

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

Einfluss der Noduli Arantii auf den suffizienten Schluss der Aortenklappe

Inauguraldissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
an der Universität zu Lübeck
- aus der Medizinischen Fakultät -

Vorgelegt von
Kathrin Saß
aus Hamburg

Lübeck 2007

1. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Martin Misfeld, PhD

2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Wolfgang Kühnel

Tag der mündlichen Prüfung: 05.11.2008

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 05.11.2008

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

1.1.	Die Aortenklappe	1
1.2.	Struktur der Aortenklappe	3
1.2.1.	Nomenklatur	3
1.2.2.	Makroskopische Strukturen	3
1.2.2.1.	Anulus fibrosus	5
1.2.2.2.	Trigona fibrosa.....	5
1.2.2.3.	Sinus Valsalvae	6
1.2.2.4.	Sinotubulärer Übergang	6
1.2.2.5.	Segel und Noduli Arantii	7
1.2.3.	Mikroskopische Strukturen	7
1.3.	Einfluss der Noduli Arantii auf den Klappenschluss	9
1.4.	Chirurgie der Aortenklappe	10
1.4.1.	Rekonstruktion der Aortenklappe	10
1.4.2.	Ersatz der Aortenklappe	12
1.4.2.1.	Mechanische Klappenprothesen	12
1.4.2.2.	Biologische Klappenprothesen	14
1.4.3.	Vergleich zwischen stented und stentless Prothesen	15
1.5.	Ross Operation	18
1.5.1.	Prinzip der Ross Operation	18
1.5.2.	Geschichtliche Entwicklung der Ross Operation	18
1.5.3.	Aorteninsuffizienz nach Ross Operation	20
1.6.	Fragestellung und Hypothese	21

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1.	Material	23
2.1.1.	Schweineherzen	23
2.1.2.	Versuchsaufbau	23
2.2.	Methoden	24

2.2.1.	Vorversuche	24
2.2.2.	Hauptversuche	25
2.3.	Messreihen und Zahlen	27
2.4.	Statistik und Auswertung	28
3.	<u>ERGEBNISSE</u>	
3.1.	Vergleich der Suffizienz unter verschiedenen Druckbelastungen	29
3.1.1.	Gruppe G3 (drei Noduli Arantii)	29
3.1.2.	Gruppe G2 (zwei Noduli Arantii)	30
3.1.3.	Gruppe G1 (ein Nodulus Aranti)	30
3.2.	Vergleich der finalen Insuffizienz	31
3.2.1.	Gruppe G3 (drei Noduli Arantii)	31
3.2.2.	Gruppe G2 (zwei Noduli Arantii)	31
3.2.3.	Gruppe G1 (ein Nodulus Aranti)	31
4.	<u>DISKUSSION</u>	
4.1.	Diskussion von Material und Methoden	32
4.2.	Diskussion der Ergebnisse	34
4.2.1.	Relevanz der Ergebnisse für die Herzchirurgie	36
4.2.2.	Limitationen der Studie	38
5.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	40
6.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	41
7.	<u>DANKSAGUNG</u>	51
8.	<u>ANLAGEN</u>	
1.	Versuchsaufbau	I
2.	Protokoll zum Projekt	II
3.	Messprotokoll	III
4.	Diagrammbeispiele Vorversuche	IV

5.	Diagrammbeispiele Hauptversuche	VII
6.	Tabelle zu den Ergebnissen	X
7.	Diagramme Ausreißer	XIII
8.	Vortrag bei der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) in Hamburg 2007	XV
9.	<u>LEBENS LAUF</u>	XVI

1. EINLEITUNG

1.1. DIE AORTENKLAPPE

Die Aortenklappe spielt eine sehr zentrale Rolle im menschlichen Körper. Diese äußerst widerstandsfähige Struktur öffnet und schließt sich im Laufe eines Menschenlebens durchschnittlich 3 Milliarden Mal, wobei sie das Herz mit dem systemischen Blutkreislauf verbindet, die Koronarperfusion gewährleistet und einen gerichteten Blutfluss im Gefäßsystem sicherstellt.

Die Menge des Blutvolumens, das während der Systole diese Klappe passiert, variiert dabei je nach Ausmaß der körperlicher Anstrengung und konditioneller Konstitution des Einzelnen zwischen 1 bis 20 Liter pro Minute.

Obwohl die Aortenklappe seit vielen Jahrhunderten auf Grund ihrer essentiellen Bedeutung für den menschlichen Organismus Mittelpunkt zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten ist, sind einige Details des komplizierten Mechanismus bis heute ungeklärt.

Seit der Zeit als Leonardo da Vinci (1452 – 1519) seine Zeichnungen der Aortenklappe anfertigte, beschäftigt sich die Wissenschaft und Forschung mit verschiedenen Aspekten der Anatomie, Histologie, molekularen Struktur und hämodynamischen Funktion dieser Klappe.

In einem pulsatilen hydrodynamischen Modell konnten Henderson und Johnson 1912 beweisen, dass sich die Aortenklappe nicht, wie angenommen, abrupt schließt, sondern sich ihre Segel kontinuierlich annähern (Henderson, 1912).

Spätere Studien bestätigten dieses Ergebnis (Bellhouse und Bellhouse, 1968; Peskin und Wolf, 1978; van Steenhoven et al., 1982), und es wurde deutlich, dass die einzelnen makroskopischen und mikroskopischen Strukturen der Aortenklappe selbst entscheidenden Einfluss auf ihre Funktion haben.

Die ursprüngliche Vorstellung, dass sich die Segel dieser Klappe allein durch die wandelnden Drücke passiv im Blutstroms bewegen, wurde durch die Entdeckung vasoaktiver Faktoren hinterfragt, die aus dem Gewebe der Klappensegel freigesetzt werden und zu kontraktilem Reaktionen der Klappensegel führen (Feng et al., 1996), welche auf einen aktiven Mechanismus innerhalb der

Aortenklappenfunktion hinweisen könnten (Ku et al., 1990; Wassenaar et al., 1997).

Andere Studien konnten neuronale Anteile in den Klappensegeln nachweisen (Ellison und Hibbs, 1973), die den Verdacht einer aktiven Klappenfunktion erhärten (Marron, et al., 1996; Smith, 1971; Somogyi et al., 1991).

Zusätzlich zu der Erforschung des strukturellen Aufbaus der Aortenklappe gibt es Studien, die sich mit dem hämodynamischen Verhalten der Klappe beschäftigten und zu dem Ergebnis kamen, dass der Öffnungsvorgang bereits beginnt bevor ein messbarer Blutfluss einsetzt und sich die Klappe vor Erreichen des maximalen Flussvolumens wieder zu schließen beginnt (Higashidate et al., 1995; Pang et al., 2000; Thubrikar et al., 1979; von Bernut et al., 1971).

In wieweit die Aortenklappe jedoch tatsächlich durch neuronale oder vasoaktive Faktoren gesteuert wird, ist weiterhin unklar.

Fest steht, dass es sich um ein sehr sensibles System handelt, welches durch zahlreiche Faktoren wie eine genetische Prädisposition, Ernährung, Umweltbedingungen, toxische Exposition und nicht zuletzt durch das Altern beeinflusst und gestört werden kann, woraus letztendlich Aortenwurzel bzw. -klappenerkrankungen resultieren können.

In der Herzchirurgie zählt der Ersatz der Aortenklappe zu den Routineeingriffen. Von den ca. 150.000 weltweit implantierten Herzklappen pro Jahr (Edwards und Taylor, 1999), nehmen Aortenklappenimplantationen den größten Teil ein. Dies ist ein Grund, warum der Pathologie der Aortenklappe eine Schlüsselrolle in der Herzchirurgie zukommt.

Es gilt, neue Behandlungsstrategien, für die zur Zeit angewendeten Verfahren des Aortenklappenersatzes mit mechanischen bzw. biologischen Klappen für rekonstruktive Verfahren und für das sogenannte „tissue engineering“ von Herzklappen zu erschließen.

1.2. STRUKTUR DER AORTENKLAPPE

1.2.1. NOMENKLATUR

Wichtige Strukturen aus denen sich die Aortenklappe zusammensetzt sind der Anulus fibrosus, die Kommissuren, die Sinus Valsalvae, die sinotubuläre Übergangszone und die Segel (Valvulae semilunares).

Ursprünglich wurden die einzelnen Segel nach ihrer anatomischen Position in hinteres, rechtes und linkes Segel ("British Terminology Anatomical System") oder vorderes, rechtes und hinteres linkes eingeteilt (International Terminology Nomenclatura Anatomica).

In den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts setzte sich die Umbenennung in non-coronary Segel, right-coronary Segel und left-coronary Segel durch, die eine Einteilung abhängig von den Abgängen der Koronararterien vornimmt (Choo et al., 1999).

Obwohl die Nomina Anatomica (1980) lediglich die Blätter der Atrioventrikularklappen als Segel beschreibt und die der Pulmonalklappe und Aortenklappe als Taschen benennt, wird der Begriff Segel von vielen Autoren äquivalent auch für die Taschenklappen verwendet, so dass ich in dieser Dissertation ebenso verfare.

1.2.2. MAKROSKOPISCHE STRUKTUREN

Die Aortenklappe liegt eingebettet zwischen linkem und rechtem atrioventrikulärem Übergang und einem Teil des linksventrikulären Myokards (Hokke et al., 1997).

Funktionell gestützt durch die Aortenwurzel verbindet sie den linken Ventrikel des Herzens mit der Aorta ascendens, während ihre Segel die eigentliche hämodynamische Schranke bilden.

Alle Anteile proximal der Aortenklappe unterliegen dem ventrikulären Druck, wohingegen jene Strukturen distal der Klappe dem arteriellen Druck des Körperkreislaufs ausgesetzt sind (Anderson, 2000).

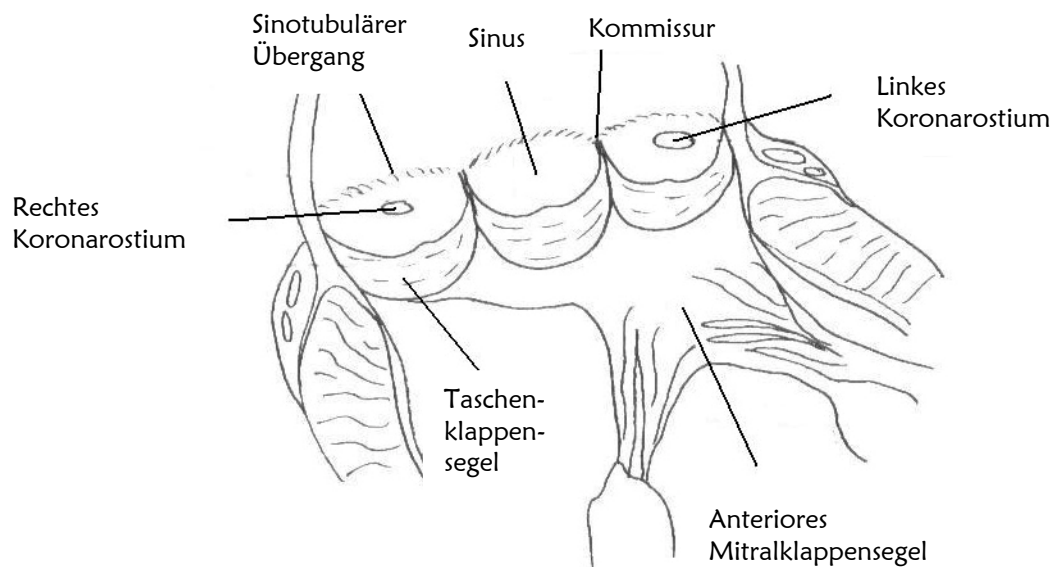


Abb. 1: Aortenklappe in Relation zu ihren benachbarten Strukturen nach longitudinaler Öffnung der Aorta

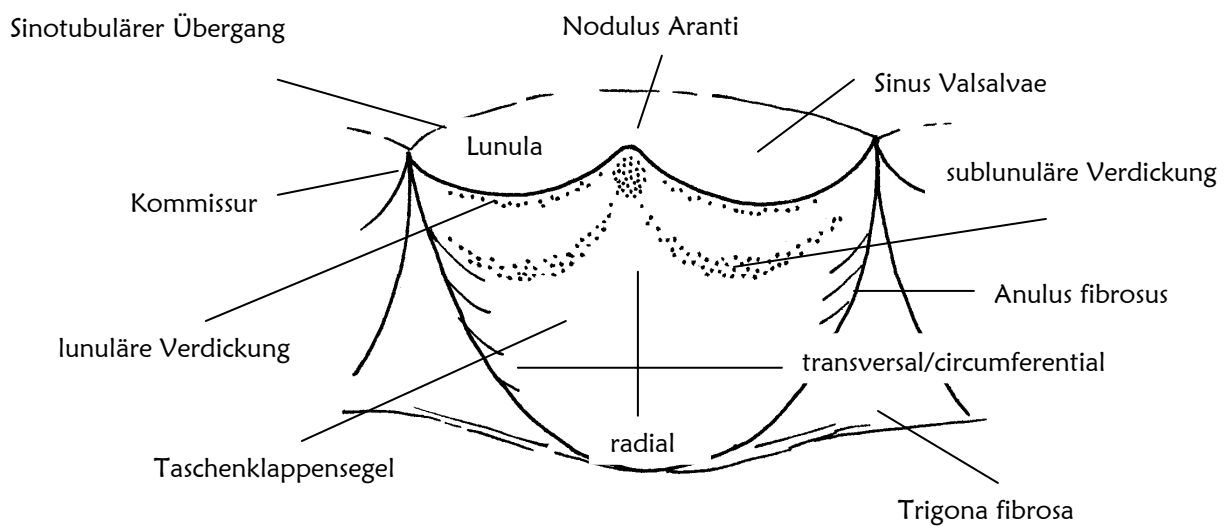


Abb. 2: Nomenklatur eines Klappensegels (modifiziert nach Hurler et al., 1986 und Missirlis et al., 1977)

1.2.2.1. ANULUS FIBROSUS

Auf Grund der halbmondförmigen Figur, mit der die Segel an der Wand der Aorta inserieren, ähnelt der Anulus seinem Namen zum Trotz eher einer kronenähnlichen Struktur als einem Ring (Anderson et al., 1991; Anderson et al., 2000).

Er besteht aus einer gut abgrenzbaren fibrösen Struktur, die fest mit der Media der distalen Sinus verbunden ist.

Die drei oberen Anteile des Anulus fibrosus werden Kommissuren genannt. Hier verlaufen die Segel für ein kleines Stück annähernd parallel.

1.2.2.2. TRIGONA FIBROSA

Die drei Gebiete unterhalb der Kommissuren und zwischen den Grenzen der Segel werden Trigona fibrosa genannt.

Sie bilden die Erweiterung des ventrikulären Ausflusstraktes, erreichen die sinotubuläre Übergangszone auf Höhe der Kommissuren (Anderson 2000) und grenzen so die drei Sinus der Aortenklappe von einander ab.

Das Trigonum zwischen dem rechten und nicht-koronartragendem Sinus liegt dem rechten Vorhof zugewandt und geht direkt in das proximale membranöse Septum über. Es ist eng verbunden mit dem septalen Segel der Trikuspidalklappe.

Das Trigonum zwischen dem rechts- und links-koronartragenden Sinus liegt gegenüber der Pulmonalklappe. Seinen Ursprung nimmt es aus dem septalen Anteil des rechtsventrikulären Ausflusstraktes, wo es in 50% der Fälle durch das Ligamentum infundibulum mit der Pulmonalarterie verbunden ist.

Das Trigonum zwischen dem linken und nicht-koronartragenden Sinus geht direkt über in das vordere oder aortale Segel der Mitralklappe.

1.2.2.3. SINUS VALSALVAE

Benannt wurden die Sinus nach dem italienischen Anatomen Antonio Valsalva, der diese Aussackungen zwischen sinotubulärem Übergang und Anulus fibrosus das erste Mal genauer beschrieb.

Die Wand der Sinus besteht hauptsächlich aus ausgedünnten aortalen Wandschichten.

Die Sinus werden in Bezug auf die Koronarostien als rechts-, links- und nicht-koronartragende Sinus bezeichnet.

In der Regel entspringen aus zwei der Sinus die Koronararterien, während der größte von den dreien meist der Sinus ohne koronares Ostium ist (Underwood et al., 2000; Kunzelman et al., 1994; Silver und Roberts, 1985; Vollebergh und Becker, 1977).

Es gibt eine hohe Variabilität in der Verteilung der Koronarabgänge. So entspringt die linke Arteria coronaria nur in 69% der Fälle dem linken Sinus, während die rechte Koronararterie immerhin in 79% aus dem rechten Sinus entspringt und dabei in 74% der Fälle sogar noch ein akzessorisches Ostium aufweist (Muriago et al., 1997).

1.2.2.4. SINOTUBULÄRER ÜBERGANG

Diese obere Begrenzungslinie der Sinus bildet den Übergang der Aortenwurzel zur Aorta ascendens. Sie verbindet die oberen Anteile der Kommissuren und ist von essentieller Bedeutung für die Suffizienz der Aortenklappe.

Eine Dilatation der Aortenwurzel in dieser Ebene führt unweigerlich zu einer inkompetenten Klappenfunktion (Furukawa et al., 1999) und somit zu einem unphysiologischen Rückstrom des arteriellen Blutes.

1.2.2.5. SEGEL UND NODULI ARANTII

Die zentrale Struktur der Aortenklappe sind ihre drei Segel. Diese bestehen aus „Bauch“ und Koaptationsfläche mit Lunula und den jeweils zentral auf ihnen gelegenen Noduli Arantii (vgl. Abb. 2) (Waldeyer und Waldeyer, 1972).

Diese Noduli liegen mittig auf den freien Rändern der Segel und werden durch sublunuläre Verdickungen links und rechts vervollständigt. Während des Klappenschlusses stellt eben dieser, im Gebiet der Kommissuren mit der Wand der Aorta verbundene, Rand den oberen Abschluss der Koaptationsfläche dar.

