verfügbar zu machen, wurde von Medtronic, dem Hersteller der CoreValve™-Herzklappe, ein Modell mit einem noch größeren Durchmesser (Größe 34) entwickelt.

Die Kehrseite des Oversizings kann eine veränderte Segelbewegung der Klappen nach sich ziehen. Die Klappenprothese dehnt den Annulus mit ihrer Größe nicht aus, sondern die radiale Kraft der TAVI-Prothese wird dazu genutzt, Halt im Aortenklappenannulus zu finden. Dies könnte zur Folge haben, dass die Segel sich nicht wie vorgesehen bewegen können. Ein Oversizing bedingt folgend auch immer eine erhöhte Rupturgefahr des Annulus und ggf. eine Dissektionsgefahr der Aorta. Es wird in der Literatur ein Oversizing bis zu maximal 20% empfohlen, um diese Komplikation zu vermeiden [4].

Für die Sapien™-Herzklappe wurde die Verankerung unter anderem durch eine Steigerung des Drucks im Ballonkatheter erreicht. Dies ist eine Methode, die in sehr engen Grenzen stattfinden muss. Eine zu starke Erhöhung des Drucks kann zu Schäden an den Klappensegeln und am Stentgerüst führen.

Trotz der genannten Schwierigkeiten stellt die Option der TAVI für das Patientenkollektiv eine gute Möglichkeit dar, eine verbesserte Lebensqualität zu erreichen.

Alternativbehandlungen sind bei einem Hochrisikoprofil nur begrenzt möglich. Kurzzeitdaten über die 30-Tage-Sterblichkeit zeigen vergleichbare Ergebnisse der TAVI bei Aortenklappeninsuffizienz zur Operation bei Hochrisiko-Patienten [87].

4.1 Koronarfluss

Neben der Verankerung der Transkatheterklappenprothesen im Aortenannulus wurde untersucht, ob die Interaktion von Aortenprothese und Transkatheterklappenprothese zu weiteren Komplikationen führen könnte, wie zum Beispiel einer möglichen Koronararterienobstruktion.

In Arbeiten von Eltchaninoff aus Frankreich und Rodés-Cabau aus Canada liegen die Raten für die Koronarobstruktion bei 1,2 und 0,9% [25,62]. Als Ursache wurde einerseits das Einklemmen des nativen Klappensegels zwischen Stent und Aortenwand ausgemacht, andererseits ist es auch möglich, dass ein Segel der implantierten Klappenprothese sich oberhalb der Koronarostien an den

sinutubulären Übergang anlegt und so einen regelrechten Blutfluss verhindert [29,55]. Riberio et al. stellten zudem fest, dass es in Bezug auf die Obstruktion einen Unterschied zwischen ballonexpandierten (1,1%) und selbstexpandierenden (0,4%) Transkatheterklappenprothesen gibt. Ursächlich hierfür könnten, neben der anderen Bauart, die beim CoreValve™-System genaueren Vorgaben des Herstellers zur Ostienhöhe, Prothesengröße und Positionierung sein, um eben diese Komplikation zu verhindern [60]. In einer großen, multizentrischen, retrospektiven Studie, in der 17.092 Interventionen analysiert wurden, lag die Obstruktionsrate wiederum bei den selbstexpandierenden Klappen (0,36%) höher als bei den ballonexpandierten (0,11%) [39].

Nach sorgfältiger Implantation der Transkatheterklappenprothesen ist in dieser Arbeit keine statistisch relevante Veränderung des Koronarflusses aufgetreten. Dies trifft sowohl auf den Vergleich zwischen den einzelnen TAVI-Klappen als auch für den Vergleich der zwei unterschiedlichen Gefäßprothesen zu. Die unterschiedliche Art der Gefäßprothesen wurde ausgewählt, da der Durchmesser auf Höhe der Sinus von Riberio et al. als ein Risikofaktor für die Koronarostienverlegung ausgemacht wurde [60] und man diesen Risikofaktor durch die unterschiedlichen Prothesen überprüfen konnte.

In vivo spielt die Windkesselfunktion der Aorta eine bedeutende Rolle in der Versorgung der Koronararterien. Durch das Elastin in der Aortenwand dehnt sich diese in der Systole aus, bildet ein Reservoir für das ausgeworfene Blut und kann dies dann in der Diastole wieder abgeben. Diese Konstellation sorgt dann, neben einem kontinuierlicheren Blutfluss in der Peripherie, für eine ideale diastolische Durchblutung der Koronarien [14]. Bei Patienten mit Aortenwurzelersatz ist diese Funktion nicht mehr gegeben, da die Gefäßprothesen aufgrund ihrer Materialbeschaffenheit nur eine sehr begrenzte Elastizität aufweisen. Arbeiten von Richardt et al. zeigten, dass der Vorteil der Sinus-Prothese in einer eher physiologischeren Hämodynamik und der Reduktion der Langzeitbelastung der Klappensegel liegt [61].

Weiterer Hauptrisikofaktor der Ostienverlegung ist die Höhe der Abgänge der Koronararterien. So treten ab einer Abgangshöhe von <12 mm vermehrt Obstruktionen auf [39,60]. In der vorgelegten Arbeit ist auch der zweite Risikofaktor mit der Wahl der Ostienhöhe von 11 mm (links) und 12 mm (rechts) beachtet worden. Möglicherweise wäre bei einer extremeren Auslegung dieser Parameter

eine Obstruktion aufgetreten. Es könnte erwartet werden, dass der Koronarfluss bei einer niedrigeren Ostienhöhe zunächst in der geraden Prothese, aufgrund des reduzierten Diameters im Bereich der Ostien, reduziert werden würde.

Da die Operateure die Höhe der Koronarostien bei der Implantation in die Aortenprothese nach anatomischen Gesichtspunkten selbst festlegen, wurden Werte auf niedrigem, aber realistischem Niveau ausgewählt. Um diesen Risikofaktoren in-vivo dennoch Rechnung zu tragen, wäre bei einer geplanten Intervention vorab eine genaue Analyse der anatomischen Gegebenheiten zum Beispiel mittels EKG-getriggertem CT notwendig, um dann die optimale Ostienhöhe zu definieren. Die in dieser Arbeit durchgeführten Messungen deuten darauf hin, dass eine Ostienhöhe von 11 mm (links) und 12 mm (rechts) zu keiner Verlegung der Ostien führen sollte.

4.2 Hämodynamik und Klappenöffnungsfläche

Wichtige Parameter für das Outcome der Patienten nach einer TAVI sind unter anderem die Klappenöffnungsfläche, der transvalvuläre Druckgradient sowie das Leckagevolumen. Der Druckgradient ist dabei unter anderem abhängig von der Klappenöffnungsfläche. Von Bedeutung ist, dass die neue Herzklappe keine zu kleine Klappenöffnungsfläche besitzt und folglich der transvalvuläre Druckgradient nach der Implantation nicht ansteigt. Eine nach Prothesenimplantation verminderte Klappenöffnungsfläche mit konsekutiv erhöhtem transvalvulärem Druck führt zu einem schlechteren klinischen Outcome der Patienten[28].