Die Variabilität der Ausbildung der Noduli Arantii ist hoch und so kommen neben der "normalen" Lage und Anzahl eines mittig gelegenen Nodus pro Segel zahlreiche Varianten vor.

Den Hauptanteil der Segel macht der „Segelbauch“ aus, dessen kollagene Struktur äußerst dehnbar ist und teilweise, je nach Füllungszustand, fast transparent erscheint.

Messungen der Segeldicke bei verschiedenen Belastungen zeigten, dass die Wandstärke zwischen 177 - 1,76 μm im relaxierten Zustand und 150 – 1,75 μm in Anspannung variiert.

In der halbmondförmigen Anheftungszone der Segel am Anulus fibrosus ermöglichen es Kollagenfasern, den auf die Segel ausgeübten Stress an die Wand der Aorta weiterzugeben.

1.2.3. MIKROSKOPISCHE STRUKTUREN

Auf den Segelklappen der Aorta sind drei verschiedene Gewebeverdickungen (Exreszenzen) zu erkennen; auch „Lambli's excrescences“ genannt (Hurle et al., 1986). Diese befinden sich sublunulär, an den freien Rändern der Segel und treten außerdem als Noduli Arantii im Zentrum des freien Taschenrandes auf.

Dabei kann unterschieden werden zwischen filiformen Gewebeverdickungen in den Noduli Arantii und an den freien Rändern der Aortenklappe (lunulär), sowie lamelläre Gewebeverdickungen im sublunulären Teil der Tasche.

In dem vielschichtigen Aufbau der Taschen, die außer den klassischen vier Gewebeschichten Lamina arterialis, Lamina fibrosa, Lamina spongiosa und Lamina ventricularis noch zahlreiche andere Gewebeschichten aufweist (Missirlis und Armeniades, 1977), sind die einzelnen Verdickungen präzise organisiert.

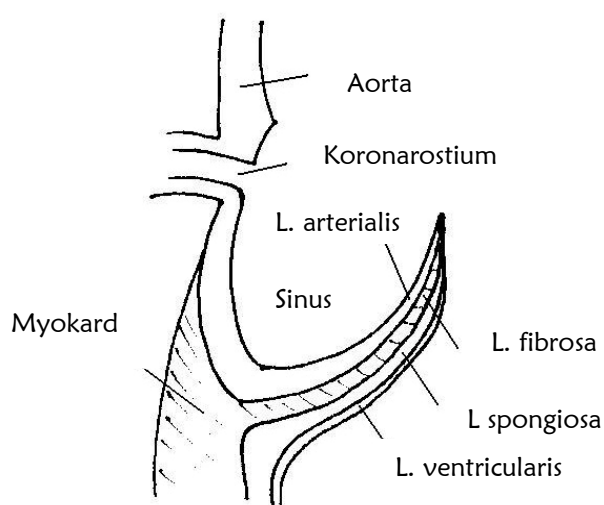


Abb. 3: Schichtaufbau der Aortenklappe im Längsschnitt (nach Missirlis und Armeniades, 1977)

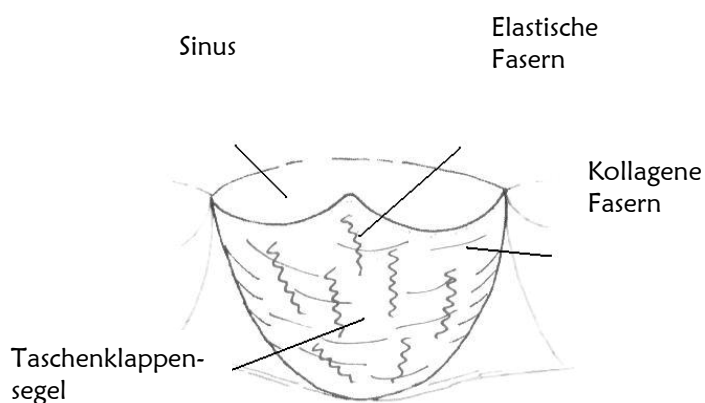


Abb 4: Faserverlauf in der Taschenklappe der Aorta

Unter dem Endothel der Taschen findet sich eine dünne Schicht Bindegewebe, die über einem Kern aus dicht gelagerten Kollagenfasern und elastischen Fasern liegt.

Während die elastischen Fasern, die elektronenmikroskopisch noch einmal in amorphe und fibrilläre Komponenten unterteilt werden (Scott und Vesely, 1996), eher radial in den Segelklappen angeordnet verlaufen und hauptsächlich in der Lamina ventricularis auftreten (Gross und Kugel, 1931), finden sich die Kollagenfasern zirkumferential in der Nähe des fibrösen Rings (Stradins et al., 2004) und in transversaler Anordnung (Missirlis und Armeniades, 1977).

Dabei kommen den Kollagenfasern, gleich einem Skelett, verstärkende und stützende Aufgaben zu, während die elastischen Fasern eine Art Netz bilden,

welches die Kollagenbündel umhüllt und verbindet. Sie sind ein sehr wichtiger Faktor für die Dehnbarkeit der Klappe und ihre Rückkehr in die Ausgangsform nach maximaler Dilatation (Scott und Vesely, 1996).

Die Endothelzellen der Segelklappen verlaufen in derselben Richtung wie die Kollagenfasern, im Gegensatz zu Endothelzellen von Blutgefäßen also nicht parallel zum Blutstrom, sondern quer und sind somit dem größtmöglichen Scherstress während der Systole ausgeliefert (Deck, 1986).

Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass nicht der systolische Blutstrom Einfluss auf die Endothelzellen und Kollagenfasern hat, sondern der diastolische Blutdruck.

Somit erscheint es durchaus physiologisch, dass die Segelklappen der Aorta Verdickungen aufweisen, die zwar einen systolischen Strömungswiderstand darstellen, aber während der Diastole von entscheidender Bedeutung sind, da sie bei maximaler Dehnung des Segelgewebes einen suffizienten Klappenschluss sichern.

1.3. EINFLUSS DER NODULI ARANTII AUF DEN KLAPPENSCHLUSS

Mehrere wissenschaftliche Arbeiten zeigten, dass sich die Form und Geometrie der Aortenklappe während des kardialen Zykluses ändert, um eine optimale Klappenfunktion im Laufe des Lebens aufrecht zu erhalten (Brewer et al., 1976; Dagum et al., 1999; Higashidate et al., 1995; Thubrikar et al., 1977; Thubrikar et al., 1979; van Steenhoven et al., 1981; Thubrikar et al., 1977).

So ändert sich der Durchmesser der Aortenwurzel am sinotubulären Übergang im Sinus- und Anulusbereich in einer äußerst komplizierten Weise, u.a. um eine bestmögliche Koaptation der Segel zu ermöglichen. Dies geschieht, ohne dass es zu einer Faltenbildung der Segel durch eine zu geringe Spannung des lunulären Randes oder zu einer zentralen Öffnung durch zu starke Spannung der Segel kommt.

Die wichtigsten Strukturen der Aortenklappe jedoch, die eben diesem dreieckförmigen zentralen Koaptationsdefekt entgegenwirken und einen suffizienten Klappenschluss gewährleisten, sind die Noduli Arantii.

1.4. CHIRURGIE DER AORTENKLAPPE

Die Chirurgie der Aortenklappe zählt zu den Routineeingriffen in der Herzchirurgie. Neben der Rekonstruktion der Aortenklappe ist der Ersatz durch mechanische oder biologische Herzklappen oftmals erforderlich. Heute erhältliche biologische Herzklappen sind zum Teil aus Rinderperikard hergestellt und besitzen somit keine Noduli Arantii, was sie im Hinblick auf diese Arbeit sehr interessant macht.

1.4.1. REKONSTRUKTION DER AORTENKLAPPE

Primäres chirurgisches Ziel ist die patienteneigene Aortenklappe zu erhalten und in ihrer Funktion zu rekonstruieren. Dies ist vor allem bei Aortenklappeninsuffizienz mit erhaltenen elastischen, nicht kalzifizierten Segeln möglich. Bei der Aortenklappenstenose wird in den meisten Fällen ein Klappenersatz erforderlich sein.

Im Rahmen der klappenerhaltenden Operationen sind Rekonstruktionen der Segel selbst i.R. eine Plikatur, Raffung o.ä. oder die Resuspension der Aortenklappe in eine Gefäßprothese von Relevanz.

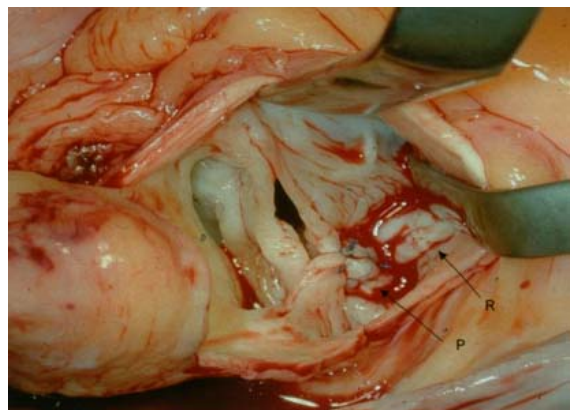
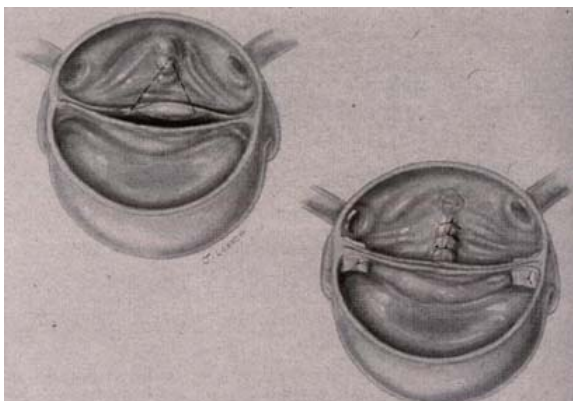


Abb. 4a und b:

Aortenklappen-Raffung mittels Plikatur bei bicuspidaler Aortenklappe. Schematisch nach Cosgrove DM et al. und intraoperativ (P= Plikatur, R= zentrale Raphe)

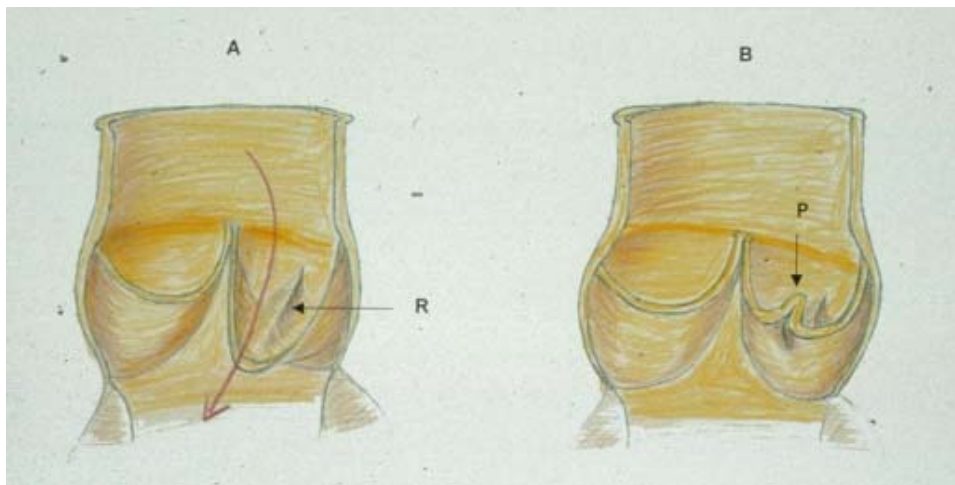


Abb. 4c:

Zeichnung einer bicuspiden Aortenklappe (A) mit prolabierender Taschenklappe und zentraler Raphe (R), eine Insuffizienz erzeugend (Pfeil). Eine Angepasste Plikatur (P) „richtet“ den freien Klappenrand wieder auf Koaptationshöhe auf.

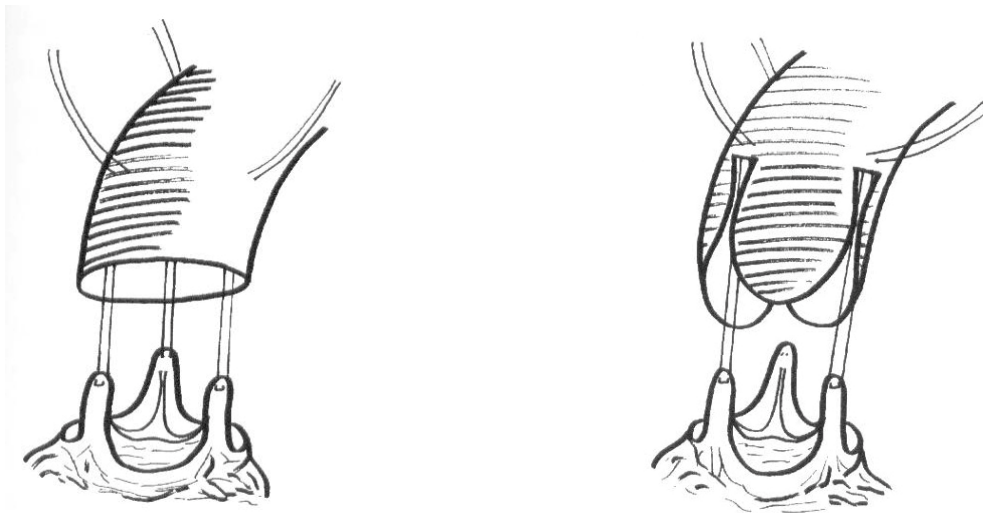


Abb. 5:

Schema der David-Operation (links) mit Reimplantation der Aortenklappe in einer Gefäßprothese, und der Yacoub-Operation mit dem „Remodeling“ der Sinus in einer „dreizungig“ zugeschnittenen Gefäßprothese.

1.4.2. ERSATZ DER AORTENKLAPPE

Als Eigenschaften einer idealen Klappenprothese zählen neben der fehlenden Aktivierung von Gerinnungsprozessen und immunologischen Reaktionen auch die einfache chirurgische Implantationstechnik, eine Hämodynamik entsprechend einer nativen, gesunden Herzklappe und die lebenslange Haltbarkeit, um einen Verzicht auf Reoperationen zu ermöglichen.

Ebenfalls dürfte das Endokarditisrisiko jenes einer gesunden Klappe nicht überschreiten.

1.4.2.1. MECHANISCHE KLAPPENPROTHESEN

Im Bestreben eine eben solche Klappenprothese zu konstruieren begannen erste Versuche 1952 mit der Implantation einer Kugel-Käfig-Prothese. Dabei befindet sich ein Ball in einem auf einen Ring montierten Gehäuse, der als Verschlussmechanismus der Aorta dient.



Abb. 6: Kugel-Käfig-Prothese: Starr Edwards (www.echoincontext.com)

Trotz stetiger Weiterentwicklung erwies sich das Klappendesign auf Grund der Abmessungen und einer hohen Thrombogenität als äußerst problematisch in Bezug auf Morbidität und Mortalität der Patienten.

Die erste erfolgreiche Kippscheibenprothese entwickelten Walton Lillehei und seine Mitarbeiter im Jahre 1970. Durch die gekippte Position der Scheibe

während des Blutstromes wurde bei vergleichsweise geringer Implantationshöhe eine relativ große Öffnungsfläche freigegeben, was letztendlich zum großen Erfolg dieser Klappenmodelle beitrug (Rudolph, 2002).

Heutzutage im Einsatz befindliche mechanischen Herzklappen bestehen aus extrem beständigen Materialien wie Metall und Kunststoff und besitzen an ihrem Klappenring entweder eine Kippscheibe oder zwei Metallflügel zur Kontrolle des Blutflusses. Der Klappenring ist mit Kunstgewebe umgeben, welches der Befestigung der Klappe im Gewebe des Patienten dient (www.herz.at, 2006).



Abb. 7a: *Medtronic Hall Kippscheibenprothese; Medtronic Österreich GmbH*



Abb. 7b: *St. Jude Standard Doppelflügelklappe; St. Jude Medical, St. Paul, USA*

Abbildung **7a** zeigt eine mechanische Kippscheibenprothese mit Titangehäuse und rotierender Scheibe aus pyrolytischem Carbon, welche zwei Flussbereiche aufweist.

Abbildung **7b** zeigt eine mechanische Doppelflügelklappe mit drei Flussbereichen.

Auch wenn mechanische Herzklappen durch Aufbau und Materialien eine annähernd unbegrenzte Haltbarkeit aufweisen, wird ihr Einsatz doch limitiert

durch, im Vergleich zu Bioprothesen, hämodynamisch schlechtere Eigenschaften (kleinere Klappenöffnungsfläche) und eine relativ hohe Morbidität der Patienten (Thrombembolien, Blutungen unter Antikoagulation, Endokarditis).

Aus diesem Grund werden vor allem bei sehr jungen und älteren Patienten biologische Herzklappen verwendet, deren geringe Thrombogenität einen Verzicht auf Antikoagulanzen möglich macht.

1.4.2.2. BIOLOGISCHE KLAPPENPROTHESEN

Biologische Herzklappenprothesen können eingeteilt werden in:

- I. Xenograft (die Spenderklappe stammt von einer artfremden Spezies, z.B. Schwein, Rind, Pferd etc.)
- II. Homograft (die Spenderklappe stammt von einem Menschen, aber nicht vom Empfänger selbst)
- III. Autograft (die Spenderklappe stammt aus dem Körper des Empfängers, z.B. Pulmonalklappe bei Ross Operation)

Die Gruppe der Xenografts kann zusätzlich eingeteilt werden in „stentless“¹ und „stented“, d.h. solche, die nativ, morphologisch unverändert verwandt werden und solche, bei denen Teile der nativen Spenderklappe auf einen festen Rahmen montiert werden.

Üblicherweise kommen porcine Klappen, entweder komplette oder auf einer künstlichen Prothese befestigt zum Einsatz, während bovine Klappen auf Grund ihrer fragilen Struktur nur in Kombination mit einem stent verwendet werden (Marquez et al., 2001).