In dieser Arbeit wurden die Klappenöffnungsfläche sowie der mittlere und maximale transvalvuläre Druck bestimmt. Es kam zu einer signifikanten Erhöhung des transvalvulären Drucks nach Implantation der CoreValve™ Evolut™-Klappe. Die wahrscheinlichste Erklärung dafür ist die festgestellte Reduktion der Klappenöffnungsfläche. Es ist in den Rohdaten in fünf von sechs gemessenen Vergleichen eine Reduktion der CoreValve™-Klappenöffnungsfläche zu sehen, sodass hier eine Korrelation zum Druckanstieg zumindest vermutet werden kann. Bei diesem Ergebnis ist allerdings von einer geringen klinischen Relevanz auszugehen, da die Werte lediglich minimal über dem normalen Niveau (2-4mmHg) liegen und man erst ab Werten von >25mmHg von einer mittelgradigen Aortenklappenstenose ausgeht [6]. Ein weiterer Grund für die Reduktion der Klappenöffnungsfläche ist, dass die Versuche nicht an stenotisch veränderten

Aortenklappen durchgeführt wurden. Es liegt daher vorab keine reduzierte Klappenöffnungsfläche vor. Durch die Transkatheterklappenprothesen wird am ehesten eine Verringerung des Anulusdurchmessers und dadurch eine konsekutive Verringerung der Klappenöffnungsfläche provoziert.

Wie oben beschrieben, wurde für die CoreValve™ Evolut™ eine wesentlich größere Prothesengröße benötigt. Für diese Transkatheterklappenprothese zeigte sich in der Sinusprothese eine signifikant kleinere Klappenöffnungsfläche. Dies deutet darauf hin, dass sich auf Kosten der Verankerung die Transkatheterklappenprothese möglicherweise nicht vollständig ausdehnen kann. Individuelle anatomische Gegebenheiten der Herzen können für eine veränderte Klappenöffnungsfläche ebenfalls ausschlaggebend sein oder, trotz aller Sorgfalt, eine nicht optimale Aortenprothesenposition.

Für die Sapien-3™ konnte keine signifikante Veränderung der Druckgradienten sowie der Klappenöffnungsflächen festgestellt werden. Durch das weniger notwendige Oversizing können sich die Sapien-3™-Prothesen offenbar ausreichend entfalten und so physiologischere Segelbewegungen mit ausreichender Klappenöffnungsfläche entstehen.

Das Leckagevolumen repräsentiert den diastolischen Volumenverlust durch den retrograden Fluss über die Aortenklappe und ist ein Parameter für eine Anulusdilatation, also eine veränderte Klappengeometrie. Hauptursache für ein erhöhtes Volumen ist ein nicht suffizienter Klappenschluss.

Das Leckagevolumen sollte möglichst gering sein. Es bedeutet einen Energieverlust für das Herz, weil es dadurch mehr Energie für die Pumpleistung aufbringen muss und sich eine Herzinsuffizienz entwickeln kann, welche wiederum einen verfrühten Tod zur Folge haben kann.

In den Messungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Anstieg des Leckagevolumens nach Implantation beider Transkatheterklappenprothesen und in beiden Gefäßprothesen. In unseren Videoaufnahmen konnten wir überwiegend einen suffizienten Klappenschluss feststellen. Möglicherweise sind einzelne kleine Leckagen, die sich in dem hämodynamischen Ergebnis widerspiegeln, auf den Videoaufnahmen nicht erfasst worden. Zu diskutieren ist auch, dass in den Versuchen vermutlich eine kleine Menge nicht nur durch die insuffizient

geschlossenen Transkatheterklappenprothesen, sondern paravalvulär zurückgeflossen sein könnte.

4.3 Limitationen

Die Versuche wurden an einem Linksherzsimulator durchgeführt. Studien zeigten, dass dieser eine gute Darstellung des physiologischen Kreislaufs erreicht [66]. Trotz dieser Daten handelt es sich um die Simulation eines physiologisch hochkomplexen Systems, welches nicht in aller Konsequenz nachgeahmt werden kann. Allerdings ist der Linksherzsimulator ein international etablierter und anerkannter Versuchsaufbau.

Auch die Schweineherzen kommen in ihrer Anatomie und Physiologie den menschlichen recht nah, weisen aber auch Unterschiede auf [17]. Eine Limitation ist der im Mittelwert etwas kleinere Aortenannulus der Schweineherzen sowie die unterschiedlichen Gewebe der Anuli.

Für die Versuche wurde Kochsalzlösung in Raumtemperatur verwendet, welche nur näherungsweise das Blut des Menschen darstellt. Dies zeigte sich insbesondere in der Dichtigkeit der Prothesen. Während sich die Prothesen in vivo durch die Gerinnungsfunktion des Blutes im Prothesengewebe gut abdichten, war dies in vitro nicht möglich. Durch teilweise Anwendung von Silikonkleber an undichten Stellen konnte eine Abdichtung erreicht werden.

Im Versuchsablauf mussten zwischenzeitlich technische Anpassungen am Bauteil für die Koronarflussmessung unternommen werden. Dies führte zu einer systematischen Veränderung bei der Bestimmung des linkskoronaren Flusses. Die entscheidende Fragestellung des Flussunterschieds innerhalb einer Messreihe an einem Herzen war dadurch nicht beeinträchtigt.

Alle genannten Limitationen haben zur Folge, dass die Situation in vitro nur näherungsweise die Verhältnisse in vivo nachbilden kann und zur Übertragung der Fragestellung in die Klinik weitere Untersuchungen notwendig sind.

5. Zusammenfassung

Die guten Ergebnisse der Patienten nach klappenerhaltendem Aortenwurzelersatz mit der Reimplantationstechnik nach David lassen die Annahme zu, dass es durch die gestiegene Lebenserwartung in Zukunft auch in diesem Patientenkollektiv zu altersabhängigen Erkrankungen der Aortenklappe kommen wird. Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) wird zunehmend häufiger angewandt und stellt insbesondere für Patienten mit einem höheren Operationsrisiko eine verbesserte Behandlungsoption bei Aortenklappenerkrankungen dar. Um herauszufinden, ob eine TAVI für Patienten nach einem klappenerhaltenden Aortenwurzelersatz eine Behandlungsmöglichkeit einer späteren Klappenpathologie darstellen könnte, wurde die Operation mit zwei unterschiedlichen Gefäßprothesen an Schweineherzen durchgeführt, Transkatheterklappenprothesen eingesetzt und in einem in-vitro-Kreislaufmodell untersucht.

Es kamen die zwei am Markt gebräuchlichsten Transkatheterklappenprothesen aus der Sapien™- und der CoreValve™-Familie sowie zwei unterschiedliche Gefäßprothesen (gerade Prothese und Sinus-Prothese) zum Einsatz. Untersucht wurden die Koronarperfusion sowie die technische Machbarkeit, insbesondere die Verankerung der Klappe im Aortenanulus. Als Parameter für die Funktionalität der implantierten Klappe wurden die Hämodynamik sowie die Klappenöffnungsfläche gemessen. Zusätzlich wurde die Fixierung und das Öffnungs- und Schließverhalten der Transkatheterklappenprothesen mit einer Hochgeschwindigkeitskamera beurteilt.

Im Ergebnis zeigte sich keine signifikante Reduktion des Koronarflusses. Die Hämodynamik änderte sich geringfügig in Abhängigkeit der Klappenart. Veränderungen zeigten sich in der Klappenöffnungsfläche, dem Leckagevolumen sowie dem mittleren transvalvulären Druckgradienten ohne die Entwicklung einer stenotischen Komponente oder relevanter Insuffizienzen.

Eine Schwierigkeit stellte die Verankerung der Klappe dar. So musste für die CoreValve™ Evolut™ ein deutliches Oversizing™ der Transkatheterklappenprothese (Größe 29 mm bei ca. 23 mm Anulusdiameter) sowie bei der Sapien-3™ ein hoher Druck bei der Entfaltung genutzt werden, um eine gute Verankerung zu erreichen. Zusätzlich wurde der Anulus, wie bei der David-OP üblich, mit Filznähten stabilisiert.

Zusammenfassend scheint eine TAVI nach der Reimplantationstechnik nach David unabhängig von der verwendeten Gefäßprothese und unter geringfügigen Änderungen der Hämodynamik, abhängig von der Klappenart, aber ohne relevante Beeinträchtigung des Koronarflusses und der Hämodynamik, möglich zu sein. Die Problematik der Verankerung sowie die genaue Indikationsstellung sollten in weiteren klinischen Studien beurteilt werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1 *Abdelghani M, Mankerious N, Allali A, Landt M, Kaur J, Sulimov DS, Merten C, Sachse S, Mehilli J, Neumann F-J, Frerker C, Kurz T, El-Mawardy M, Richardt G, Abdel-Wahab M.* Bioprosthetic Valve Performance After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Valves in Large Versus Small Aortic Valve Annuli: Insights From the CHOICE Trial and the CHOICE-Extend Registry. *JACC. Cardiovascular interventions* 2018; 11(24): 2507–2518
- 2 *Albes JM, Stock UA, Hartrumpf M.* Restitution of the aortic valve: What is new, what is proven, and what is obsolete? *The Annals of Thoracic Surgery* 2005; 80(4): 1540–1549
- 3 AMBOSS - Ehlers-Danlos-Syndrom und Marfan-Syndrom.
<https://next.amboss.com/de/article/hk0cnT#Zc00d0ec2f2990195edc4f738f42f6882> Zugriff am 12.01.2020
- 4 *Arias EA, Bhan A, Lim ZY, Mullen M.* TAVI for Pure Native Aortic Regurgitation: Are We There Yet? *Interventional cardiology (London, England)* 2019; 14(1): 26–30
- 5 *Arjunon S, Rathan S, Jo H, Yoganathan AP.* Aortic valve: Mechanical environment and mechanobiology. *Annals of biomedical engineering* 2013; 41(7): 1331–1346
- 6 *Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Jung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M.* Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Journal of the American Society of Echocardiography official publication of the American Society of Echocardiography* 2009; 22(1): 1-23; quiz 101-2
- 7 *Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Gummert J.* German Heart Surgery Report 2020: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2021; 69(4): 294–307
- 8 *Beurtheret S, Karam N, Resseguier N, Houel R, Modine T, Folliguet T, Chamandi C, Com O, Gelisse R, Bille J, Joly P, Barra N, Tavildari A, Commeau P, Armero S, Pankert M, Pansieri M, Siame S, Koning R, Laskar M, Le Dolley Y, Maudiere A, Villette B, Khanoyan P, Seitz J, Blanchard D, Spaulding C,*

- Lefevre T, van Belle E, Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Verhoye JP, Abi-Akar R, Achouh P, Cuisset T, Leprince P, Marijon E, Le Breton H, Lafont A.* Femoral Versus Nonfemoral Peripheral Access for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 74(22): 2728–2739
- 9 *Boodhwani M, Kerchove L de, El Khoury G.* Aortic root replacement using the reimplantation technique: Tips and tricks. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2009; 8(5): 584–586
- 10 *Booher AM, Eagle KA.* Diagnosis and management issues in thoracic aortic aneurysm. *American heart journal* 2011; 162(1): 38-46.e1
- 11 *Carpentier A, Adams DH, Filsoufi F.* Carpentier's reconstructive valve surgery: From valve analysis to valve reconstruction. Maryland Heights, Mo: Saunders/Elsevier; 2010
- 12 *Chakravarty T, Patel A, Kapadia S, Raschpichler M, Smalling RW, Szeto WY, Abramowitz Y, Cheng W, Douglas PS, Hahn RT, Herrmann HC, Kereiakes D, Svensson L, Yoon S-H, Babaliaros VC, Kodali S, Thourani VH, Alu MC, Liu Y, McAndrew T, Mack M, Leon MB, Makkar RR.* Anticoagulation After Surgical or Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 74(9): 1190–1200
- 13 *Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz AJ, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN.* Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *Journal of the American Medical Association* 2014; 312(13): 1323–1329
- 14 *Cocciolone AJ, Hawes JZ, Staiculescu MC, Johnson EO, Murshed M, Wagenseil JE.* Elastin, arterial mechanics, and cardiovascular disease. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 2018; 315(2): H189-H205
- 15 *Coselli JS, Volguina IV, LeMaire SA, Sundt TM, Connolly HM, Stephens EH, Schaff HV, Milewicz DM, Vricella LA, Dietz HC, Minard CG, Miller DC.* Early and 1-year outcomes of aortic root surgery in patients with Marfan syndrome: A prospective, multicenter, comparative study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2014; 147(6): 1758-66, 1767.e1-4
- 16 *Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB.* Percutaneous transcatheter implantation