¹ Stent: **1.** Dr. Charles Stent, Zahnarzt, London, gest. 1885. **2.** Prothese aus verschiedenen Materialien, die zur Überbrückung bzw. Erhaltung eines Lumens dient

Beispielhaft seien hier zwei Vertreter der verschiedenen biologischen Klappenprothesen dargestellt.



Abb. 8: *Stented Rinderperikardklappe : Perimount Aortic Valve, Edwards Lifescience, Irvine, USA*



Abb. 9: *Stentless porcine Prothese: Metronic Freestyle, Metronic Inc., Minneapolis, USA*

1.4.3. VERGLEICH VON STENTED UND STENTLESS BIOPROTHESEN

Der wohl bedeutendste Unterschied zwischen stented und stentless Klappenprothesen ist die Tatsache, dass bei stentless Modellen gänzlich auf eine antikoagulative Therapie verzichtet werden kann, so dass im Prinzip auch jüngere

Patienten, z.B. Frauen mit Kinderwunsch, ohne massive Einschränkung der Lebensqualität mit einer solchen Bioprothese versorgt werden könnten. Ein weiterer Vorteil liegt in der Erhaltung der Integrität der dynamischen Aortenwurzel-Funktion (Goldman et al., 2001).

Trotz dieser Vorteile kommt es jedoch immer wieder zu Verkalkungen und strukturellen Veränderungen der Bioprothesen, die, im Vergleich zur Gruppe der stented Modelle, eine deutlich verkürzte Lebensdauer nach sich ziehen.

In Studien konnte gezeigt werden, dass stentless Schweineklappen den stented bovinen Klappen zwar hämodynamisch überlegen waren, aber in Ermüdungstests eine deutlich geringere Haltbarkeit aufwiesen (Becket et al., 1980; Gabbay et al., 1984; Walley und Keon, 1987).

Eine sehr geringe Reoperationsrate innerhalb der ersten Jahren durch eine vergleichbar geringere Verkalkungstendenzen einzelner Klappenanteile in der Anfangsphase, prädestiniert die stentless Klappen also doch eher für den Einsatz bei älteren Patienten (Goldman et al., 2001).

Aus eben diesem Grund kamen auch mehrere Langzeitstudien zu stentless Klappen zu dem Ergebnis, dass diese Art von Herzklappenprothesen vornehmlich bei Patienten über 60 Jahren verwandt werden sollten (Corbineau et al., 2001; Jamieson et al., 2001).

Vergleiche innerhalb der Gruppe der stentless Prothesen ergaben, dass bei der Kontrolle der Herzfrequenz, des systemischen Blutdrucks und der linksventrikulären Ejektionsfraktion von stentless Schweine- und Perikardklappen kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden konnte (Freestyle, Medtronic, Minneapolis, MN vs. Pericarbon stentless valve, Sorin Biomedica).

Casabone und Mitarbeiter beschrieben, dass stentless Perikardklappen jedoch auf Grund ihrer zarteren Struktur eine signifikant größeres effektives Öffnungslumen (EOA) als eine vergleichbare Schweineklappe besitzen (Casabona et al., 1992; Rubay et al., 1999; Westaby et al., 1999)

So gewichtig die Unterschiede zwischen stented und stentless Bioprothesen sein mögen, so gering scheinen Vor- bzw. Nachteile der unterschiedlichen stented Prothesen zu sein.

Es konnten keine generellen hämodynamisch relevanten Unterschiede zwischen stented Schweine- und Perikardklappen festgestellt werden (Jamieson et al., 2001).

So ergab der direkte Vergleich zwischen verschiedenen stented Prothesen bei allen Modellen ähnliche Veränderungen. Es kam zu einem Anstieg des transvalvulären Druckgradienten, eine vorübergehende Einschränkung der EOA in den ersten Jahren und eine kaum hämodynamisch relevante aortale Regurgitation (Banbury et al., 2002; Dellgren et al., 2002).

Bei keiner einzigen dieser Studien wurden die anatomisch strukturellen Unterschiede zwischen Rinderperikardklappen und Schweineklappen als Ursache für eventuelle Vor- oder Nachteile in Betracht gezogen. Es scheint also hämodynamisch keinen Unterschied zu machen, ob es sich um anatomisch korrekte Klappensegel (Schweineklappen) mit Noduli Arantii, lunulären Verdickungen und charakteristischer Kollagenfaseranordnung handelt oder um künstlich hergestellte Klappensegel aus Perikard, einem Gewebe, welches keinerlei anatomische Vorrichtungen wie z.B. Noduli Arantii für einen Einsatz als hämodynamisch bedeutender Anteil der aortalen Ausflussbahn besitzt.

Im Hinblick auf das Prinzip der Ross-OP, als Beispiel für den Einsatz eines stentless Autografts, müsste dies also bedeuten, dass es hämodynamisch keinen Unterschied geben dürfte zwischen der Aortenklappe und einer an deren Stelle implantierten Pulmonalklappe.

1.5. ROSS OPERATION

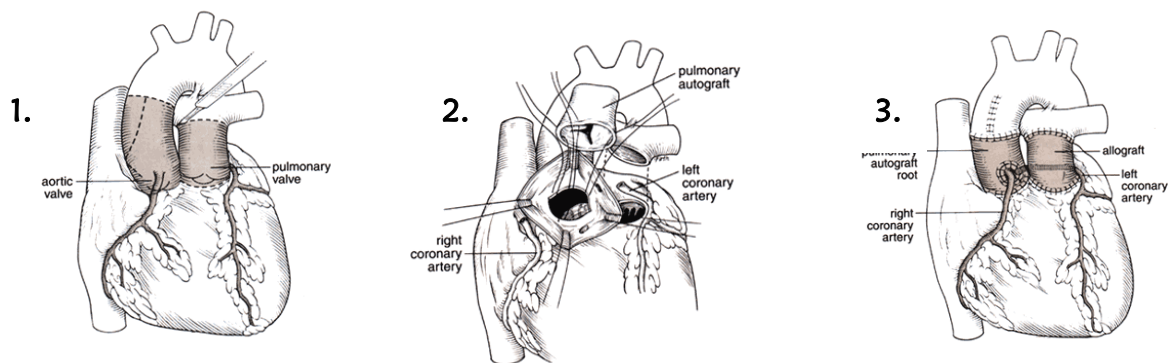


Abb. 10: Drei Schritte der Ross Operation:

- 1.) Excision der Aortenklappe bzw. Wurzel
- 2.) Implantation des Autografts in Aortenposition
- 3.) Ersatz des Autografts in Pulmonalposition durch einen Homograft.

1.5.1. PRINZIP DER ROSS OPERATION

Zunächst wird die pathologisch veränderte Aortenklappe und Aortenwurzelanteile, unter Erhalt der Koronarienabgänge, entfernt (1. + 2.).

Die Pulmonalklappe und ein Stück der Pulmonalarterie werden aus ihrer ursprünglichen Position herausgetrennt und an Stelle der Aortenklappe eingesetzt (2.).

Im letzten Operationsschritt wird an Stelle der Pulmonalklappe ein Allograft (Homograft) oder Xenograft eingefügt (3.).

1.5.2. GESCHICHTLICHE ENTWICKLUNG DER ROSS OPERATION

Neben der Aortenklappenrekonstruktion und dem Klappenersatz mit Hilfe von Schweine- oder Rinderklappen, begannen in den sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts die ersten experimentellen Untersuchungen mit autologen Herzklappen, nachdem die Verwendung von Homografts (= Allograft: Gewebe

eines Fremdspenders der selben Spezies), trotz unbefriedigender Langzeitergebnisse (Choudhary et al., 2000), steil anstieg und der Mangel an Spendern als limitierender Faktor auftrat (Gerosa et al., 1994).

1966 veröffentlichte Ross die ersten klinischen Versuche eines Aortenklappenersatzes mit autologem Gewebe (Ross, 1967), nach dem er zuvor die Tauglichkeit eines Homografts als Pulmonalklappenersatz bei kongenitalen Pulmonalatresien festgestellt hatte (Ross et al., 1966).

Ross ersetzte die geschädigte Aortenklappe durch die autologe Pulmonalklappe und schloss den entstandenen Defekt der rechten Herzhälfte durch einen Homograft.

Bei der Entscheidung für eine Operationstechnik stehen vier verschiedene Verfahren zur Auswahl:

Der komplette Aortenwurzelersatz, die Subkoronare Technik² (scalloped subcoronary implant), ein Ersatz mit Wurzelinklusion und eine Mischung verschiedener Operationstechniken.

Hierbei ist der totale Aortenwurzelersatz durch seine vergleichbar geringeren Anforderungen an das operationstechnische Geschick des Operateurs und dessen Erfahrung bezüglich der Ross-Operation der Eingriff mit der kürzesten cross-clamp Zeit³, so dass dieses Verfahren in den meisten Fällen zum Einsatz kommt.

Die technisch anspruchsvollere subkoronare Implantationstechnik wird nur in wenigen Kliniken angewendet (Ross Register 2004).

Da durch die Ross Operation ein Ein-Klappen-Vitium zu einer Zwei-Klappen-Operation wurde (Skibba, 2002) und sich die Operationsdauer deutlich verlängerte, fand dieses Verfahren bis zur Veröffentlichung der ersten Nachsorgeergebnisse kaum Beachtung. Schließlich überzeugten jedoch die im folgenden Text zusammengefassten Vorteile.

Da das körpereigene Gewebe nicht thrombogen ist, kann gänzlich auf eine Antikoagulation verzichtet werden (Robles et al., 1985).

² Einsetzen des neoaortalen Autografts (körpereigenes Spendergewebe) als subcoronares Implantat

³ Zeitspanne vom Ausklammern des Herzens aus dem Kreislauf durch Anschalten der Herz-Lungenmaschine und dem Wiedereinsetzen des Herzschlags.

Zusätzlich verringert der Umstand, dass Pulmonal- und Aortenklappe eines Individuums annähernd die gleiche Größe haben, Probleme beim Anpassen des Klappenersatzes und somit Komplikationen, die durch eventuelle korrigierende Nähte verursacht werden (Pibarot et al., 2001; Thubrikar et al., 2000).

Besonders für junge Patienten bietet die autologe Klappe den Vorteil, dass deren Einsatz ihnen zahlreiche Folgeoperationen erspart, da sie sich in gewissem Rahmen den veränderten Größenverhältnissen während des Wachstums anpasst (Solyman et al., 2000; Santini et al., 1997).

Insgesamt liegt die Rate der notwendigen Ross-assoziierten Reoperationen bei 5,6 % innerhalb der ersten 10 Jahre post operationem. Eine hämodynamisch relevante Insuffizienz war mit 76,9% der Hauptgrund aller Reoperationen des Autografts. Beim Homograft zwang eine Stenoseentwicklung in 66,6% der Fälle zu einer erneuten Operation (Ross Register 2004).

1.5.3. AORTENINSUFFIZIENZ NACH ROSS OP

In Nachsorgeuntersuchungen und follow-up Studien (3,8 +/- 2,4 Jahre) bei Patienten, die einen Aortenklappenersatz durch eine Ross Operation erhalten hatten, wurden klinische Daten und Messwerte erhoben, die bei 72,2% der operierten Patienten einen progredienten Suffizienzverlust der neoaortalen Klappe durch Regurgitation bewiesen (Ross Register 2004).

Für dieses Phänomen gibt es verschiedene Erklärungsansätze:

Die meistverbreitete und untersuchte Theorie ist die Annahme einer Dilatation des Pulmonalklappenringes, durch die sich die einzelnen Blätter der Taschenklappe zentral weiter von einander entfernen und sich so nicht mehr passgenau und damit suffizient aneinander lagern können.

Die in Aortenposition eingefügt Pulmonalklappe kann sich den erhöhten Druckverhältnissen des Körperkreislaufes nicht akut anpassen (Choudhary et al., 2000; Elkins, 1999; Kouchoukos et al., 2004), so dass es nach kurzer Zeit zu einer Klappeninsuffizienz mit zum Teil schwerwiegenden Rückströmen kommt.

Dabei findet die Größte Steigerung der Dilatation (10%) verglichen mit der präoperativen Situation innerhalb des ersten postoperativen Jahres statt (Tantengco et al., 1999).

Einige Autoren beschreiben sogar eine initiale Weitung des neoaortalen Klappenringes von 9% innerhalb der ersten postoperativen Woche im Vergleich zu präoperativen Untersuchungen (Tantengco et al., 1999), während sich die Dilatation im folgenden Jahr lediglich nur noch um 1 weiteres Prozent steigert. Sowohl die Dilatation des Klappenringes als auch das Ausmaß der Klappeninsuffizienz persistieren in den meisten Fällen nach ca. einem Jahr ohne weitere Verschlechterungen.

Die wahrscheinlich zutreffendste Erklärung bietet die von mehreren Autoren geäußerte Vermutung (Robles et al., 1985; Sievers 2002), dass ein nicht vollkommen suffizienter Klappenschluss in erheblichem Maße abhängig ist von der chirurgischen Präzision des Eingriffes. Wird der Allograft beispielsweise nur einige Millimeter versetzt in die Aortenposition eingefügt, können sich die Segel der Klappe leicht verziehen und so in einer unphysiologischen Stellung aneinander lagern, was dann zu einer gravierenden Klappeninsuffizienz führen kann.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde ein dritter Erklärungsansatz untersucht, der sich mit der Funktion der an den freien Rändern der Blätter der Aortenklappe gelegenen Noduli Arantii auseinandersetzt.

1.6. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESE

Da die Pulmonalklappe des Menschen im Gegensatz zur Aortenklappe physiologischerweise so gut wie nie Noduli aufweist (Loire et al., 1985), und es nach der Ross Operation unter der erhöhten Druckbelastung im Körperkreislauf bei ca. 72% der Patienten rasch zu einer zentralen Insuffizienz mit einem diastolischen Rückstrom kommt, kam die Vermutung auf, dass die Noduli Arantii an dem suffizienten Klappenschluss während der Diastole beteiligt sein könnten.

Zusätzlich machte man die Entdeckung, dass eine Pulmonalklappe unter bestimmten Umständen durchaus in der Lage zu sein scheint, eigene Noduli auszubilden.

Beobachtet wurde dieses Phänomen bei Patienten mit einer progredienten pulmonalen Hypertonie, deren Pulmonalklappe langsam mit den pathologisch ansteigenden Druckverhältnissen im pulmonalen Kreislauf konfrontiert wurde und sich so in einem längeren Prozess anpassen konnte.

Im Rahmen einer Ross-Operation kommt diese Gewöhnungsphase jedoch nicht vor.

Die neoaortale Klappe wird dem Niederdrucksystem mit systolischen Blutdrücken von physiologisch höchstens 15 mmHg entnommen und innerhalb von Minuten in ein Hochdrucksystem mit systolischen Drücken von durchschnittlich 120 mmHg eingefügt.

Schlagartig mit den veränderten Druckverhältnissen konfrontiert, scheint das Gewebe der Pulmonalklappe dann nicht mehr in der Lage zu sein, Noduli auszubilden.

Ausgehend von der Hypothese, dass eine Klappe ohne Noduli Arantii im Hochdrucksystem des Körperkreislaufs immer insuffizienter ist als eine äquivalente Klappe, die Noduli aufweist, lautet die zentrale Frage also:

"Sind die Noduli Arantii die ausschlaggebenden Strukturen für den suffizienten Schluss einer Klappe in Aortenposition?".

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. MATERIAL

2.1.1. SCHWEINEHERZEN

Für die praktischen Versuche wurden frische, geschlossene Schweineherzen aus dem Schlachthof Lübeck verwendet.

Da die Mastzeit von Schweinen durchschnittlich 100 Tage dauert, konnte davon ausgegangen werden, dass sich alle untersuchten Schweine in Bezug auf ihr Gewicht und Alter kaum voneinander unterschieden; auf die menschliche Entwicklung bezogen entsprechen diese 100 Tage ungefähr 12 Lebensmonaten (Niethammer und Krapp, 2000).

Die hämodynamischen Voraussetzungen im Blutkreislauf eines Schweins weisen große Ähnlichkeit zum menschlichen Körper auf, so liegt die Pulsfrequenz durchschnittlich bei 114 ± 6 Schlägen pro Minute, der pulmonale Mitteldruck bei 15 ± 0.6 mmHg und der arterielle Mitteldruck bei 104 ± 4 mmHg (Tranquilli et al., 1982).

Auch wenn unterschiedliche Größe und Gewicht kein Ausschlusskriterium waren, so wurden dennoch weder unphysiologisch dilatierte, noch solche durch schlachttechnische Schnitte oder Krankheiten (z.B. Perikarditis) veränderte Herzen in die Versuchsreihe aufgenommen.

2.1.2. VERSUCHSAUFBAU

Der Versuchsaufbau (siehe Anlage 1) bestand aus einem Wasserbecken, welches höhenverstellbar war.

Der Wasserzulauf erfolgte mittels einer handelsüblichen Pumpe durch einen flexiblen Schlauch.

Im Wasserbecken befand sich eine niedrige Trennwand, die als Überlaufmechanismus diente und somit eine gleichmäßige Druckerzeugung garantierte.

Aus dem Becken heraus führten zwei Schläuche. Einer transportierte lediglich das überschüssige Wasser zurück in den Wasserbehälter, in dem sich die Tauchpumpe befand und der andere Schlauch führte zum Glaskonus, der mit einer porcinen Aortenwurzel verbunden war.

Wurde nun das Ventil dieser Schlauchverbindung geöffnet, so floss Wasser durch den Glaskonus in die zu untersuchende Aortenwurzel.

Auf Grund der beschriebenen Höhenverstellbarkeit des Wasserbeckens konnte jeder beliebige Druck zwischen 20 mmHg und 200 mmHg auf die Aortenklappe ausgeübt werden.

Unter der Aortenklappe befand sich eine Auffangvorrichtung, die in einen Messbecher führte, mit dessen Hilfe die Leckage bestimmt wurde.

2.2. METHODEN

2.2.1. VORVERSUCHE

Die Bedeutung der Vorversuche lag darin auszuschließen, dass eine alleinige Manipulation an der Aortenklappe zu Veränderungen der Messergebnisse führt.