- of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation* 2002; 106(24): 3006–3008
- 17 *Crick SJ, Sheppard MN, Ho SY, Gebstein L, Anderson RH.* Anatomy of the pig heart: Comparisons with normal human cardiac structure. *Journal of Anatomy* 1998; 193(1): 105–119
- 18 *Czerny M, Schmidli J, Adler S, van den Berg JC, Bertoglio L, Carrel T, Chiesa R, Clough RE, Eberle B, Etz C, Grabenwöger M, Haulon S, Jakob H, Kari FA, Mestres CA, Pacini D, Resch T, Rylski B, Schoenhoff F, Shrestha M, Tengg-Kobligk H von, Tsagakis K, Wyss TR.* Current options and recommendations for the treatment of thoracic aortic pathologies involving the aortic arch: An expert consensus document of the European Association for Cardio-Thoracic surgery (EACTS) and the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European journal of cardio-thoracic surgery official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2019; 55(1): 133–162
- 19 *David TE.* Aortic Valve Sparing in Different Aortic Valve and Aortic Root Conditions. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 68(6): 654–664
- 20 *David TE, Feindel CM.* An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1992; 103(4): 617-21; discussion 622
- 21 *David TE, Feindel CM, Bos J.* Repair of the aortic valve in patients with aortic insufficiency and aortic root aneurysm. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1995; 109(2): 345–352
- 22 *David TE, Feindel CM, Webb GD, Colman JM, Armstrong S, Maganti M.* Long-term results of aortic valve-sparing operations for aortic root aneurysm. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2006; 132(2): 347–354
- 23 Diagnosen Diagnosedaten der Krankenhäuser Deutschland Tabelle; 2020. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=73770026&nummer=550&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=81788031 Zugriff am 12.01.2020
- 24 *Eggebrecht H, Niethammer M.* Transkatheter- Aortenklappenersatz (TAVI). *Hessisches Ärzteblatt*; 2019(3): 158–161

- 25 *Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, lung B, Donzeau-Gouge P, Tribouilloy C, Debrux J-L, Pavie A, Gueret P.* Transcatheter aortic valve implantation: Early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *European heart journal* 2011; 32(2): 191–197
- 26 *Emery RW, Krogh CC, Arom KV, Emery AM, Benyo-Albrecht K, Joyce LD, Nicoloff DM.* The St. Jude Medical cardiac valve prosthesis: A 25-year experience with single valve replacement. *The Annals of Thoracic Surgery* 2005; 79(3): 776-82; discussion 782-3
- 27 *Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwöger M, Haverich A, lung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RSv, Vrints CJM.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2014; 35(41): 2873–2926
- 28 *Ewe SH, Muratori M, Delgado V, Pepi M, Tamborini G, Fusini L, Klautz RJM, Gripari P, Bax JJ, Fusari M, Schalij MJ, Marsan NA.* Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 58(18): 1910–1918
- 29 *Flecher EM, Curry JW, Joudinaud TM, Kegel CL, Weber PA, Duran CMG.* Coronary flow obstruction in percutaneous aortic valve replacement. An in vitro study. *European journal of cardio-thoracic surgery official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2007; 32(2): 291-4; discussion 295
- 30 *Flynn CD, Tian DH, Wilson-Smith A, David T, Matalanis G, Misfeld M, Mastrobuoni S, El Khoury G, Yan TD.* Systematic review and meta-analysis of surgical outcomes in Marfan patients undergoing aortic root surgery by composite-valve graft or valve sparing root replacement. *Annals of cardiothoracic surgery* 2017; 6(6): 570–581

- 31 *Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML, Stewart AS, Eagle KA, Fuster V.* Thoracic aortic aneurysm and dissection. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64(16): 1725–1739
- 32 *Hanke T, Charitos EI, Stierle U, Robinson D, Gorski A, Sievers H-H, Misfeld M.* Factors associated with the development of aortic valve regurgitation over time after two different techniques of valve-sparing aortic root surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2009; 137(2): 314–319
- 33 *Hasan A, Poloniecki J, Child A.* Ageing in Marfan syndrome. *International journal of clinical practice* 2007; 61(8): 1308–1320
- 34 *Herold G, Hrsg.* Innere Medizin 2018: Eine vorlesungsorientierte Darstellung unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold; 2018
- 35 *International Organisation for Standardization.* ISO 5840-1:2021 Cardiovascular implants - Cardiac valve prostheses - Part 1: General requirements; 2021. <https://www.iso.org/standard/77033.html> Zugriff am 20.12.2021
- 36 *International Organisation for Standardization.* ISO 5840 - Cardiovascular implants - Cardiac valve prostheses. Genf; 1996. <https://www.iso.org/standard/61732.html> Zugriff am 03.04.2017
- 37 *IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, Berlin.* Qualitätsreport 2020
- 38 *Isselbacher EM, Lino Cardenas CL, Lindsay ME.* Hereditary Influence in Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *Circulation* 2016; 133(24): 2516–2528
- 39 *Jabbour RJ, Tanaka A, Finkelstein A, Mack M, Tamburino C, van Mieghem N, Backer O de, Testa L, Gatto P, Purita P, Rahhab Z, Veulemans V, Stundl A, Barbanti M, Nerla R, Sinning JM, Dvir D, Tarantini G, Szerlip M, Scholtz W, Scholtz S, Tchetché D, Castriota F, Butter C, Søndergaard L, Abdel-Wahab M, Sievert H, Alfieri O, Webb J, Rodés-Cabau J, Colombo A, Latib A.* Delayed Coronary Obstruction After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 71(14): 1513–1524
- 40 *Jana S, Hu M, Shen M, Kassiri Z.* Extracellular matrix, regional heterogeneity of the aorta, and aortic aneurysm. *Experimental & molecular medicine* 2019; 51(12): 1–15

- 41 Jiang J, Liu X, He Y, Xu Q, Zhu Q, Jaiswal S, Wang L, Hu P, Gao F, Sun Y, Liu C, Lin X, Liang J, Ren K, Wang JAA. Transcatheter Aortic Valve Replacement for Pure Native Aortic Valve Regurgitation: A Systematic Review. *Cardiology* 2018; 141(3): 132–140
- 42 Kallenbach K, Baraki H, Khaladj N, Kamiya H, Hagl C, Haverich A, Karck M. Aortic valve-sparing operation in Marfan syndrome: What do we know after a decade? *The Annals of Thoracic Surgery* 2007; 83(2): S764-8; discussion S785-90
- 43 Kallenbach K, Karck M, Pak D, Salcher R, Khaladj N, Leyh R, Hagl C, Haverich A. Decade of aortic valve sparing reimplantation: Are we pushing the limits too far? *Circulation* 2005; 112(9 Suppl): I253-9
- 44 Kerchove L de, Momeni M, Aphram G, Watremez C, Bollen X, Jashari R, Boodhwani M, Astarci P, Noirhomme P, El Khoury G. Free margin length and coaptation surface area in normal tricuspid aortic valve: An anatomical study. *European journal of cardio-thoracic surgery official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2018; 53(5): 1040–1048
- 45 Koullias G, Modak R, Tranquilli M, Korkolis DP, Barash P, Elefteriades JA. Mechanical deterioration underlies malignant behavior of aneurysmal human ascending aorta. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2005; 130(3): 677–683
- 46 Krasopoulos G, Falconieri F, Benedetto U, Newton J, Sayeed R, Kharbanda R, Banning A. European real world trans-catheter aortic valve implantation: Systematic review and meta-analysis of European national registries. *Journal of cardiothoracic surgery* 2016; 11(1): 159
- 47 Kühnl A, Erk A, Trenner M, Salvermoser M, Schmid V, Eckstein H-H. Incidence, Treatment and Mortality in Patients with Abdominal Aortic Aneurysms. *Deutsches Ärzteblatt international* 2017; 114(22-23): 391–398
- 48 Lavall D, Schäfers H-J, Böhm M, Laufs U. Aneurysms of the ascending aorta. *Deutsches Ärzteblatt international* 2012; 109(13): 227–233
- 49 Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic

- stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine* 2010; 363(17): 1597–1607
- 50 Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, Backer JF de, Oswald GL, Symoens S, Manouvrier S, Roberts AE, Faravelli F, Greco MA, Pyeritz RE, Milewicz DM, Coucke PJ, Cameron DE, Braverman AC, Byers PH, Paepe AM de, Dietz HC. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *The New England journal of medicine* 2006; 355(8): 788–798
- 51 Matalanis G, Perera NK. Aortic valve sparing root surgery for Marfan syndrome. *Annals of cardiothoracic surgery* 2017; 6(6): 682–691
- 52 Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos J-F, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, Pellikka PA, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation* 2008; 117(21): 2776–2784
- 53 Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, Eidem B, Edwards WD, Sundt TM, Enriquez-Sarano M. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2011; 306(10): 1104–1112
- 54 Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *The New England journal of medicine* 1972; 286(15): 804–808
- 55 Neylon A, Ahmed K, Mercanti F, Sharif F, Mylotte D. Transcatheter aortic valve implantation: Status update. *Journal of thoracic disease* 2018; 10(Suppl 30): S3637-S3645
- 56 Oderich GS, Kärkkäinen JM, Reed NR, Tenorio ER, Sandri GA. Penetrating Aortic Ulcer and Intramural Hematoma. *Cardiovascular and interventional radiology* 2019; 42(3): 321–334
- 57 Oechtering TH, Hons CF, Sieren M, Hunold P, Hennemuth A, Huellebrand M, Drexel J, Scharfschwerdt M, Richardt D, Sievers H-H, Barkhausen J, Frydrychowicz A. Time-resolved 3-dimensional magnetic resonance phase contrast imaging (4D Flow MRI) analysis of hemodynamics in valve-sparing aortic root repair with an anatomically shaped sinus prosthesis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2016; 152(2): 418-427.e1

- 58 *Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH.* Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *The New England journal of medicine* 2000; 342(10): 673–680
- 59 *Ramaraj R, Sorrell VL.* Degenerative aortic stenosis. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)* 2008; 336(7643): 550–555
- 60 *Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, Cohen MG, Kapadia SR, Kodali S, Tamburino C, Barbanti M, Chakravarty T, Jilaihawi H, Paradis J-M, Brito FS de, Cánovas SJ, Cheema AN, Jaegere PP de, del Valle R, Chiam PTL, Moreno R, Pradas G, Ruel M, Salgado-Fernández J, Sarmiento-Leite R, Toeg HD, Velianou JL, Zajarias A, Babaliaros V, Cura F, Dager AE, Manoharan G, Lerakis S, Pichard AD, Radhakrishnan S, Perin MA, Dumont E, Larose E, Pasian SG, Nombela-Franco L, Urena M, Tuzcu EM, Leon MB, Amat-Santos IJ, Leipsic J, Rodés-Cabau J.* Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: Insights from a large multicenter registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62(17): 1552–1562
- 61 *Richardt D, Karluss A, Schmidtke C, Sievers H-H, Scharfschwerdt M.* A new sinus prosthesis for aortic valve-sparing surgery maintaining the shape of the root at systemic pressure. *The Annals of Thoracic Surgery* 2010; 89(3): 943–946
- 62 *Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, Osten M, Natarajan MK, Velianou JL, Martucci G, DeVarennes B, Chisholm R, Peterson MD, Lichtenstein SV, Nietlispach F, Doyle D, DeLarochelière R, Teoh K, Chu V, Dancea A, Lachapelle K, Cheema A, Latter D, Horlick E.* Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: Acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55(11): 1080–1090
- 63 *Rodriguez-Gabella T, Voisine P, Puri R, Pibarot P, Rodés-Cabau J.* Aortic Bioprosthetic Valve Durability: Incidence, Mechanisms, Predictors, and Management of Surgical and Transcatheter Valve Degeneration. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70(8): 1013–1028
- 64 *Roy DA, Schaefer U, Guetta V, Hildick-Smith D, Möllmann H, Dumonteil N, Modine T, Bosmans J, Petronio AS, Moat N, Linke A, Moris C, Champagnac D,*

- Parma R, Ochala A, Medvedofsky D, Patterson T, Woitek F, Jahangiri M, Laborde J-C, Brecker SJ.* Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 61(15): 1577–1584
- 65 *Salameh MJ, Black JH, Ratchford EV.* Thoracic aortic aneurysm. *Vascular medicine (London, England)* 2018; 23(6): 573–578
- 66 *Scharfschwerdt M, Misfeld M, Sievers H-H.* The Influence of a Nonlinear Resistance Element Upon In Vitro Aortic Pressure Tracings and Aortic Valve Motions. *ASAIO Journal* 2004; 50(5): 498–502
- 67 *Schmid C.* Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie (German Edition). 2nd ed. Dordrecht: Springer; 2007
- 68 *Shah SY, Higgins A, Desai MY.* Bicuspid aortic valve: Basics and beyond. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2018; 85(10): 779–784
- 69 *Shrestha M, Baraki H, Maeding I, Fitzner S, Sarikouch S, Khaladj N, Hagl C, Haverich A.* Long-term results after aortic valve-sparing operation (David I)†. *European journal of cardio-thoracic surgery official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2012; 41(1): 56-61; discussion 61-2
- 70 *Sievers H-H, Rylski B, Czerny M, Baier ALM, Kreibich M, Siepe M, Beyersdorf F.* Aortic dissection reconsidered: Type, entry site, malperfusion classification adding clarity and enabling outcome prediction. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2020; 30(3): 451–457
- 71 *Sievers H-H, Schmidtke C.* A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2007; 133(5): 1226–1233
- 72 *Sievers H-H, Stock S, Stierle U, Klotz S, Charitos EI, Diwokoy M, Richardt D.* Longer-term results, z scores, and decision nomograms for treatment of the ascending aorta in 1693 bicuspid aortic valve operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2018; 155(2): 549-559.e2
- 73 *Silverman Dea.* Life expectancy in the Marfan syndrome. *The American Journal of Cardiology* 1995; 75(2): 157–160
- 74 *Stein PD, Blick EF, Shields SK, Matta F.* Sinus of Valsalva: A converging nozzle that contributes to stable flow in the coronary arteries. *Journal of Anatomy* 2014; 225(1): 94–97