Die Herzen wurden zunächst genau so präpariert wie für die Hauptversuche notwendig (s.u.) und die erste Messreihe mit 11 porcinen Herzen erstellt.

Anschließend wurde durch manuelles Bewegen und Umschlagen der Aortenklappe das Vorgehen bei der Entfernung der Noduli simuliert, aber nicht tatsächlich durchgeführt.

Eine zweite Messreihe wurde angefertigt und die Zahlenwerte verglichen.

Da es nur bei zwei Herzen dieser Gruppe (Gruppe f) zu starken Abweichungen der Messreihen kam, gingen wir von einer stabilen, reproduzierbaren Messreihe aus und begannen mit den Hauptversuchen.

2.2.2. HAUPTVERSUCHE

Für die Hauptversuche wurden vergleichende Messreihen durchgeführt, zwischen Herzen mit Noduli Arantii und denselben Herzen nach Entfernung dieser Struktur.

Nach Abtrennen aller für die Versuche überflüssigen Strukturen wie Lunge, Trachea, Ösophagus, Perikard und Herzkammern, wurde das Herz so präpariert, dass nur die Aortenwurzel und ein ca. 3 – 4 cm langer Stumpf der Aorta ascendens verblieb. Die Ventrikel wurden kurz unterhalb der Klappenebene entfernt und die Aortenklappe durch Auflegen eines in NaCl getränkten Tupfers feucht gehalten.

Die bindegewebige Verbindung zwischen A. pulmonalis und Aorta wurde durchtrennt und das verbliebene Fettgewebe am Aortenstumpf abpräpariert. Anschließend wurden die Koronarien freigelegt und mit einem 3/0 Seidenfaden legiert.

Die Tupfer wurden entfernt und die Dichtigkeit der Aortenklappe makroskopisch durch NaCl- Gabe auf die Taschen geprüft.

Der nächste Arbeitsschritt bestand aus dem Anlegen einer Tabaksbeutelnaht um die distale Aorta ascendens mit einem 3/0 Prolenefaden, dem Einführen eines Glaskonus in diesen Aortenstumpf und dessen Fixation mit Hilfe eines 3/0 Seidenfadens und eines zusätzlichen Kabelbinders.

So vorbereitet wurde die Aortenwurzel in die Apparatur (siehe Anlage 1) eingespannt und langsam mit physiologischer Kochsalzlösung⁴ gefüllt.

Für die Sicht durch das Fenster des Glaskonus war das Entlüften der Kammer notwendig.

Da ein Austrocknen der Probe zu verfälschten Messergebnissen führen könnte, wurde die Aorta mit einem feuchten Tuch umwickelt.

⁴ Auf Grund seiner höheren Viskosität würde Glycerin im Vergleich zu NaCl absolut etwa 20% niedrigere Werte ergeben. Da die absoluten Werte nicht in die Auswertung einbezogen wurden, kam bei allen Versuchen nur physiologische Kochsalzlösung zur Anwendung.

Eine leicht verschobene Lage des Klappenringes bedeutete bereits große Einbußen bezüglich der Dichtigkeit und des Klappenschlusses, so dass eine möglichst physiologische, horizontale Lage des Klappenringes angestrebt wurde, welche im Bedarfsfall durch eine unterstützende Aufhängung der Aortenwurzel mit Hilfe von 3/0 Prolenefäden ermöglicht wurde.

Anschließend wurde die Aortenwurzel mit der Klappenebene auf der gewünschten Druckhöhe am dazugehörigen Messpunkt des Metallstabes fixiert und ein 20 ml Messkolben mit Trichter direkt darunter platziert.

Die Messungen begannen bei 20 mmHg und endeten bei einer kompletten Insuffizienz der Klappe, spätestens aber bei 200 mmHg, wobei sich der Druck auf die Aortensegel stufenweise um jeweils 20 mmHg erhöhte.

Es wurde die Zeit gemessen, die bei verschiedenen Druckbelastungen der Klappe verstrich, bis 10 ml Wasser durch diese hindurchgeflossen waren.

Nach Beendigung dieser Messreihe wurde die Aortenwurzel aus der Apparatur genommen und vom Glaskonus befreit.

Mit Hilfe eines Skalpell wurden nun von der Ventrikelseite aus die Noduli unter einer Lupe entfernt, und die Wurzel erneut in die Apparatur eingespannt.

Die Erhebung der zweiten Messreihe erfolgte danach identisch zur ersten.

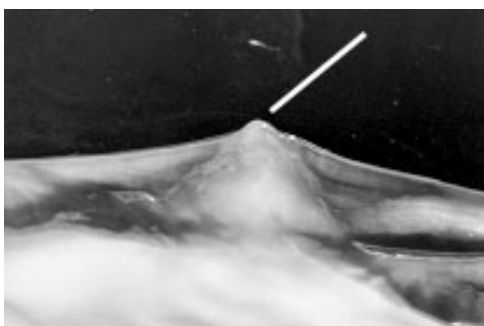


Abb. 11a: *Aortenklappe mit Nodulus Aranti*



Abb. 11b: *Aortenklappe nach Entfernung des Nodulus Aranti*

2.3. MESSREIHEN UND ZAHLEN

Insgesamt bestand die Versuchsreihe aus $n = 51$ Herzen.

In den Vorversuchen ($n = 11$) wurden Herzen unter verschiedenen Voraussetzungen getestet, um die optimalen Versuchsbedingungen zu bestimmen.

4 Herzen waren bei -20°C tief gefroren (Gruppe g),

1 Herz stammte aus dem Kühlschrank bei $+4^{\circ}\text{C}$ (Gruppe k) und

6 Herzen wurden frisch vom Schlachthof bezogen und hatten ca. 20°C Raumtemperatur (Gruppe f).

Für die Hauptversuche ($n = 40$) wurden ausschließlich frische Herzen vom Schlachthof bei Raumtemperatur verwendet.

Während der Hauptversuche fand eine Einteilung der Herzen je nach Anzahl ihrer Noduli in vier verschiedene Gruppen statt.

1. Herzen mit drei Noduli ($n = 20$) \rightarrow G3
2. Herzen mit zwei Noduli ($n = 11$) \rightarrow G2
3. Herzen mit einem Nodulus ($n = 8$) \rightarrow G1
4. Herzen mit keinem Nodulus ($n = 1$) \rightarrow G0

Die Zuordnung von Strukturen als Noduli erfolgte makroskopisch und taktil. Hierbei wurden alle solche Verdickungen als Noduli gewertet, die am freien Rand der Tasche lagen und eine kugelförmige oder ellipsoide Struktur aufwiesen. Hierdurch waren sie leicht von den eher länglichen lunulären bzw. sublunulären Verdickungen zu unterscheiden.

Da Noduli Arantii am gesamten freien Rand der Taschenklappe vorkommen können, wurden keinesfalls nur Strukturen gewertet, die im mittleren Klappenabschnitt vorkamen, sondern alle vorhandenen Ausziehungen, die den Kriterien entsprachen.

2.4. STATISTIK UND AUSWERTUNG

Zur statistischen Auswertung wurde der Wilcoxon Test angewendet, der paarige Messreihe miteinander vergleicht.

Die Bildung von aussagekräftigen Mittelwerten und ein anschließender Vergleich der verschiedenen Aortenwurzeln untereinander waren auf Grund von erheblichen individuellen Unterschieden unmöglich. Folglich wurden nur Messreihen der einzelnen Aortenwurzeln untereinander verglichen.

Verglichen wurde die Suffizienz der Aortenklappe unter verschiedenen Druckbelastungen (80 mmHg, 100 mmHg, 120 mmHg) jeweils vor und nach der Entfernung der Noduli Arantii, sowie die finalen Insuffizienzen unter jenen Druckbelastungen, bei denen die Aortenklappen endgültig insuffizient wurden, also eine Leckage von über 50ml/sec aufwiesen. Auch hier fand der Vergleich zwischen den einzelnen Aortenwurzeln vor und nach der Entfernung ihrer Noduli statt.

Bei der Beurteilung der finalen Insuffizienzen wurde der Wert von 50 ml/s Leckage als endgültige Insuffizienz festgelegt.

Diese Zahl wurde willkürlich gewählt, entspricht jedoch einer Durchflussrate, die unter physiologischen Verhältnissen im menschlichen Körper nicht tolerierbar wäre und einem funktionalem Ausfall der Aortenklappe gleich käme.

Dieser Wert wurde konsequent in allen Messreihen verwendet, so dass eine Vergleichbarkeit gewährleistet ist.

3. ERGEBNISSE

Alle in die Messreihe aufgenommenen Herzen zeigten einen messbaren Unterschied in der Suffizienz ihrer Aortenklappe nach Entfernung der Noduli Arantii, wobei 64% aller in dieser Dissertation untersuchten Aortenklappen weniger als drei Noduli aufwiesen.

Dabei gab es Klappen, die gar keine Noduli zeigten oder aber mehrere kleine Verdickungen pro Segel an dezentraler Stelle.

3.1. VERGLEICH DER SUFFIZIENZ UNTER VERSCHIEDENEN DRUCKBELASTUNGEN

Eine Klappe wurde definiert als suffizient bei vollständigem Schluss ohne detektable Leckage,

als mittelmäßig suffizient bei einer Durchflussrate von weniger als 20 ml in 10 Minuten und als hochgradig insuffizient bei einer Leckage von mehr als 20 ml in weniger als 10 Minuten.

3.1.1. GRUPPE G3 (DREI NODULI ARANTII)

Beim Vergleich der Leckagen durch die Aortenklappe unter gleichen Druckbedingungen vor und nach Entfernung der Noduli Arantii zeigte sich eine statistisch signifikant erhöhte Insuffizienz der Aortenklappen ohne Noduli

$p_{80 \text{ mmHg}} = 0,03$, $p_{100 \text{ mmHg}} = 0,03$ und $p_{120 \text{ mmHg}} = 0,04$ (siehe Anlage 6a).

Die Herzen 16f und 20f wurden nicht in die Bewertung einbezogen, da es bei dem Wert 80mmHg (Herz 20f) und 100mmHg (Herz 16f) auf Grund mangelnder Mobilisierung der Taschen vor Beginn der Messung zu verfälschten und somit nicht verwertbaren Ergebnissen kam (siehe Anlage 7a).

3.1.2. GRUPPE G2 (ZWEI NODULI ARANTII)

Bei den Herzen der Gruppe G2 war ebenfalls eine Änderung der Klappensuffizienz ohne Noduli zu erkennen, die jedoch auf Grund der geringen Fallzahl und einer, auf physiologischen Unterschieden basierenden, starken Streuung der Messwerte keine statistische Signifikanz aufwies.

Unerwarteterweise zeigten die Messwerte der Herzen ohne Noduli Arantii, mit Ausnahme von Herz 39f, bei geringerer Druckbelastung (80 mmHg und 100 mmHg) eine sogar erhöhte Suffizienz im Vergleich zu den im nativen Zustand gemessenen Aortenklappen (siehe Anlage 6b).

Die Herzen 14f, 34f und 38f wurden bei dieser Gruppe aus der Wertung entfernt, da es auch hier bei den Druckbelastungen 80 mmHg (Herz 34f) und 100 mmHg (Herz 38f und Herz 14f) messtechnisch bedingt, zu nicht verwertbaren Ergebnissen kam (siehe Anlage 7b).

3.1.3. GRUPPE G1 (EIN NODULUS ARANTI)

Aus denselben Gründen wie bei Gruppe G2 zeigten auch die Ergebnisse der Gruppe G1 keine statistische Signifikanz, wenn auch hier eine deutliche Abweichung der Messwerte an den präparierten Aortenklappen im Vergleich zu den nativen Klappen festgestellt werden konnte.

Auch bei dieser Messreihe zeigte sich bei drei von fünf Herzen (Herz 19f, Herz 32f und Herz 37f) eine generell erhöhte Dichtigkeit der Aortenklappe nach Entfernung des Nodulus Aranti (siehe Anlage 6c).

Da die Gruppe ohnehin eine sehr geringe Fallzahl aufwies und es zu keinen deutlichen Ausreißern kam, wurden alle untersuchten Herzen in die statistische Auswertung einbezogen.

3.2. VERGLEICH DER FINALEN INSUFFIZIENZ

3.2.1. GRUPPE G3 (DREI NODULI ARANTII)

In dieser Gruppe befanden sich $n = 16$ Herzen, von denen $n = 9$ keine Veränderungen nach Entfernung der Noduli Arantii, $n = 6$ eine geringere Suffizienz und nur $n = 1$ eine gesteigerte Suffizienz zeigten.

Damit traten bei 37,5% der untersuchten Herzen dieser Gruppe, bedingt durch eine zentrale Insuffizienz nach Entfernung der Noduli, ein zum Teil sehr erheblicher Dichtigkeitsverlust der Aortenklappe auf.

Allerdings zeigten sich auch bei 56,3% der Aortenklappen keine oder nur minimalste Veränderungen der Suffizienz nach Entfernung dieser Strukturen.

3.2.2. GRUPPE G2 (ZWEI NODULI ARANTII)

In dieser Gruppe befanden sich $n = 8$ Herzen, von denen $n = 3$ keine Veränderungen, $n = 1$ eine Verschlechterung, aber $n = 4$ eine verbesserte Suffizienz der Aortenklappe nach Entfernung der Noduli aufwiesen.

Wie diese Messreihe zeigt, scheint eine bezüglich ihrer Noduli Arantii asymmetrische Aortenklappe nativ insuffizienter zu sein, als nach deren Entfernung, denn hier ergab sich bei 50% der untersuchten Klappen eine Verbesserung der Dichtigkeit nach Exzision der Noduli.

Jedoch zeigte sich auch hier bei 37,5% der Aortenklappen keine Veränderung bezüglich der finalen Suffizienz.

3.2.3. GRUPPE G1 (EIN NODULUS ARANTI)

Diese Gruppe enthielt $n = 5$ Herzen, von denen $n = 2$ keine Veränderung, $n = 1$ eine Verschlechterung und immerhin $n = 2$ eine Steigerung der Suffizienz nach Entfernung des Nodulus Aranti zeigten.

Bei dieser Messreihe zeigten jeweils 40% der Aortenklappen keine Veränderung oder eine gesteigerte Dichtigkeit nach der Modifikation ihrer Struktur.

4. DISKUSSION

4.1. DISKUSSION VON MATERIAL UND METHODEN

Für die Versuchsreihen wurden frische Schweineherzen verwendet. Trotz der allgemein akzeptierten Annahme, dass Schweineherzen denen des Menschen ähnlich genug sind, um eine Vergleichbarkeit vorauszusetzen, gibt es auch Arbeiten, die sich mit den Unterschieden zwischen humanen und Schweineherzen befasst (Crick et al., 1998).

Unstrittig ist, dass die meisten Unterschiede allein schon durch den Einfluss der Schwerkraft und die Lage des Herzens zwischen einem Vierfüßler und bei aufrechtem Gang zu erklären sind.

Die beiden Gefäßabgänge der Trunci brachiocephalici rechts und links aus dem Aortenbogen sind beim Schwein auf Grund des erhöhten Sauerstoffbedarfs der Vorderbeine großlumiger als die äquivalenten Strukturen beim Menschen, die drei Gefäßabgänge aus dem Aortenbogen haben.

Auch erfolgt der Abgang der Arteria pulmonalis aus dem rechten Ventrikel etwas steiler als im menschlichen Körper, bedingt durch den Vierfüßlergang und die dadurch bedingte andere Lage des Herzens.

Größe und Form der Ventrikel unterscheiden sich durch einen deutlich muskelstärkeren und dadurch größeren linken Ventrikel beim Schwein. Auch die äußere Erscheinung der Herzen zeichnet sich durch eine eher trapezoide Form beim Menschen im Vergleich zu einer wirklich herzförmigen Silhouette beim Schwein aus.

Ein größerer Unterschied findet sich im linken Atrium des Schweins, welches nicht nur, anders als beim Menschen, annähernd so groß ist wie das rechte Atrium, sondern in das auch nur zwei Pulmonalvenen münden.

Der Verlauf der Koronararterien zeigt hingegen eine auffällige Übereinstimmung mit denen des Menschen, wobei sogar die versorgungstypische Dominanz der rechten Koronararterie bei beiden Spezies zu finden ist.

Allerdings wird der rechtskoronare Sinus im Gegensatz zum menschlichen Organismus zu 2/3 durch Myokard gebildet.

Obwohl es auch Unterschiede sowohl in den Kommissurenlängen als auch Klappendiametern gibt, zeigt sich funktionell eine exzellente Übereinstimmung, so dass eine Vergleichbarkeit zum menschlichen Organismus gegeben ist.

So entsprechen sowohl Pulsfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck dem des Menschen, als auch die Größe und anatomische Beschaffenheit des Herzens.

Alle Schweine der Versuchsreihe waren durch zuchttechnisch bedingte Verfahren durchschnittlich 100 Tage alt.

Trotz dieses jugendlichen Alters erreichen sie zu diesem Zeitpunkt einen Höhepunkt an Gesundheit und körperlicher Entwicklung, der jedoch durch Masttechniken im Vergleich zu einem natürlich aufwachsenden Schwein deutlich nach vorne verlagert ist.

So entspricht dieses Alter einem menschlichen Lebensalter von nur etwa einem Jahr.

Wohingegen das Durchschnittsalter der Patienten, die sich einer Ross-Operation unterzogen, bei $40,6 \pm 16$ Jahren liegt (Ross Register, 2004).

Zur Bewertung der Ergebnisse wurden die zu untersuchenden Herzen in vier Gruppen eingeteilt, je nach der Anzahl ihrer Noduli Arantii.

Dadurch wurde sicher gestellt, dass nur Kollektive miteinander verglichen wurden, die die gleichen strukturellen Voraussetzungen aufwiesen.

Ausgeschlossen wurden Herzen, die überdurchschnittlich dilatiert, durch den Schlachtvorgang beschädigt, oder durch äußerlich erkennbare Krankheiten wie Perikarditis oder Myokarditis verändert waren.