- 75 *Stephens EH, Liang DH, Kvitting J-PE, Kari FA, Fischbein MP, Mitchell RS, Miller DC.* Incidence and progression of mild aortic regurgitation after Tirone David reimplantation valve-sparing aortic root replacement. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2014; 147(1): 169-77, 178.e1-178.e3
- 76 *Svensson LG.* Sizing for modified david's reimplantation procedure. *The Annals of Thoracic Surgery* 2003; 76(5): 1751–1753
- 77 *Tian D, Rahnavardi M, Yan TD.* Aortic valve sparing operations in aortic root aneurysms: Remodeling or reimplantation? *Annals of cardiothoracic surgery* 2013; 2(1): 44–52
- 78 *Tranquilli WJ, Parks CM, Thurmon JC, Benson GJ, Koritz GD, Manohar M, et al.:* Organ blood flow and distribution of cardiac output in nonanesthetized swine. *American Journal of Veterinary Research*; 1982(43): 895–897
- 79 *Treasure T, Takkenberg JJM, Pepper J.* Republished review: Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome and other congenital disorders associated with aortic root aneurysms. *Postgraduate medical journal* 2016; 92(1084): 112–117
- 80 *Tsamis A, Krawiec JT, Vorp DA.* Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: A review. *Journal of the Royal Society, Interface* 2013; 10(83): 20121004
- 81 *Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, Bonis M de, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, O'Connell UO von, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European heart journal* 2012; 33(19): 2451–2496
- 82 *Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A.* Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal* 2007; 28(2): 230–268
- 83 *Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, Bonis M de, Paulis R de, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba*

-
- JR, Tribouilloy C, Wojakowski W.* 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal* 2021
- 84 *Vanem TT, Geiran OR, Krohg-Sørensen K, Røe C, Paus B, Rand-Hendriksen S.* Survival, causes of death, and cardiovascular events in patients with Marfan syndrome. *Molecular genetics & genomic medicine* 2018; 6(6): 1114–1123
- 85 *Waldeyer A, Fanghänel J, Hrsg.* Waldeyer Anatomie des Menschen: [Lehrbuch und Atlas in einem Band]. 18th ed. Berlin: de Gruyter; 2009
- 86 *Winter M-P, Bartko P, Hofer F, Zbiral M, Burger A, Ghanim B, Kastner J, Lang IM, Mascherbauer J, Hengstenberg C, Gollasch G.* Evolution of outcome and complications in TAVR: A meta-analysis of observational and randomized studies. *Scientific reports* 2020; 10(1): 15568
- 87 *Yousef A, MacDonald Z, Simard T, Russo JJ, Feder J, Froeschl MV, Dick A, Glover C, Burwash IG, Latib A, Rodés-Cabau J, Labinaz M, Hibbert B.* Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) for Native Aortic Valve Regurgitation - A Systematic Review. *Circulation journal official journal of the Japanese Circulation Society* 2018; 82(3): 895–902

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Der anatomische Aufbau der Aortenwurzel.....	2
Abb. 2: Aufgeklappte Aortenklappe mit den Sinus aortae	3
Abb. 3: Normwerte für die Dimensionen an der Aortenklappe.....	4
Abb. 4: Die Abbildung zeigt die unterschiedlichen Kräfte, die während eines Herzzyklus´ auf die Aortenklappe wirken	5
Abb. 5: Indikationen für eine operative Intervention	6
Abb. 6: Empfehlungen für das Management von Patienten mit TAA.....	7
Abb. 7: DeBakey Klassifikation (Typen I, II, III) und Stanford Klassifikation	9
Abb. 8: Formen des akuten Aortensyndroms.	13
Abb. 9: Normale anatomische Situation i einer Aortenwurzel.....	18
Abb. 10: Ausmessen der Anulusgröße mittels Zentimetermaßes.....	19
Abb. 11: Vorlegen der Anastomosennähte von subvalvulär.....	20
Abb. 12: Die Prothese wurde an den Nähten heruntergeführt.....	21
Abb. 13: Die zungenförmigen Ausläufer der Prothese werden an die u-förmig eingeschnittenen Bereiche anastomosiert.....	22
Abb. 14: Eingriffszahlentwicklung seit 2008 für TAVI und AKE-OP.....	23
Abb. 15: Auswahl möglicher Zugangswege der TAVI.	24
Abb. 16 Schweineherz	28
Abb. 17: Uni-Graft™ W SINUS.....	30
Abb. 18: Uni-Graft™ W SINUS, Braun	30
Abb. 19: Gerade Prothese aus Dacron™ mit angenähten Koronarien.....	31
Abb. 20: Zwischen zwei Kommissuren ist die Aorta u-förmig eingeschnitten	32
Abb. 21: Vorgelegte doppelarmierte Nähte.	33
Abb. 22: Die Gefäßprothese wird an den vorgelegten Nähten nach distal auf den Aortenanulus geführt.....	33
Abb. 23: Blick von oben auf die Aortenklappe.....	34
Abb. 24: Die präparierte und „operierte“ Aortenwurzel mit Prothese	34
Abb. 25: Transkatheterklappenprothese Edwards SAPIEN 3™.	35
Abb. 26: Die Klappe wird im Eiswasserbad mit Hilfe eines Trichters zusammengefaltet.....	36

Abb. 27: Transkatheterklappenprothese CoreValve™ Evolut R™	36
Abb. 28: Die Aortenwurzel ist in den Kreislaufsimulator eingespannt.....	37
Abb. 29: Schemazeichnung des Linksherzsimulators	39
Abb. 30: Apparatur zur Messung des Koronarflusses	40
Abb. 31: Volumenflusskurve.....	42
Abb. 32: Kurve des linksventrikulären- und des Aortendrucks	42
Abb. 33: Flussprofil der Arteria coronaria dextra in [ml/min]	43
Abb. 34: Flussprofil der Arteria coronaria sinistra in [ml/min]	43
Abb. 35: Maximale Klappenöffnungsfläche	44
Abb. 36: Gerade Aortenwurzelprothese mit implantierter CoreValve™	45
Abb. 37: Linkskoronarer Fluss in der Diastole [ml/stroke]	47
Abb. 38: Rechtskoronarer Fluss [ml/stroke] in der Diastole.....	48
Abb. 39: Mittlerer Transvalvulärer Druckgradient (TVP _{mean}) [mmHg].....	50
Abb. 40: Maximaler Transvalvulärer Druckgradient (TVP _{peak}) [mmHg].....	51
Abb. 41: Leckagevolumen (V_{leak}) [ml]	52
Abb. 42: Klappenöffnungsfläche [cm ²].....	53
Abb. 43: Geschlossene Sapien 3™ TAVI-Klappe.	54
Abb. 44: Aufnahmen der Kamera einer Systole der nativen Aortenklappe.....	55
Abb. 45: Aufnahmen der Kamera einer Systole mit implantierter Sapien 3™	55
Abb. 46: Aufnahmen der Kamera einer Systole mit implantierter CoreValve™	55