Ebenso wie die Auswahl der Herzen makroskopisch erfolgte, wurde auch die Einteilung in die einzelnen Gruppen, auf Grund der gefundenen Zahl der Noduli, mit Hilfe einer Lupe vorgenommen.

Auch wenn keine Schwierigkeiten bei der Erkennung der, in ihren Ausmaßen zum Teil sehr verschiedenen, Noduli auftraten, so gibt es dennoch Arbeiten, die auf der Theorie basieren, dass Noduli Arantii in den Taschen der Aortenklappe embryonal angelegt seien, und lediglich ihr Wachstum zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolge.

So beschrieb Hurle et al. 1986 in einem Artikel eine Ausprägung von Noduli lediglich bei 22% der 56 untersuchten Patienten. Dabei konnten diese bei

Patienten unter 37 Jahren überhaupt nicht und bei Patienten über 40 Jahren nur zu 33% nachgewiesen werden.

Diese Altersabhängigkeit der zu untersuchenden Strukturen war für die vorliegende Untersuchung jedoch nicht von Belang, da die rein mechanische Funktion der Noduli Arantii im Blutstrom und ihr Einfluss auf die Suffizienz der Aortenklappe betrachtet wurde.

4.2. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die an den freien Rändern der Aortenklappe befindlichen Noduli Arantii sind zweifelsohne von Bedeutung für die Suffizienz der Klappe.

Sie lagern sich in der Phase größter Ausdehnung im Zentrum der Klappe eng aneinander und verhindern so den Rückstrom des Blutes in der Diastole.

Wie in den Versuchsreihen gezeigt werden konnte, scheint jedoch nicht die Ausprägung dieser Noduli an sich, sondern viel mehr die symmetrische Anordnung dieser Exkreszenzen auf der Klappe entscheidend zu sein.

15 Herzen der Gruppe G3 waren symmetrisch, davon zeigte sich bei über 60% ein deutlicher Abfall der Suffizienz nach Entfernung der Noduli (siehe Anlage 6a). Auch wenn man nun argumentieren könnte, dass die Aortenklappe nach der Entfernung ihrer drei Noduli wiederum symmetrisch ist und folglich keine Einbuße der Suffizienz zeigen dürfte, so ist doch offensichtlich, dass jegliche strukturelle Veränderung des Gewebes, durch eine chirurgische Manipulation an einer zuvor intakten Klappe mit ideal ausgeprägter Lage und Anzahl der Noduli Arantii, zwangsläufig zu einer Verringerung der Klappensuffizienz führt.

Bei der ideale Lage und Beschaffenheit der Noduli scheint es auf drei Hauptmerkmale anzukommen.

Nur wenn diese annähernd gleich groß, mittig und im äußeren freien Rand der Taschenklappe gelegen sind, so dass sie sich im Moment der maximalen Klappendehnung berühren können, sind sie in der Lage, die Suffizienz der Klappe zu gewährleisten.

Dies konnte des weiteren dadurch belegt werden, dass bei jenen 37,3% der Herzen, welche weniger als drei Noduli Arantii aufwiesen, die Klappe durch Manipulation und Entfernung der Noduli durchschnittlich suffizienter war als im Nativzustand.

Insbesondere bei höheren Drücken (120 mmHg – 200 mmHg) konnte eine Verringerung der Leckage festgestellt werden.

Viele dieser Aortenklappen mit weniger als drei prominent ausgebildeten Noduli Arantii, zeigten jedoch Ansätze von kleineren Verdickungen am freien Rand der Taschen, von denen man annehmen kann, dass sie sich im weiteren Verlauf bei einem natürlichen Alterungsprozess des Schweines zu ausgewachsenen Noduli entwickelt hätten.

Dies könnte ein natürlicher „Reparaturmechanismus“ sein, eine relative strukturelle Asymmetrie der Taschenklappen auszugleichen und so einer Insuffizienz, ausgelöst durch eine zu geringe Koaptationsfläche, entgegenzuwirken.

Auffällig war dabei, dass einige der sich entwickelnden Noduli keinesfalls mittig und am äußeren Rand der Taschenklappe gelegen waren, sondern eher seitlich und zum Teil sogar bis weit auf den „Bauch“ des Taschenklappensegels verlagert waren.

Eine mögliche Erklärung hierfür wäre der Versuch des Ausgleichs einer Längendifferenz der Taschenränder.

Ist ein freier Rand der Taschenklappen zu lang, so ist eine exakte Anlagerung bei maximaler Blutfüllung in der Diastole nicht möglich und die Aortenklappe „schlägt bei Belastung durch“.

Wenn nun also ein Aneinanderlagern der freien Ränder auf Grund dieser anatomischen Variation nicht möglich ist, so könnte ein nach distal verlagerter Nodus Aranti auf einem ansonsten „normalen“ Segel als neuer „Anschlagpunkt“ für das Segel mit dem zu langen Taschenrand dienen und somit ein mögliches Durchschlagen verhindern.

Die Vermutung, dass es sich bei den Noduli Arantii um „Sammelpunkte“ der kollagenen und elastischen Fasern des Klappengewebes handelt, die sich an diesem Ort vereinigen und so zu einer Verdickung führen, konnte durch elektronenmikroskopische Studien von Doehring et al. widerlegt werden.

Vielmehr scheinen sie zusätzlich zu den radial und zirkumferenzial Verlaufenden Fasern (siehe auch Kapitel 1.2.3.) eher unabhängig vom strukturellen Gefüge der Klappe am freien Rand der Taschen zu liegen.

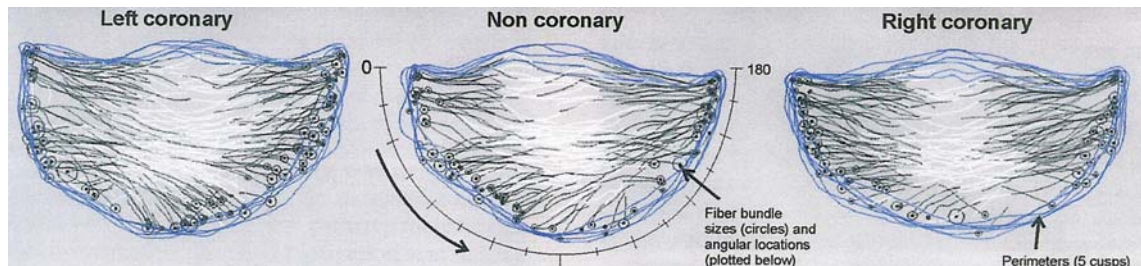


Abb. 12: Faserverläufe und Umrisse bzw. Umfang der drei Aortenklappensegel. Um ein aussagekräftiges Bild zu erhalten wurden die Aufzeichnungen von jeweils fünf Segeln übereinander gelegt (Doehringer et al., 2005).

Der limitierende Faktor dieser Kompensations-Mechanismen scheint jedoch immer der auf der Taschenklappe lastende Druck zu sein.

Während bei geringeren Belastungen auch eine leichte Asymmetrie der Klappen, sehr kleine oder gar fehlende Noduli toleriert werden können, so steigt der Grad der Insuffizienz exponentiell an, sobald die Drücke die physiologische Grenze von 120 mmHg überschreiten.

4.2.1. RELEVANZ DER ERGEBNISSE FÜR DIE HERZCHIRURGIE

In Bezug auf die Ross-Op lässt sich vermuten, dass die nach einiger Zeit entstehende Insuffizienz der in Aortenposition eingesetzten Pulmonalklappe nicht auf den Mangel an Noduli Arantii zurückzuführen ist, sondern eher auf die druckbedingte Weitung des Klappenringes und eine damit verbundene Reduktion der Koaptationsfläche.

Eine operationstechnisch oder sogar anatomisch bedingte Asymmetrie der Pulmonalklappe, welche sich erst bemerkbar macht sobald die Klappe den Drücken des großen Kreislaufes ausgesetzt ist, scheint ebenso möglich.

Sicher ist, dass die Pulmonalklappe in physiologischer Position sowohl ohne als auch, im Falle einer erhöhten Druckbelastung, mit neu gebildeten Noduli Arantii suffizient funktioniert, das Gewebe aber nicht in der Lage zu sein scheint, mit der Ausbildung von Noduli auf die plötzlich veränderten Anforderungen nach der Transplantation in die Aortenposition zu reagieren.

Auch für die Verwendung anderer biologischer Klappen wie z.B. der Perimount Bioprothese aus Rinderperikard, welche keine Noduli Arantii oder vergleichbare Strukturen aufweist, ergibt sich aus den Versuchen, dass das Vorhandensein oder Fehlen von Verdickungen am Taschenrand der Klappe nicht ausschlaggebend zu sein scheint für deren Suffizienz.

Wäre es bei der Manufaktur künstlicher Herzklappen oder im Rahmen des tissue engineering⁵ also möglich Noduli-ähnliche Strukturen einzufügen, so wäre dies wahrscheinlich lediglich dem Zwecke der Symmetrie dienlich.

Der chirurgische Ansatz bei einer zwar funktionstüchtigen, aber auf Grund einer reduzierten Anzahl an Noduli insuffizienten Aortenklappe die vorhandenen Strukturen operativ zu entfernen, um eine Symmetrie der Klappe wiederherzustellen, würde wahrscheinlich nicht zu einer Verbesserung der hämodynamischen Funktion der Aortenklappe führen, da es durch den operativen Eingriff zu einer deutlichen Verletzung des Klappengewebes käme, die selbst unter mikroskopischer Sicht nicht zu vermeiden wäre.

Diese Verletzungen wären anschließend vermutlich die Ursache einer fortbestehenden Insuffizienz oder sogar Auslöser weiterer degenerativer Prozesse. Solange also eine ausreichend große Koaptationsfläche gewährleistet ist und sich die Taschenklappenränder zum Verschließen der Klappe faltenfrei und gleichmäßig aneinanderlegen können, scheint das Vorhandensein von Noduli Arantii keine entscheidende Rolle zu spielen.

⁵ Kultivierung lebender Zellen außerhalb des Zielgewebes, um diese dann meist autogen zu reimplantieren und so eine Gewebefunktion zu erhalten oder wiederherzustellen.

4.2.2. LIMITATIONEN DER STUDIE

Als ein limitierender Aspekt der Studie ist zunächst die Auswahl der Schweineherzen zu werten. Wie bereits erwähnt handelte es sich bei den untersuchten Tieren ausschließlich um sehr junge Schweine (ca. 100 Tage alt).

Um eine größere Aussagekraft der Ergebnisse zu erzielen, wäre es auch von Interesse gewesen wie sich die Aortenklappe älterer Schweine unter den Versuchsbedingungen verhalten hätte, bzw. ob es bezüglich der Noduli Arantii zu großen Variationen der Lage, Form und Größe während des natürlichen Alterungsprozesses kommt.

Da die einzige Bezugsquelle für die Versuchsobjekte jedoch der örtliche Schlachthof war, hatten wir keinen Einfluss auf Alter und Herkunft des uns zur Verfügung gestellten Materials.

Weiterhin ist die Studie mit ihren 50 untersuchten Herzen zwar aussagekräftig, zeigte aber auf Grund zahlreicher Ausreißer und einer großen Varianz der Messreihen nur in einem Fall ein signifikantes Ergebnis (siehe Anlage 6a).

Bei einer von vornherein zahlenmäßig größer angelegten Studie wäre die Wahrscheinlichkeit ein signifikantes Ergebnis für mehrere oder vielleicht sogar alle Messreihen zu erzielen deutlich größer gewesen.

Obwohl der Versuchsaufbau sehr sorgfältig und in naher Anlehnung an die Druckverhältnisse und Flussbedingungen im menschlichen Körper erfolgte, so bleibt doch zu bemerken, dass es sich nicht um einen pulsatilen Prozess, sondern um eine gleichmäßig fließende Wassermenge unter kontinuierlich ansteigenden Drücken handelte (siehe Anlage1).

Dies könnte insofern einen Einfluss auf die untersuchten Aortenklappen gehabt haben, als dass dem Gewebe, im Gegensatz zu seiner Belastung unter physiologischen Bedingungen, keine Möglichkeit zur Entspannung gegeben wurde, sondern eine stetige Dehnung erfolgte.

Der wahrscheinlich größte Kritikpunkt an dieser Studie ist allerdings die Art der Entfernung der Noduli.

Nach einer visuellen und taktilen Prüfung der Strukturen wurden diese mit dem Skalpell entfernt. Da die tatsächlichen Ausmaße und Begrenzungen der Noduli

makroskopisch jedoch relativ schwer festzulegen sind, so wäre die Arbeit unter dem Mikroskop mit großer Wahrscheinlichkeit deutlich präziser gewesen.

Auch wenn der Erhalt einer möglichst intakten Gewebeoberfläche der Aortensegel oberste Priorität hatte, so ist bei der verwendeten Methode nicht auszuschließen, dass einige Noduli nicht vollständig oder aber mit einem zu großen Saum umliegenden Gewebes entfernt wurden.

Trotz einiger limitierender Faktoren trägt diese Studie dazu bei, neue Erkenntnisse über Aufgabe und Funktion der, in der Literatur bisher kaum erwähnten, Noduli Arantii zu erlangen.

Auch wenn zum jetzigen Zeitpunkt der im Titel dieser Arbeit formulierte „Einfluss der Noduli Arantii auf den suffizienten Schluss der Aortenklappe“ nicht zweifelsfrei geklärt werden konnte, so wurde doch gezeigt, wie wichtig die strukturelle Symmetrie der Aortenklappe, welche eben maßgeblich durch die vorhandene Anzahl und Verteilung der Noduli gewährleistet wird, für ihre Suffizienz ist.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurde anhand einer geeigneten Anzahl von Schweineherzen der Einfluss der Noduli Arantii auf den suffizienten Klappenschluss der Aorta untersucht.

Dafür wurden zwei Messreihen erstellt und die Aortenklappe der Herzen zunächst mit und anschließend ohne Noduli Arantii bei variierenden Druckverhältnissen auf ihre Dichtigkeit überprüft.

Die Messungen ergaben, dass viele der untersuchten Aortenklappen eine signifikante Veränderung ihrer Suffizienz nach Entfernung der vorhandenen Noduli Arantii zeigten.

Dabei wiesen Aortenklappen mit ursprünglich drei Noduli Arantii nach deren Entfernung eine signifikant erhöhte Insuffizienz auf.

Aortenklappen mit zwei oder weniger Noduli Arantii zeigten hingegen die Tendenz zu einer erhöhten Suffizienz nach der Entfernung dieser Strukturen.

Die Tatsache, dass zahlreiche Herzen der noch recht jungen Schweine weniger als drei Noduli aufwiesen, bei Menschen im höheren Lebensalter jedoch so gut wie immer drei dieser Strukturen zu finden sind, unterstützt die Annahme, dass Noduli Arantii nicht von Geburt an an den Taschen der Aortenklappe zu finden sind, sondern sich erst im Laufe der Entwicklung bilden.

Die Aufgabe der Noduli Arantii auf den Taschen der Aortenklappe konnte in dieser Arbeit nicht endgültig geklärt werden, jedoch zeigte sich sehr deutlich, dass die Symmetrie der Aortenklappe für ihre Suffizienz von größerer Bedeutung ist, als die Ausprägung der Noduli Arantii.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Anderson RH, Devine WA, Ho SY, Smith A, McKay R: The myth of the aortic annulus: the anatomy of the subaortic outflow tract. *Ann Thorac Surg* 1991;52:640-6
2. Anderson RH: Clinical anatomy of the aortic root. *Heart* 2000;84:670-3
3. Banbury MK, Cosgrove DM, Lyric BW, Smedira NG, Sabik JF, Saunders CR: Long-term results of the Carpentier-Edwards pericardial aortic valve: a 12-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1998;66:73-6
4. Banbury MK, Cosgrove DM, Thomas JD, Blackstone EH, Rajeswaran J, Okies JE, Frater RM: Hemodynamic stability during 17 years of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1460-5
5. Becket RM, Strom J, Frischman W, Oka Y, Lin YT, Yellin EL, et al.: Hemodynamic performance of the Ionescu-Shiley valve prosthesis. *J Cardiovasc Surg* 1980;80:613-20
6. Bellhouse BJ, Bellhouse FH: Mechanism of closure of the aortic valve. *Nature* 1968;217:86-87
7. Bohm JO, Botha CA, Hemmer W, Schmidtke C, Bechtel JF, Stierle U, Rein JG, Sievers HH: Hemodynamic performance following the Ross operation: comparison of two different techniques. *J Heart Valve Dis* 2004;13:174-80
8. Brewer RJ, Deck JD, Capati B, Nolan SP: The dynamic aortic root. Its role in aortic valve function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;72:413-7
9. Casabona R, de Paulis R, Zattera GF, di Summa M, Bottone W, Stacchino C, Vrandecic MO, Morea M: Stentless porcine and pericardial valve in aortic position. *Ann Thorac Surg* 1992;54:681-5
10. Choo SJ, McRae G, Olomon JP, St Georg G, Davis W, Burleson-Bowles CL, Pang D, Luo HH, Vavra D, Cheung DT, Oury JH, Duran CM: Aortic root geometry: pattern of differences between leaflets and sinuses of Valsalva. *J. Heart Valve Dis.* 1999; 8: 407-415