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Aortenklappenregurgitation nach Carpentier.	14
Tabelle 2: Linkskoronarer Fluss [ml/ stroke].....	46
Tabelle 3: Rechtskoronarer Fluss [ml/ stroke]	47
Tabelle 4: Mittlerer Transvalvulärer Druckgradient (TVP_{mean}) [mmHG]	49
Tabelle 5: Maximaler Transvalvulärer Druckgradient (TVP_{peak}) [mmHG]	50
Tabelle 6: Leckagevolumen (V_{leak}) [ml].....	52
Tabelle 7: Maximale Klappenöffnungsfläche [cm ²]	53

7.3 Messdaten

Linkskoronarer Fluss [ml/Herzschlag]

Gerade Prothese

Herz Nr.	Nativ Systole	Nativ Diastole	Sapien™ Syst.	Sapien™ Diastole	CoreValve™ Systole	CoreValve™ Diastole
A801*	-	-	-	-	-	-
A802	0,53	1,09	0,45	0,93	0,50	1,08
A803	0,49	1,11	0,53	1,10	0,58	1,13
A804	0,44	1,15	0,56	1,11	0,63	1,13
A805	0,51	1,12	0,53	1,07	0,59	1,12
A806	0,57	1,11	0,58	1,13	0,60	1,10
A809	0,14	0,82	0,07	0,80	0,06	0,80
A810	0,13	0,74	0,09	0,67	0,13	0,75
A811	0,07	0,69	0,22	0,98	0,09	0,77
Mittelwert	0,36	0,98	0,38	0,97	0,40	0,99
± 1 SD	0,21	0,19	0,22	0,17	0,25	0,18

Sinus Prothese

Herz Nr.	Nativ Systole	Nativ Diastole	Sapien™ Syst.	Sapien™ Diastole	CoreValve™ Systole	CoreValve™ Diastole
A801	0,48	0,71	0,51	1,00	0,56	1,08
A802	0,66	1,18	0,62	1,16	0,58	1,12
A803	0,46	1,06	0,56	1,09	0,40	1,01
A804*	-	-	-	-	-	-
A805	0,58	1,20	0,50	1,10	0,46	1,11
A806	0,51	1,01	0,47	0,93	0,56	1,13
A809	0,28	1,09	0,15	0,94	0,06	0,75
A810	0,13	0,80	0,11	0,96	0,06	0,66
A811	0,12	0,74	0,10	0,70	0,12	0,85
Mittelwert	0,40	0,97	0,38	0,98	0,35	0,96
± 1 SD	0,20	0,20	0,22	0,14	0,23	0,19

Rechtskoronarer Fluss [ml/Herzschlag]**Gerade Prothese**

Herz Nr.	Nativ Systole	Nativ Diastole	Sapien™ Syst.	Sapien™ Diastole	CoreValve™ Systole	CoreValve™ Diastole
A801	-	-	-	-	-	-
A802	0,93	0,96	0,66	0,69	0,63	0,69
A803	0,96	1,12	1,00	1,06	0,97	0,96
A804	0,71	0,81	0,84	1,02	1,02	1,12
A805	1,05	1,07	1,10	1,11	1,23	1,29
A806	0,81	0,71	0,78	0,68	0,72	0,71
A809	0,50	0,53	0,49	0,49	0,49	0,50
A810	0,48	0,47	0,45	0,45	0,45	0,44
A811	0,67	0,67	0,46	0,45	0,51	0,40
Mittelwert	0,77	0,79	0,72	0,74	0,75	0,76
± 1 SD	0,21	0,24	0,25	0,28	0,29	0,33

Sinus Prothese

Herz Nr.	Nativ Systole	Nativ Diastole	Sapien™ Syst.	Sapien™ Diastole	CoreValve™ Systole	CoreValve™ Diastole
A801	0,97	1,03	0,67	0,80	0,57	0,63
A802	0,74	0,72	0,64	0,77	0,61	0,71
A803	0,93	0,98	1,29	1,24	0,97	1,05
A804	-	-	-	-	-	-
A805	0,99	1,18	1,18	1,17	1,10	1,13
A806	0,64	0,67	0,71	0,74	0,51	0,74
A809	0,54	0,55	0,53	0,51	0,52	0,53
A810	0,57	0,59	0,51	0,52	0,53	0,53
A811	0,45	0,45	0,51	0,38	0,44	0,37
Mittelwert	0,73	0,77	0,76	0,77	0,66	0,71
± 1 SD	0,21	0,26	0,31	0,31	0,24	0,26

Transvalvulärer Druckgradient [mmHg]**Gerade Prothese**

Herz Nr.	Nativ	Sapien™	CoreValve™
A801	-	-	-
A802	5,57	5,3	5,58
A803	4,48	5,35	7,28
A804	4,62	5,18	7,62
A805	4,12	5,9	7,67
A806	5,48	4,36	8,07
A809	8,24	7,99	8,19
A810	6,06	6,64	5,54
A811	5,51	6,15	6,92
Mittelwert	5,51	5,80	7,11
± 1 SD	1,28	1,10	1,04

Sinus Prothese

Herz Nr.	Nativ	Sapien™	CoreValve™
A801	6,65	7,26	6,23
A802	4,4	6,48	7,66
A803	3,58	6,53	8,06
A804	-	-	-
A805	7,54	5,87	7,04
A806	3,11	4,45	6,34
A809	5,33	8,89	9,45
A810	6,26	7,44	6,71
A811	5,22	8,19	6,32
Mittelwert	5,26	6,89	7,23
± 1 SD	1,53	1,49	1,13

Maximaler Transvalvulärer Druckgradient [mmHg]**Gerade Prothese**

Herz Nr.	Nativ	Sapien™	CoreValve™
A801	-	-	-
A802	14,46	12,98	14,18
A803	18,98	17,36	16,28
A804	12,71	16,09	21,1
A805	11,74	12,33	18,88
A806	13,76	11,46	13,94
A809	21,36	19,51	14,91
A810	11,21	15,35	17,72
A811	16,29	17,46	19,62
Mittelwert	15,06	15,32	17,08
± 1 SD	3,59	2,83	2,67

Sinus Prothese

Herz Nr.	Nativ	Sapien™	CoreValve™
A801	15,33	14,94	14,78
A802	13,99	16,63	20,36
A803	11,93	18,33	21,5
A804	-	-	-
A805	26,67	14,53	15,32
A806	8,16	9,95	11,85
A809	17,58	17,98	18,69
A810	17,32	19,34	19,84
A811	16,06	15,45	15,35
Mittelwert	15,88	15,89	17,21
± 1 SD	5,35	2,95	3,36

Geometrische Klappenöffnungsfläche [cm²]**Gerade Prothese**

Herz Nr.	Nativ	Sapien™	CoreValve™
A802	2,23	-	-
A804	-	3,30	3,02
A805	4,63	3,73	2,99
A809	3,19	-	2,68
A810	2,99	3,12	3,29
A811	4,59	4,52	3,92
Mittelwert	3,53	3,67	3,18
± 1 SD	1,05	0,46	0,63

Sinus Prothese

Herz Nr.	Nativ	Sapien™	CoreValve™
A802	-	2,43	2,36
A803	3,55	-	-
A805	-	3,64	-
A809	3,44	2,89	2,42
A810	3,42	3,24	2,73
A811	3,88	-	3,25
Mittelwert	3,57	3,05	2,69
± 1 SD	0,21	0,52	0,41

Leckagevolumen [ml]**Gerade Prothese**

Herz Nr.	Nativ	Sapien™	CoreValve™
A802	-5,8	-14,27	-9,38
A803	-1,84	-6,2	-7,07
A804	-3,69	-11,3	-5,99
A805	-4,2	-8,21	-6,59
A806	-2,03	-3,65	-3,59
A809	-3,02	-7,44	-6,38
A810	-4,44	-10,11	-10,17
A811	-6,25	-6,83	-10,59
Mittelwert	-3,91	-8,50	-7,47
± 1 SD	1,61	3,31	2,39

Sinus Prothese

Herz Nr.	Nativ	Sapien™	CoreValve™
A802	-5,68	-10,57	-6,74
A803	-2,26	-9,00	-11,91
A804	-2,13	-7,79	-7,60
A805	-3,30	-9,00	-15,33
A806	-0,63	-9,07	-2,98
A809	-5,39	-13,38	-8,62
A810	-2,98	-9,74	-12,74
A811	-5,83	-10,17	-7,34
Mittelwert	-3,53	-9,84	-9,16
± 1 SD	1,92	1,66	3,94

8. Danksagungen

An erster Stelle danke ich meiner Doktormutter Frau Privatdozentin Dr. med. habil. Doreen Richardt für die Vermittlung der Thematik und die intensive Betreuung während aller Phasen der Promotion. Insbesondere möchte ich mich dafür bedanken, dass sie mit einer unbändigen Kraft und Ausdauer für die Lehre und Forschung in Lübeck zur Verfügung stand und weiterhin steht.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Hans-Hinrich Sievers, ehemaliger Direktor der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, welcher mit dem zur Verfügung stellen von Materialien, dem Arbeitsplatz, seinem „Know-how“ und Humor einen wesentlichen Anteil am Gelingen dieser Arbeit hat.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. rer. hum. biol. Michael Scharfschwerdt. Insbesondere die technische Durchführung und Einarbeitung im Labor wäre ohne ihn nicht möglich gewesen.

Ich danke Frau Dr. med. Sina Stock, die mir im Erlernen der Operationsmethode sowie in der Bedienung des Kreislaufsimulators eine große Hilfe war.

Großer Dank gilt Herrn Dr. Derek Robinson für die Unterstützung in der statistischen Auswertung.

Ein großer Dank gilt meiner Familie, die mich auf meinem Weg im Studium, während der Promotion sowie im Beruf immer unterstützt hat und in jeder Situation mit guten Ratschlägen zur Seite stand.

Ich möchte Paulina für die Motivation und Kraft danken, die sie mir in schwierigen Phasen gibt. Danke, dass Du immer zu mir hältst.

9. Publikationen

Postervorträge

TAVI after David and Yacoub Procedure with a Straight or Sinus Prosthesis: An In Vitro Investigation

Doreen Richardt, Sina Stock, Philipp Spiegel, Sina Heymans, Michael Scharfschwerdt, Hans-Hinrich Sievers, *University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Luebeck, Luebeck, Germany.*

2017 ISMICS Annual Scientific Meeting, Rome, Italy

TAVI after David and Yacoub Procedure with a Straight or Sinus Prosthesis: An In Vitro Investigation

Doreen Richardt, Sina Stock, Philipp Spiegel, Sina Heymans, Michael Scharfschwerdt, Hans-Hinrich Sievers, *University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Luebeck, Luebeck, Germany.*

PCR London Valves 2017, London, United Kingdom

10. Lebenslauf

Philipp Benedikt Spiegel

Geboren 1990 in Bielefeld



AKADEMISCHE LAUFBAHN

Seit 06/2020	Assistenzarzt am Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
04-05/2020	Assistenzarzt RoMed Klinikum Rosenheim, Klinik für Urologie und Kinderurologie
11/2019	3. Staatsexamen - Abschluss des Studiums
07/2019 – 10/2019	PJ-Tertial Innere Medizin Schön-Klinik, Neustadt i.H.
03/2019 – 06/2019	PJ-Tertial Chirurgie an der Universitätsklinik Innsbruck, Österreich
01/2019 – 03/2019	PJ-Wahltertial Urologie an der Universitätsklinik Lübeck
11/2018 – 01/2019	PJ-Wahltertial Urologie im Palmerston North Hospital, Neuseeland
10/2018	2. Staatsexamen
10/2017 – 02/2018	Erasmus-Semester in Innsbruck, Österreich
08/2015	1. Staatsexamen - Abschluss der Vorklinik in Lübeck
10/2013	Beginn Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck

PROMOTION

2016-2021 Experimentelle Arbeit an der Universität zu Lübeck, Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Titel: „Der Einfluss implantierter Transkatheterklappen nach klappenerhaltender Operation in Reimplantationstechnik mit einer geraden oder einer Sinusprothese insbesondere auf die Koronarperfusion“

AUSBILDUNG UND SCHULE

08/2010 - 07/2013: Ausbildung zum Physiotherapeuten an der Völker-Schule, Osnabrück

08/2009 - 04/2010: Zivildienst im Zentral-OP im Klinikum Bielefeld Mitte

06/2009: Allgemeine Hochschulreife am Max-Planck-Gymnasium, Bielefeld

07/2006 - 12/2006: Besuch des Saint Michael's College in Adelaide, Australien