11. Choudhary SK, Saxena A, Dubey B, Kumar AS: Pulmonary homograft: should it be used in the aortic position? J Thorac Cardiovasc Surg 2000;120:148-55
12. Cohn LH, Collins JJ, Rizzo RJ, Adams DH, Couper GS, Aranki SF: Twenty-year follow-up of the Hancock modified orifice porcine aortic valve. Ann Thorac Surg 1998;66:30-4
13. Crick SJ, Sheppard MN, Ho SY, Gebstein L, Anderson RH: Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure. J Anat 1998;193:105-19
14. Dagum P, Green GR, Nistal FJ, Daughters GT, Timek TA, Foppiano LE, Bolger AF, Ingels NB, Jr. & Miller DC: Deformational dynamics of the aortic root: modes and physiologic determinants. Circulation 1999;100:1154-62
15. David TE, Armstrong S, Sun Z: Clinical and hemodynamic assessment of the Hancock II bioprosthesis. Ann Thorac Surg 1992;54:661-8
16. David TE, Armstrong S, Sun Z: The Hancock II bioprosthesis at 12 years. Ann thorac Surg 1998;66(6 Suppl):95-8
17. Deck JD: Endothelial cell orientation on aortic valve leaflets. Cardiovasc Res 1986;10:760-7
18. Del Rizzo DF, Abdoh A, Cartier P, Doty D, Westaby S: The effect of prosthetic valve type on survival after aortic valve surgery. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1999;11:1-8
19. Del Rizzo DF, Abdoh A: Clinical and hemodynamic comparison of the Metronic Freestyle and Toronto SPV stentless Valves. J Card Surg 1998;13:398-407
20. Del Rizzo DF, Goldman BS, Christakis GT, David TE: Hemodynamic benefits of the Toronto stentless valve. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:1431-45
21. Dellgren G, David TE, Raanani E, Armstrong S, Ivanov J, Rakowski H: Late hemodynamic and clinical outcomes of aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;124:146-54

22. Doehring TC, Kahelin M, Vesely I: Mesostructures of the Aortic Valve. *J Heart Valve Dis* 2005;14:679-86
23. Dumesnil JG, LeBlanc MH, Cartier PC, Métras J, Desaulniers D, Doyle DP, Lemieux MD, Raymond G: Hemodynamic features of the freestyle aortic bioprosthesis compared with stented bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 1998;66:130-3
24. Edwards MB, Taylor KM: A profile of valve replacement surgery in the UK (1986-1997). A study from the UK Heart Valve Registry. *J Heart Valve Dis* 1999;8:697-701
25. Elkins RC: The Ross operation: a 12-year experience. *Ann Thorac Surg* 1999;68:14-8
26. Ellison JP, Hibbs RG: The atrioventricular valves of the guinea-pig. A light microscopic study. *Am J Anat* 1973;138:331-45
27. Feng XJ, van Hove CE, Walter PJ, Herman AG: Effects of storage temperature and fetal calf serum on the endothelium of porcine aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:218-30
28. Frater RW, Furlog P, Cosgrove DM, et al. : Long-term durability and patient functional status of the Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis in the aortic position. *J Heart Valve Dis* 1998;7:48-53
29. Furukawa K, Ohteki H, Cao ZL, Doi K, Narita Y, Minato N, Itoh T: Does dilatation of the sinotubular junction cause aortic regurgitation? *Ann Thorac Surg* 1999;68:949-53
30. Gabbay S, Bortolotti V, Wasserman F, Factor S Strom J, Frater RW: Fatigue-induced failure of the Ionescu-Shiley pericardial xenograft in the mitral position: in vivo and in vitro correlation and a proposed classification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;87:836-44
31. Gerosa G, Ross DN, Brucke PE, Dziatkowiak A, Mohammad S, Norman D, Davies J, Sbarbati A, Casarotto D: Aortic valve replacement with pulmonary homografts. Early experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:424-36
32. Goldman BS, David TE, Wood JR, Pepper JR, Goldman SM, Verrier ED, Petracek MR: Clinical outcomes after aortic valve replacement

- with the Toronto stentless porcine valve. *Ann Thorac Surg* 2001;71:302-5
33. Gross L, Kugel MA: Topographic anatomy and histology of the valves in the human heart. *Am J Path* 1931;7:445-56
 34. Higashidate M, Tamiyak K, Beppu T, Imai Y: Regulation of the aortic valve opening. In vivo dynamic measurement of aortic valve orifice area. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:496-503
 35. Hokken RB, Bartelings MM, Bogers AJ, Gittenberger-de-Groot AC: Morphology of the pulmonary and aortic roots with regard to the pulmonary autograft procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:453-61
 36. Hurle JM, Colvee E, Fernandez-Teran MA: The surface anatomy of the human aortic valve as revealed by scanning electron microscopy. *Anat Embryol* 1985;172:61-7
 37. Hurle JM, Garcia-Martinez V, Sanchez-Quintana D: Morphologic Characteristics and structure of surface excrescences (Lambli's excrescences) in the normal aortic valve. *Am J Cardiol* 1986;58:1223-7
 38. Jamieson WR, Janusz MT, MacNab J, Henderson C: Hemodynamic comparison of second- and third-generation stented bioprostheses in aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2001;71(5 Suppl):282-4
 39. Jamieson WRE, Burr LH, Munro AI, Miyagishima RT: Carpentier-Edwards standart porcine bioprosthesis: a 21-year experience. *Ann Thorac Surg* 1998;66:40-3
 40. Jamieson WRE, Janusz MT, Burr LH, Ling H, Miyagishima RT, Germann E: Carpentier-Edwards supraannular porcine bioprosthesis: second generation prosthesis in aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2001;71:224-7
 41. Jamieson WRE, Miyagishima RT, Burr LH, Lichtenstein SV, Fradet GJ, Janusz MT: Carpentier-Edwards porcine bioprosthesis: clinical performance assessed by actual analysis. *J Heart Valve Dis* 2000;9:530-5

42. Jamieson WRE, Rosado LJ, Munro AI, et al.: Carpentier-Edwards standart porcine bioprosthesis: primary tissue failure (structural valve deterioration) by age groups. *Ann Thorac Surg* 1988;46:155-62
43. Jamieson WRE, Tyers GFO, Janusz MT, et al.: Age as a determinant for selection of porcine bioprostheses for cardiac valve replacement: experience with Carpentier Edwards standart bioprosthesis. *Can J Cardiol* 1991;7:181-8
44. Jin XY, Zhang ZM, Gibson DG, Yacoub MH, Pepper JR,. Effects of valve substitute on chnages in left ventricular function and hypertrophy after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1996;62:683-90
45. Keck School of Medicine of University of Southern California: Cardiothoracic Surgery; www.cts.usc.edu/rossprocedure.html
46. Kouchoukos NT, Masetti P, Nickerson NJ, Castner CF, Shannon WD, Dàvila-Román VG: the ross procedure: long-term clinical and echocardiographic follow-up. *Ann Thorac Surg* 2004;78:773-81
47. Ku DD, Nelson JM, Caulfield JB, Winn MJ: Release of endothelium-derived relaxing factors from cardiac valves. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16:212-8
48. Kunzelman KS, Grande KJ, David TE, Cochran RP, Verrier ED: Aortic root and valve relationships. Impact on surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:162-70
49. Legarra JJ, Llorens R, Catalan M, et al.: Eighteen-year follow up after Hancock II bioprosthesis insertion. *J Heart Valve Dis* 1999;8:16-24
50. Loire R, Tabib A, Saint-Pierre G : Lambl's excrescences. *Arch Mal Coer Vaiss* 1985 ;78 :202-7
51. Marron K, Yacoub MH, Polak JM, Sheppard MN, Fagan D, Whitehead BF, de Leval MR, Anderson RH, Wharton J: Innervation of human atrioventrivar and arterial valves. *Circulation* 1996; 94:368-75
52. Misfeld M, Sass K, Scharfschwerdt M, Sievers H-H: The influence of the Noduli of Arrantii on competent aortic valve closure. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55:28

53. Missirilis YF, Armeniades CD: Ultrastructure of the human aortic valve. *Acta Anat* 1977;98:199-205
54. Muriago M, Sheppard MN, Ho SY, Anderson RH: Location of the coronary arterial orifices in the normal heart. *Clin Anat* 1997;10:297-302
55. Myken P, Bech-Hanssen O, Phipps B, Caidahl K: Fifteen years follow up with the St. Jude Medical Biocor porcine bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 2000;9:415-22
56. Nagy ZL, Fisher J, Walker PG, Watterson KG: The in vitro hydrodynamic characteristics of the porcine pulmonary valve and root with regard to the ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:284-9
57. Neville PH, Aupart MR, Diemont FF, Sirinelli AL, Lemoine EM, Marchand MA: Carpentier-Edwards pericardial prosthesis in aortic or mitral position: a 12-year experience. *Ann Thorac Surg* 1998;66(6 Suppl):143-7
58. Niethammer J, Krapp F: *Handbuch der Säugetiere Europas*, Band 2/II Paarhufer. Aula Verlag Wiesbaden 1987: 402S.
59. Pang DC, Choo SJ, Luo HH, Shomura YU, Daniels S, Nikolic S, Cheung DT, Oury JH, Duran CM: Significant increase of aortic root volume and commissural area occurs prior to aortic valve opening. *J Heart Valve Dis* 2000;9:9-15
60. Pellerin M, Mihaileanu S, Couetil JP, Relland JY, Deloche A, Fabiani JN, et al.: Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis in aortic position: long-term follow-up 1980 to 1994. *Ann Thorac Surg* 1995;60(2 Suppl):292-5
61. Peskin CS, Wolfe AW: The aortic sinus vortex. *Fed. Proc.* 1978; 37:2784-2792
62. Pibarot P, Dumesnil JG, Le Balnc MH, Cartier P, Métras J. Changes in left ventricular mass and function after aortic valve replacement: a comparison between stentless and stented bioprosthetic valves. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:981-7

63. Pibarot P, Honos GN, Durand LG, Dumesnil JG: The effect of prosthesis-patient mismatch on aortic bioprosthetic valve hemodynamic performance and patient clinical status. *Can J Cardiol* 1996;12:379-87
64. Poirier NC, Pelletier CL, Pellerin M, Carrier M : 15-year experience with the Carpentier-Edwards pericardial prosthesis. *Ann Thorac Surg* 1998;66(6 Suppl):57-61
65. Premarket Approval Application for Medtronic Mosaic Porcine bioprosthesis model 305.
<http://www.fda.gov/cdhr/pdf/p990064.html>.
66. Robles A, Vaughan M, Lau JK, Bodnar E, Rodd DN: Long-term assessment of aortic valve replacement with autologous pulmonary valve. *Ann Thorac Surg* 1985;39:238-42
67. Ross DN, Somerville J: Correction of pulmonary atresia with a homograft aortic valve. *Lancet* 1966;2:1446-7
68. Ross DN: Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet* 1967;213:956-8
69. Ross Register: 1. Jahresbericht des Deutschen Ross Registers 2004. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Sana Herzchirurgische Klinik Stuttgart GmbH
70. Rubay JE, Khonry GEI, Buche M: Aortic valve replacement with the stentless bovine pericardial valve: early experience with the Sorin valve. In: Huysmans H, David T, Westaby S: Stentless bioprostheses. 2nd ed. Oxford: ISIS Medical media, 1999:47-52
71. Rudolph V: Evaluation der hämodynamischen Eigenschaften von Aortenklappenprothesen und Vergleich zwischen Echokardiographie und invasiver Druckmessung in der Beurteilung von Aortenklappenprothesen. Med Diss Jena, 2002
72. Salomon NW, Okies JE, Krause AH, Page US, Bigelow JC, Colburn LQ: Serial follow-up of an experimental bovine pericardial aortic bioprosthesis: usefulness of pulsed Doppler echocardiography. *Circulation* 1991;84(Suppl 3):140-4

73. Santini F, Luciani GB, Pessotto R, Faggian G, Prioli A, Fabbri A, Campanile F, Mazzucco A: Replacement of the aortic valve with a pulmonary autograft: experience at the University of Verona. *G Ital Cardiol* 1997;27:141-5
74. Scott M, Vesely I: Aortic valve cusp microstructure: the role of elastin. *Ann Thorac Surg* 1995;60:391-4
75. Scott MJ, Vesely I : Morphology of porcine aortic valve cusp elastin. *J Heart Valve Diss* 1996;5:464-71
76. Sievers HH: Status of aortic valve reconstruction and Ross operation in aortic valve diseases. *Herz* 2002;27:435-44
77. Silver MA, Roberts WC: Detailed anatomy of the normal functioning aortic valve in hearts of normal and increased weight. *Am J Cardiol* 1985;55:454-61
78. Skibba W, HLA-Antikörperbildung einer homologen Herzklappe im Rahmen der Ross-Operation. *Med Diss Lübeck*, 2002
79. Smith RB: Intrinsic innervation of the atrioventricular and semilunar valves in various mammals. *J Anat* 1971;108:115-21
80. Solyman I, Südow G, Holmgren D: Increase in size of the pulmonary autograft after the Ross operation in children: growth or dilatation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:4-9
81. Somogyi GT, Keast JR, Vizi ES: Presynaptic modulation of the release of noradrenaline from electrically stimulated bicuspid valve leaflets of the rabbit heart. *J Auton Nerv Syst* 1991;35:99-106
82. Stradins P, Lacis R, Ozolanta I, Purina B, Ose V, Feldmane L, Kasyanov V: Comparison of biomechanical and structural properties between human aortic and pulmonary valve. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:634-9
83. Takkenberg JJM, Zondervan PE, van Herwerden LA: Progressive pulmonary autograft root dilatation and failure after ross procedure. *Ann Thorac Surg* 1999;67:551-4
84. Tantengco MVT, Humes RA, Clapp SK, Lobdell KW, Walters III HL, Hakimi Mehdi, Epstein ML: Aortic root dilatation after the ross procedure. *Am J Cardiol* 1999;83:915-20

85. Thubrikar MJ, Boshier LP, Harry RR, Nolan SP: Mechanism of the opening of the natural aortic valve in relation to design of trileaflet prostheses. *Surg Forum* 1977;28:264-6
86. Thubrikar MJ, Boshier LP, Nolan SP: The mechanism of opening of the aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77:863-70
87. Thubrikar MJ, Gong GG, Konstantinov IE, Selim GA, Fowler BL, Robicsek F: Influence of sizing and subcoronary implantation technique on the function of porcine aortic homografts. *J Med Eng Technol* 2000;24:173-80
88. Thubrikar MJ, Harry R, Nolan SP: Normal aortic valve function in dogs. *Am J Cardiol* 1977;40:563-8
89. Tranquilli WJ, Parks CM, Thurmon JC, Benson GJ, Koritz GD, Manohar M, Theodorakis MC: Organ blood flow and distribution of cardiac output in nonanesthetized swine. *Am J Vet Res.* 1982; 43/5: 895-7
90. Underwood MJ, El Khoury G, Deronck D, Glineur D, Dion R: The aortic root: structure, function and surgical reconstruction. *Heart* 2000;83:376-80
91. van Steenhoven AA, Verlaan CW, Veenstra PC, Reneman RS: In vivo cinematographic analysis of behavior of the aortic valve. *Am J Physiol* 1981;240:H286-H92
92. Vollebergh, FE, Becker AE: Minor congenital variations of cusp size in tricuspid aortic valve. Possible link with isolated aortic stenosis. *Br Heart J* 1977;39:1006-11
93. von Bernuth G, Tsakiris AG, Wood EH: Effects of variations in the strength of left ventricular contraction on aortic valve closure in the dog. *Circ Res* 1971;28:705-16
94. Waldeyer A, Waldeyer U: *Anatomie des Menschen, Zweiter Teil/ 7.* Auflage: Walter de Gruyter-Berlin-New York. 1972: 548
95. Walley VM, Keon WJ: Patterns of failure in Ionescu-Shiley bovine pericardial bioprosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:925-33

96. Wassenaar C, Bax WA, van Sylen RJ, Vuzevski VD, Bos E: Effect of cryopreservation on contractile properties of porcine isolated aortic valve leaflets and aortic wall. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113:165-72
97. Westaby S, Jin XY, Vaccari G, Katsumata T: The Sorin stentless pericardial valve: implant technique and hemodynamic profile. Semin Throac Cardiovasc Surg 1999;(1 Suppl):62-8
98. www.echoincontext.com/learn_pros.asp
99. www.herz.at/therapien/klappen/klappe_4.htm

7. DANKSAGUNG

Ich danke Dr. med. Anja Gerdes für die Einführung in das Thema dieser Dissertation und für ihre Hilfe bei den ersten Literaturrecherchen, meinem Doktorvater PD Dr. Dr. Martin Misfeld für die langjährige Unterstützung und Herrn Prof. Dr. med. H. H. Sievers, Direktor der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig – Holstein, Campus Lübeck, für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Klinik durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dipl. Ing. Michael Scharfschwerdt aus dem Labor für Hydrodynamik des experimentellen Bereiches der Herzchirurgie, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und durch seine wissenschaftliche Erfahrung und konstruktive Kritik wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Ferner danke ich Herrn Claus Thöneböhn für die Planung und die Herstellung des endgültigen Versuchaufbaus sowie für die geduldige Einführung in deren Benutzung.

Den Mitarbeitern des Lübecker Schlachthofs danke ich für ihre freundliche Unterstützung und ihren guten Willen auf zahlreiche Sonderwünsche bezüglich der Präparation der Schweineherzen einzugehen.

Ich danke den Mitarbeitern des Instituts für Statistik für ihren Einfallsreichtum und ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

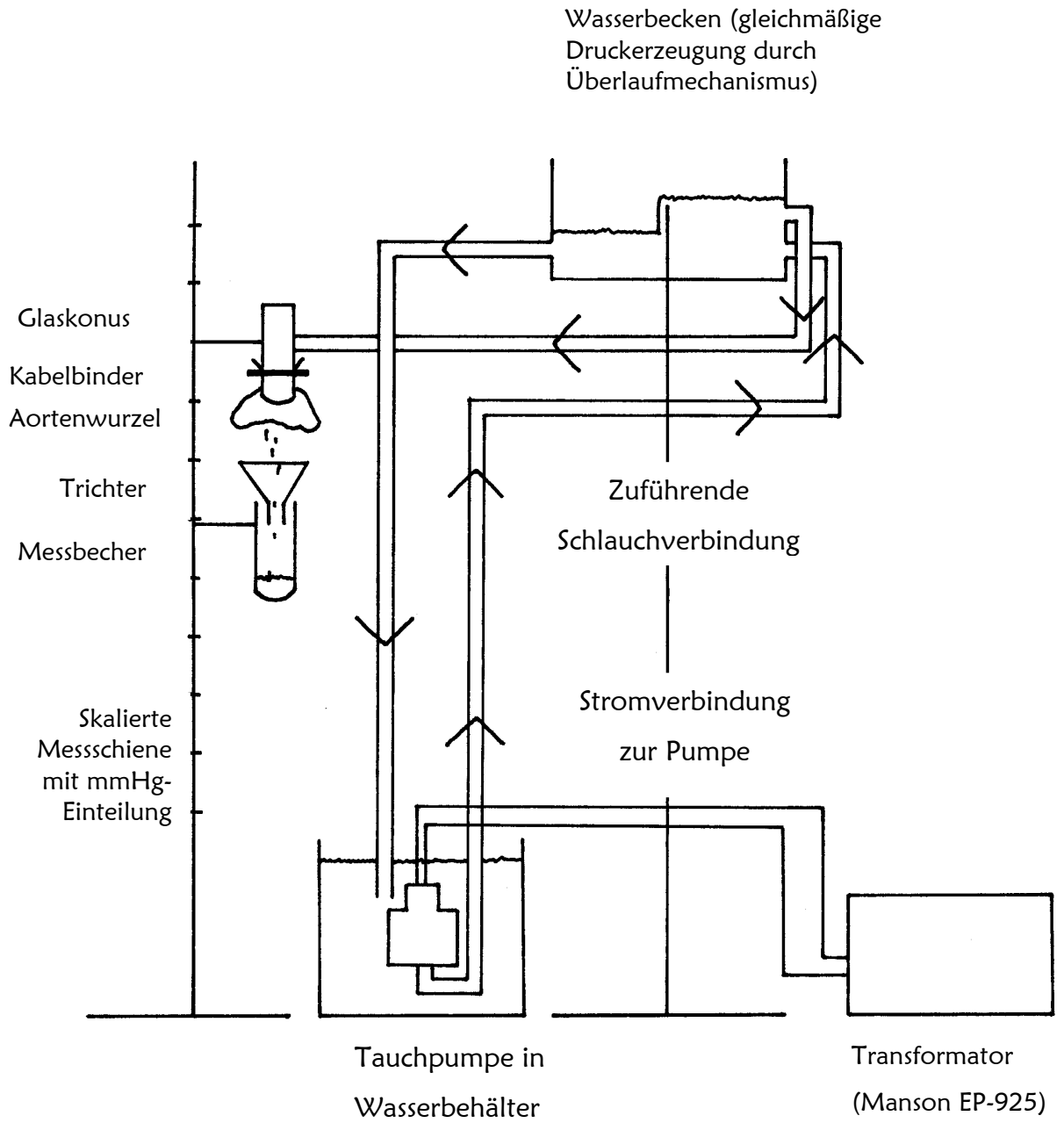
Außerdem möchte ich meiner Familie für die moralische und finanzielle Hilfe danken, ohne die diese Dissertation, aber auch mein gesamtes Studium nicht möglich gewesen wäre.

Vor allem aber danke ich meinem Mann, Olaf Saß, für seine unermüdliche Geduld mich in schwierigen Zeiten und auch beim Schreiben dieser Arbeit mit seinem fröhlichen Optimismus zu unterstützen und zu motivieren.

Auch unsere Kinder sind maßgeblich an dem Abschluss dieser Dissertation beteiligt, da sie mich durch eher kurze Ruhepausen zwangen, jede freie Minute zum Schreiben zu nutzen.

8. ANLAGEN

ANLAGE 1 : VERSUCHSAUFBAU



ANLAGE 2: PROTOKOLL ZUM PROJEKT

Einfluss der Noduli Arantii auf den suffizienten Schluss der Aortenklappe

Ziel der Arbeit:

Nachweis der in der Literatur vermuteten Bedeutung der Noduli Arantii für den endgültigen Schluss der Aortenklappe.

Betreuung durch:

PD Dr. Dr. M. Misfeld, Dipl.-Ing. M. Scharfschwerdt, Prof. Dr. H. H. Sievers

Methodik:

Teil 1 → Für die statischen Messungen werden Aortenwurzeln von frisch geschlachteten Schweinen aus einem örtlichen Schlachthof verwendet. Die Aorta wird freipräpariert und der Herzmuskel unterhalb der Ventrikelebene abgetrennt. Dann werden die Herzkranzgefäße mit einer Ligatur versehen und die Herzohren entfernt. Die Aorta sollte noch ca. 3 – 4 cm lang sein, so dass ein Glaskolben in das Gefäß eingeführt werden kann, welcher mittels eines 2-0 Polysorbfadens und eines Kabelbinders fixiert wird. Anschließend wird der Kolben in eine Apparatur eingespannt, die es ermöglicht unterschiedlich hohe statische Drücke auf die Aortenklappe wirken zu lassen. Beginnend bei 20 mmHg wird jeweils in 20 mmHg-Schritten der Druck bis auf 200 mmHg erhöht. Bei jeder Markierung wird mit Hilfe einer Stoppuhr die Zeit festgehalten, die 10 ml Wasser benötigen, um durch die geschlossene Klappe zu dringen.

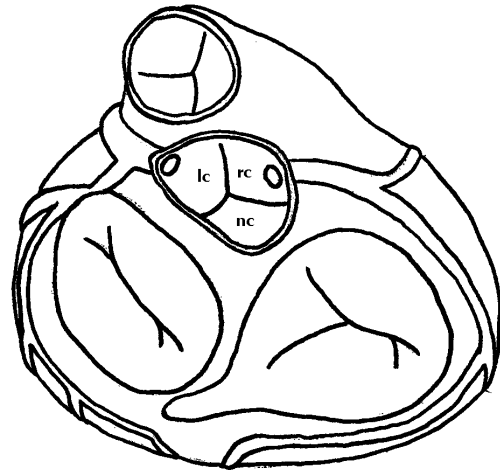
Teil 2 → Die bereits durchgemessene Aortenklappe wird von der Apparatur getrennt. Daraufhin entfernt man die Noduli von Arantii mittels eines Skalpells vorsichtig von der ventrikulären Seite der Klappe aus. Dabei ist darauf zu achten, die natürliche Form der Klappensegel nicht zu beschädigen. Anschließend wird der Glaskolben erneut an der Aorta befestigt und die Messung ein zweites Mal durchgeführt.

ANLAGE 3: MESSPROTOKOLL

Datum:

Nodulus rc	
Nodulus nc	
Nodulus lc	

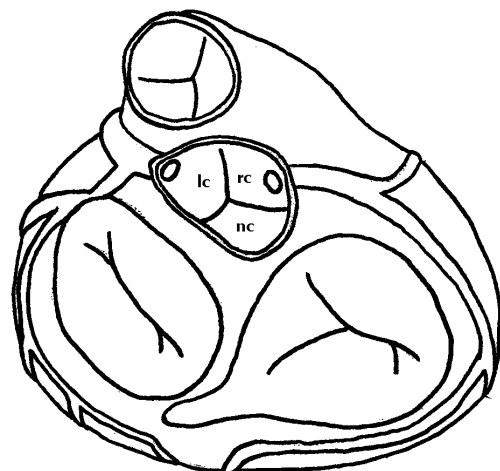
Nr.	AK mit Noduli	AK ohne Noduli
Nachlast (mmHg)	Volumen (ml)/10 sec	Volumen (ml)/10 sec
20		
30		
40		
50		
60		
70		
80		
90		
100		
110		
120		
130		
140		
150		
160		
170		
180		
190		
200		

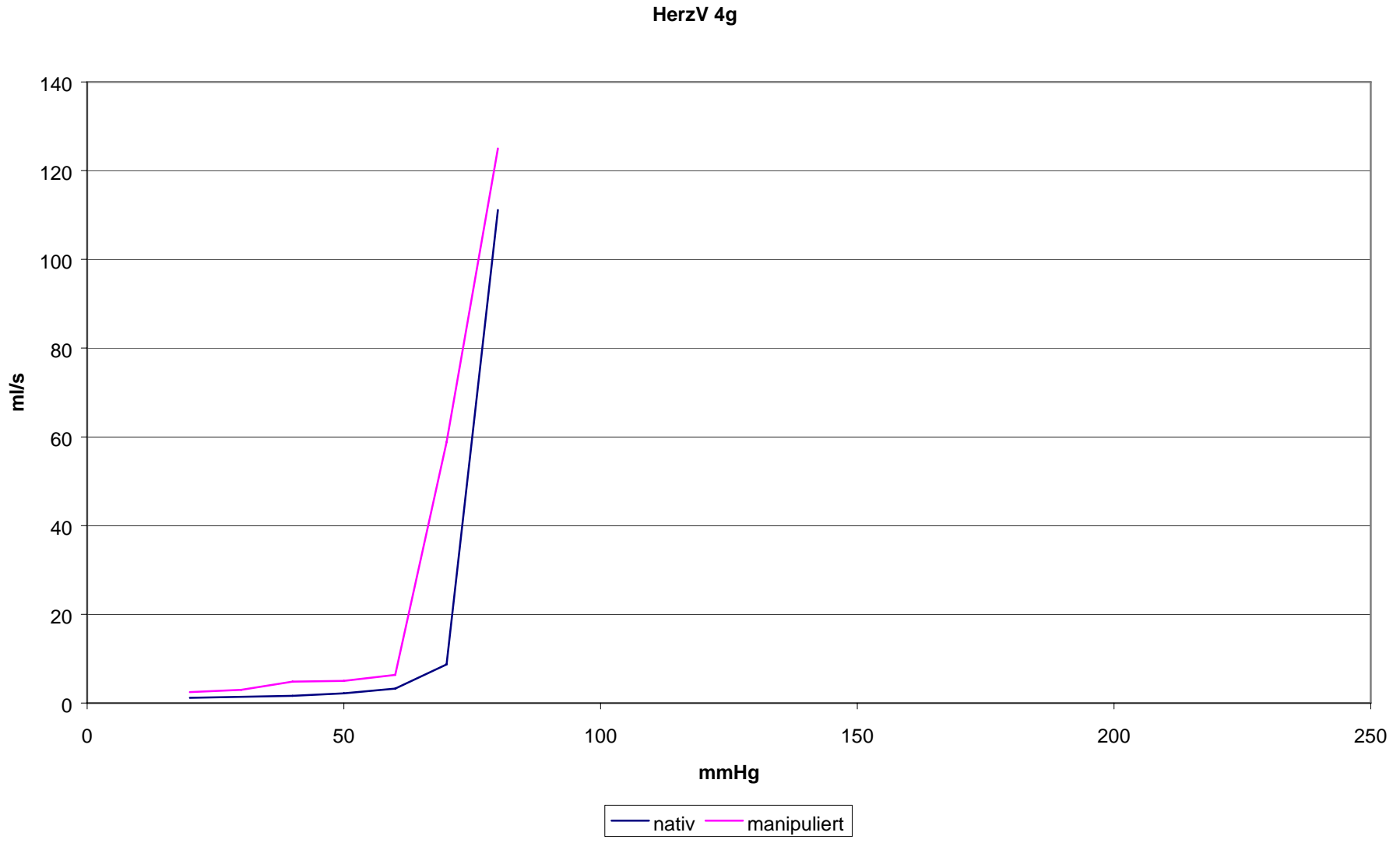


Datum:

Nodulus rc	
Nodulus nc	
Nodulus lc	

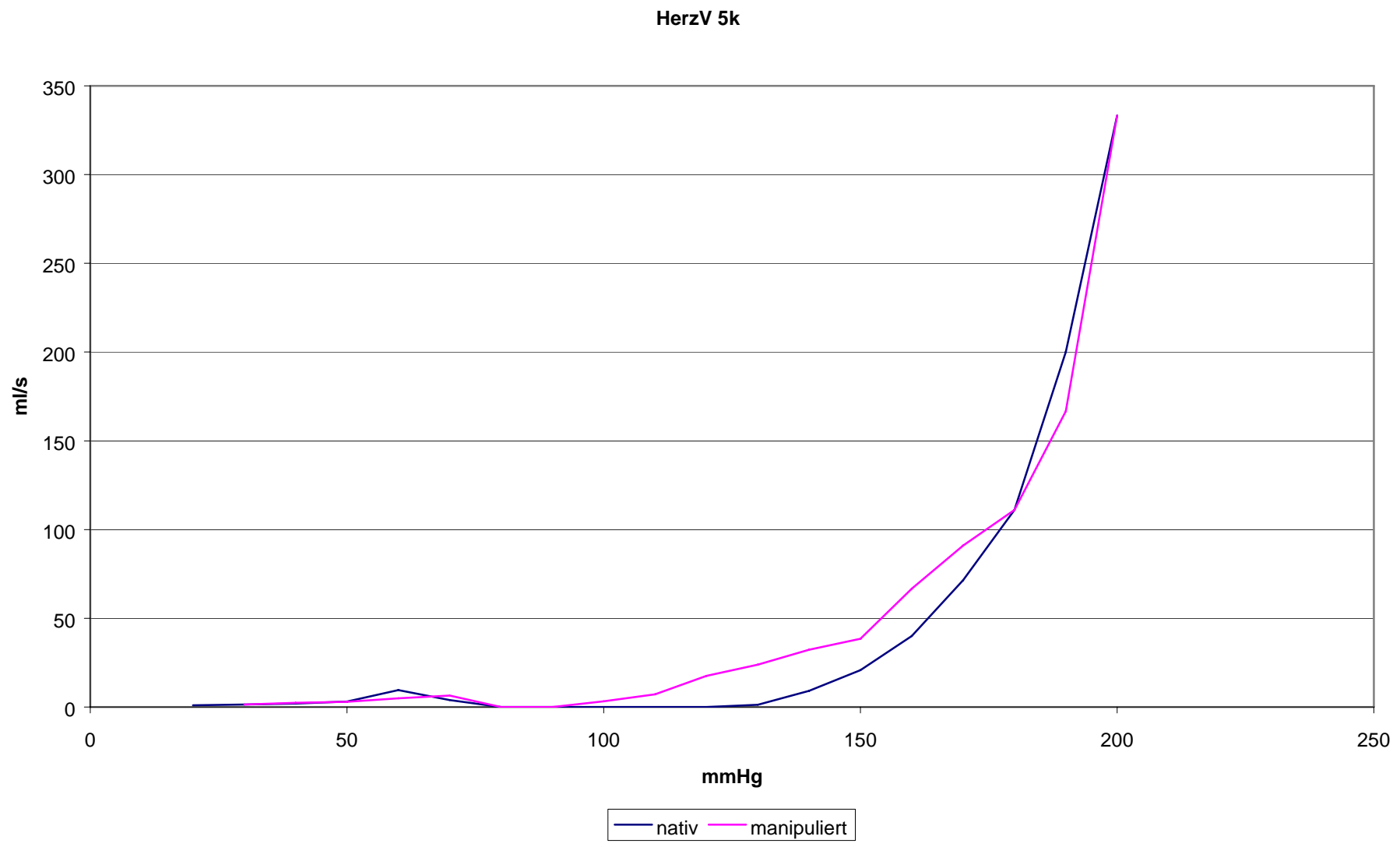
Nr.	AK mit Noduli	AK ohne Noduli
Nachlast (mmHg)	Volumen (ml)/10 sec	Volumen (ml)/10 sec
20		
30		
40		
50		
60		
70		
80		
90		
100		
110		
120		
130		
140		
150		
160		
170		
180		
190		
200		



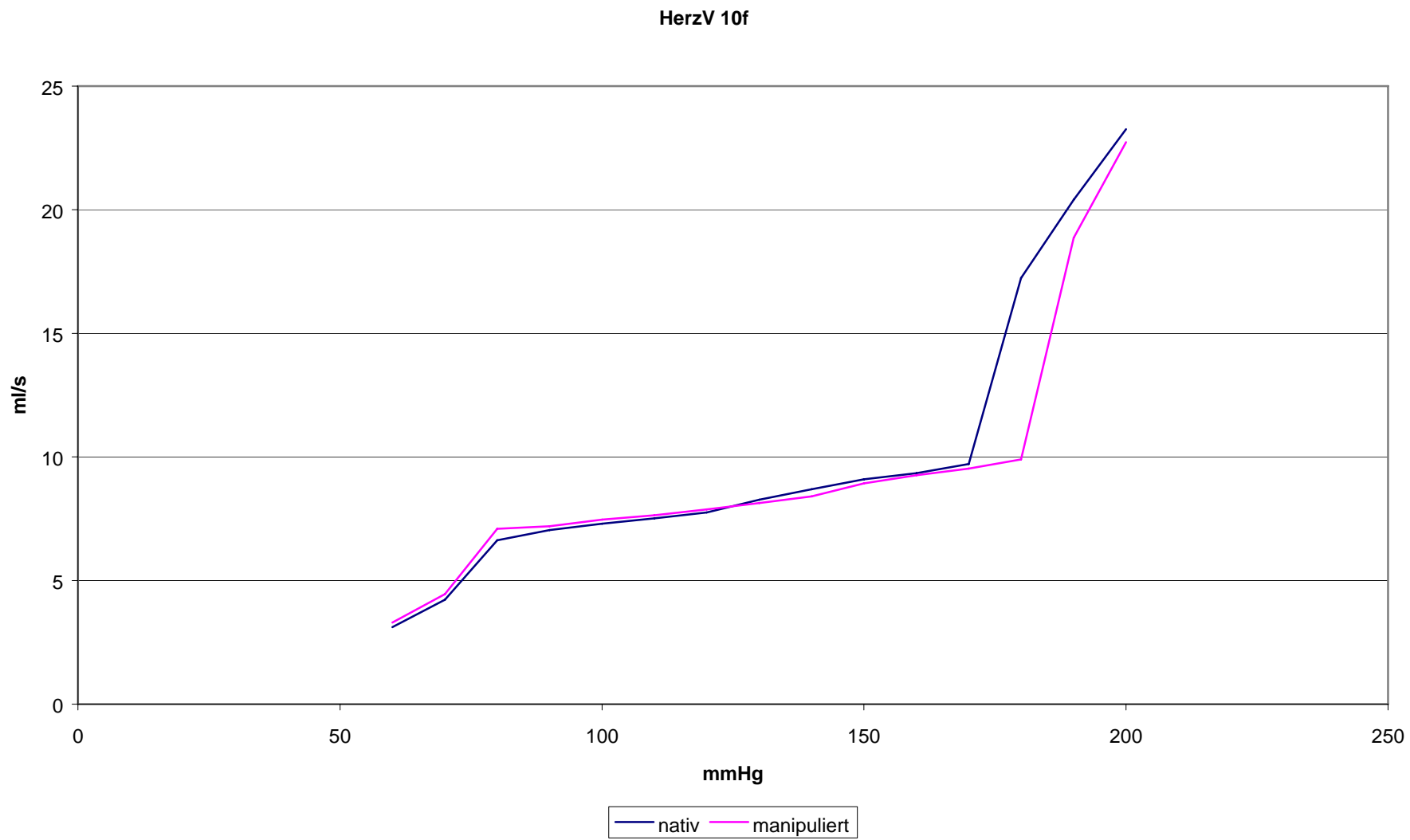


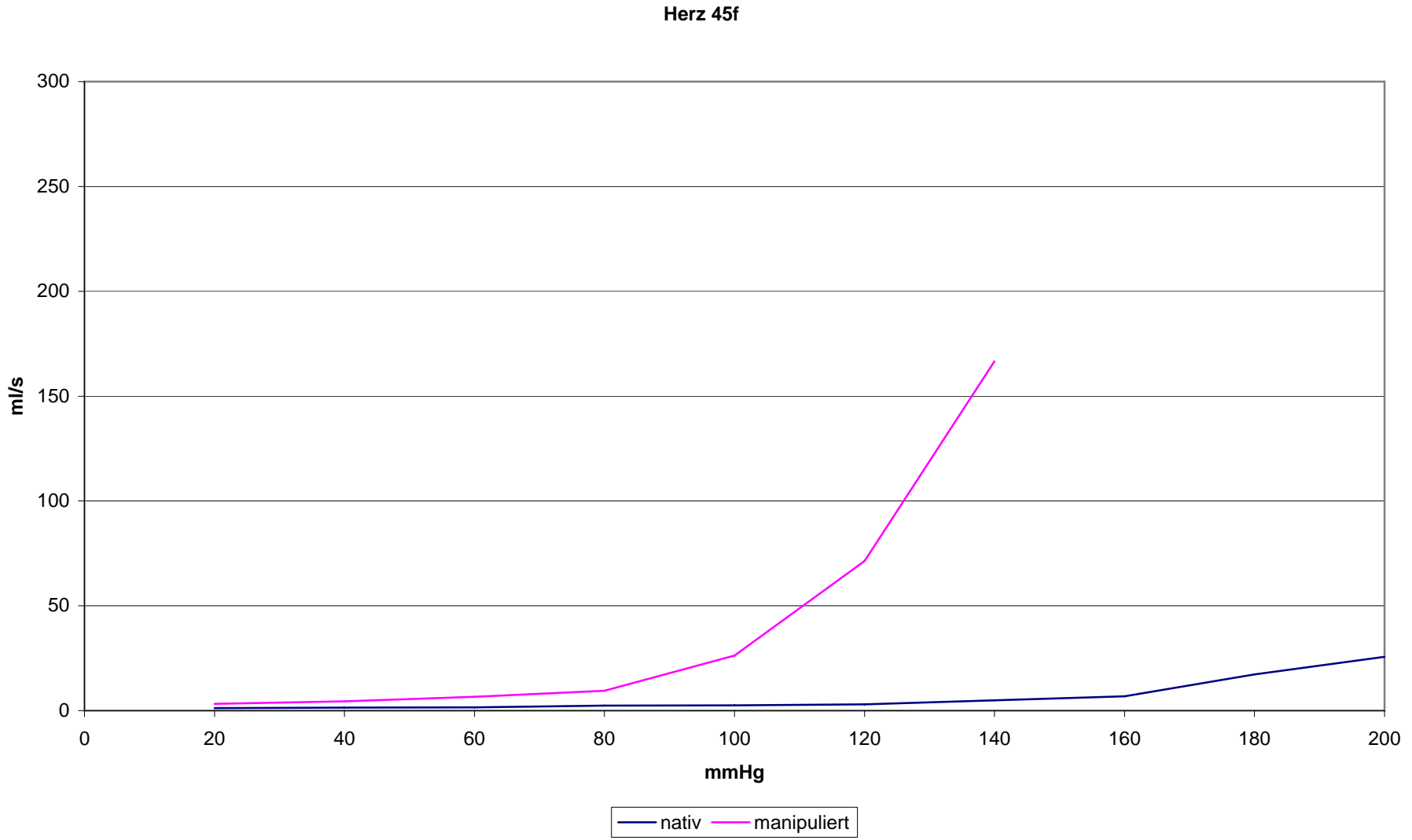
>

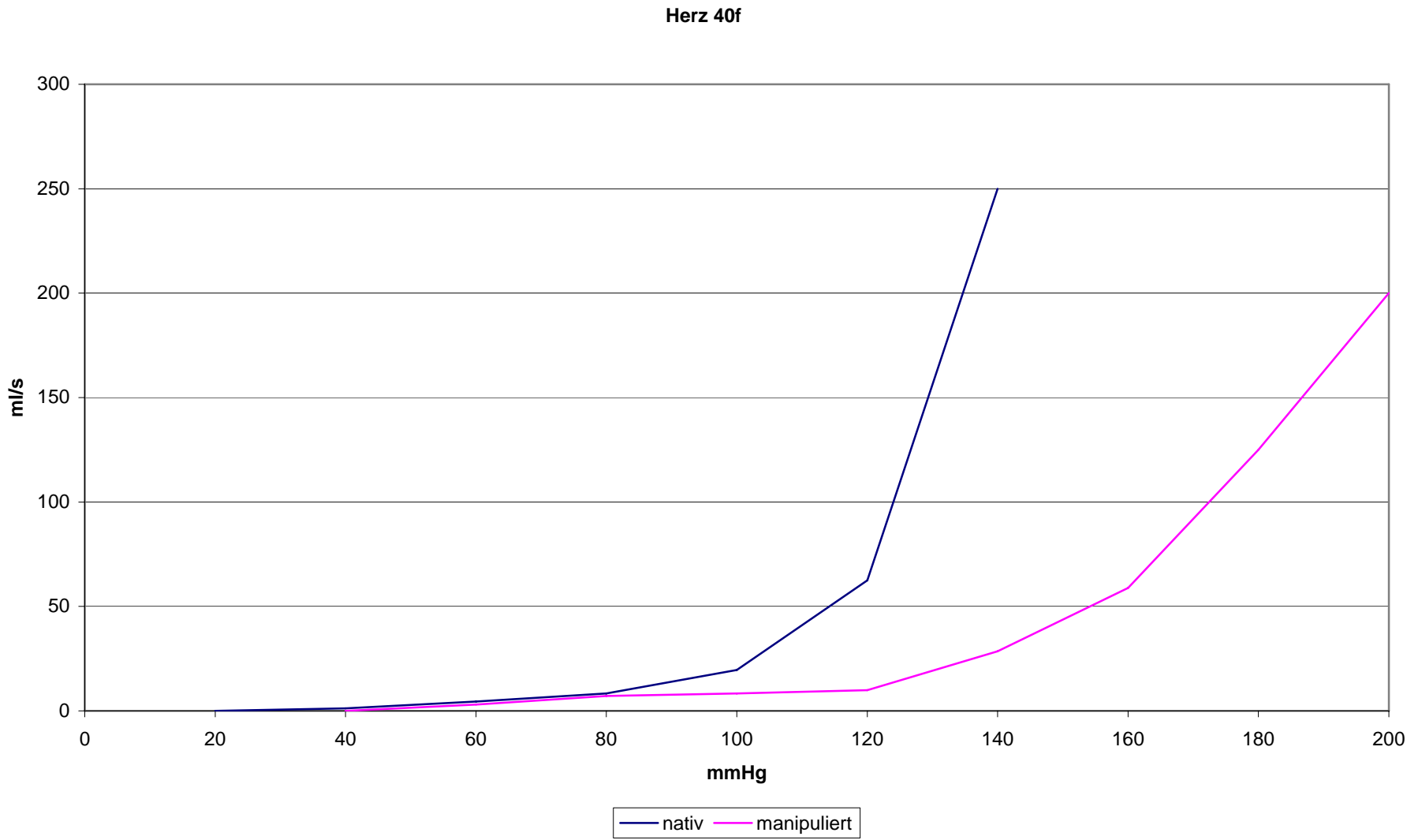
ANLAGE 4b : Herz 5k Vorversuche

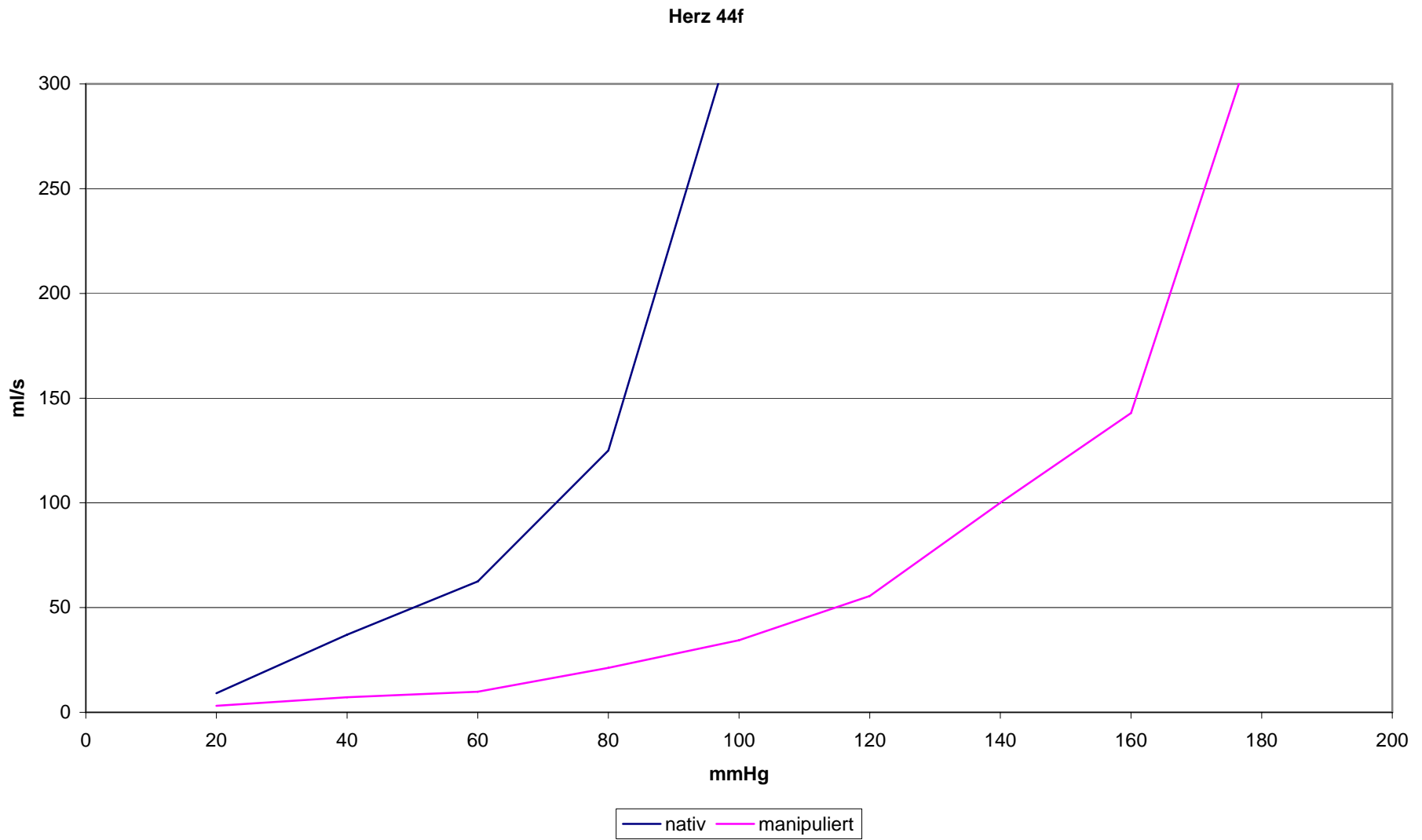


>









3 Noduli Arantii

Herz	mit Noduli Arantii			ohne Noduli Arantii		
	80 mmHg	100 mmHg	120 mmHg	80 mmHg	100 mmHg	120 mmHg
12f	19,23076923	33,33333333	52,63157895	0	3,021148036	30,3030303
15f	27,02702703	71,42857143	166,6666667	52,63157895	125	333,3333333
16f						
17f	1,18623962	1,976284585	2,976190476	7,575757576	9,900990099	34,48275862
20f						
21f	0	0	1,644736842	3,215434084	4,87804878	4,201680672
22f	2,849002849	4,291845494	6,578947368	6,535947712	8,771929825	20,40816327
23f	1,366120219	1,517450683	1,545595054	2,493765586	2,923976608	3,144654088
24f	1,388888889	1,552795031	1,644736842	2,898550725	2,450980392	4,06504065
25f	0	2,178649237	2,309468822	2,793296089	3,105590062	4,347826087
26f	0	0	1,964636542	2,207505519	2,331002331	2,958579882
28f	0	1,968503937	2,369668246	2,262443439	2,457002457	3,215434084
33f	0	2,994011976	8,333333333	0	1,564945227	4,219409283
35f	0	2,257336343	2,793296089	3,039513678	4,06504065	4,694835681
36f	8,26446281	6,535947712	9,523809524	8	8,403361345	22,22222222
41f	20,40816327	28,57142857	29,41176471	19,60784314	37,03703704	43,47826087

Signifikanz :

80 mmHg **p = 0,03**
 100 mmHg **p = 0,03**
 120 mmHg **p = 0,04**

2 Noduli Arantii

Herz	mit Noduli Arantii			ohne Noduli Arantii		
	80 mmHg	100 mmHg	120 mmHg	80 mmHg	100 mmHg	120 mmHg
14						
18	35,71428571	100	142,8571429	17,24137931	45,45454545	200
27	27,77777778	111,1111111	0	25,64102564	66,66666667	200
31	20,40816327	6,666666667	3,154574132	2,78551532	4,87804878	9,259259259
34						
38						
39	1,602564103	2,88184438	4,504504505	0	4,761904762	17,24137931
40	8,333333333	19,60784314	62,5	7,092198582	8,333333333	9,900990099

Signifikanz:

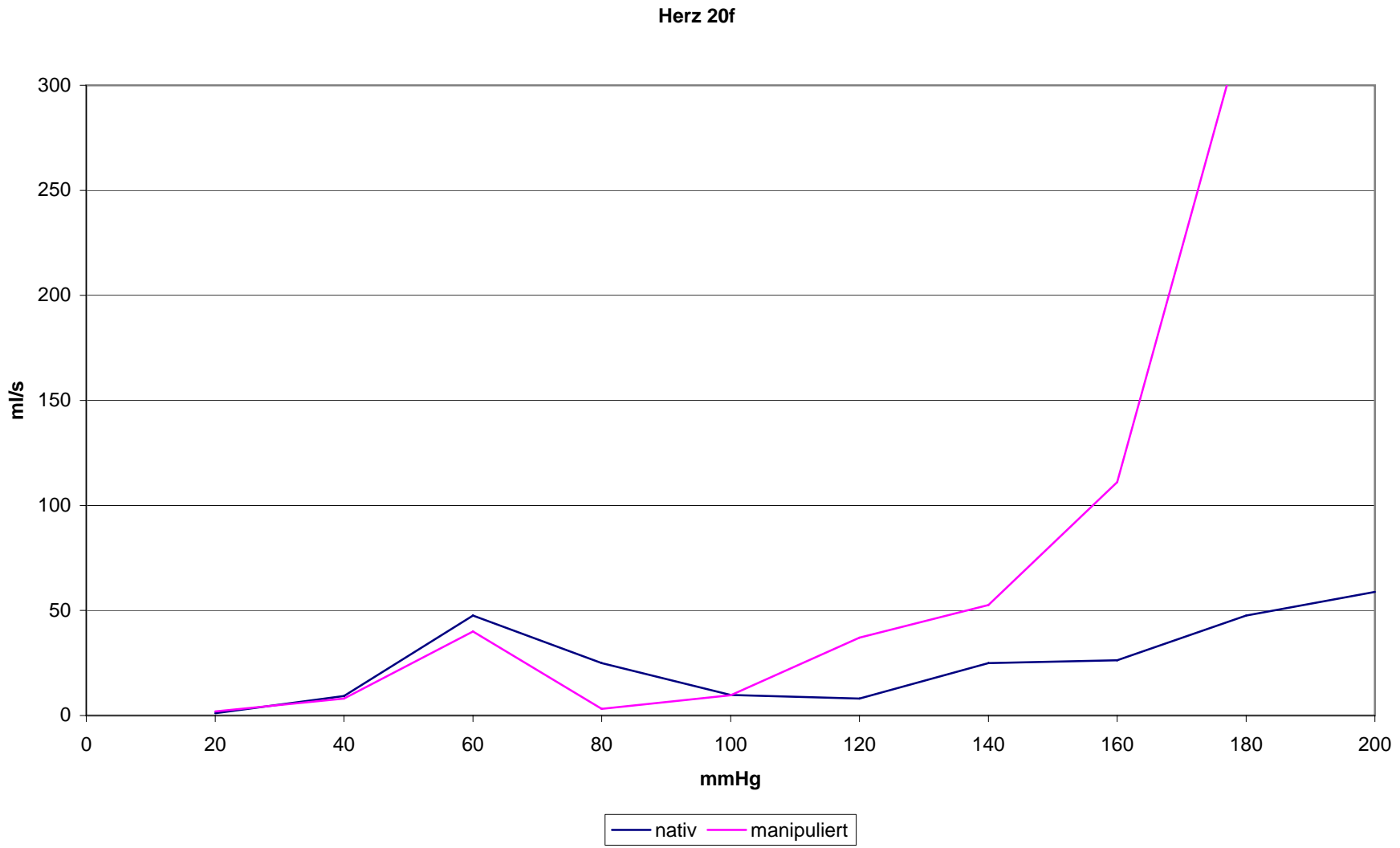
80 mmHg	nicht signifikant
100 mmHg	nicht signifikant
120 mmHg	nicht signifikant

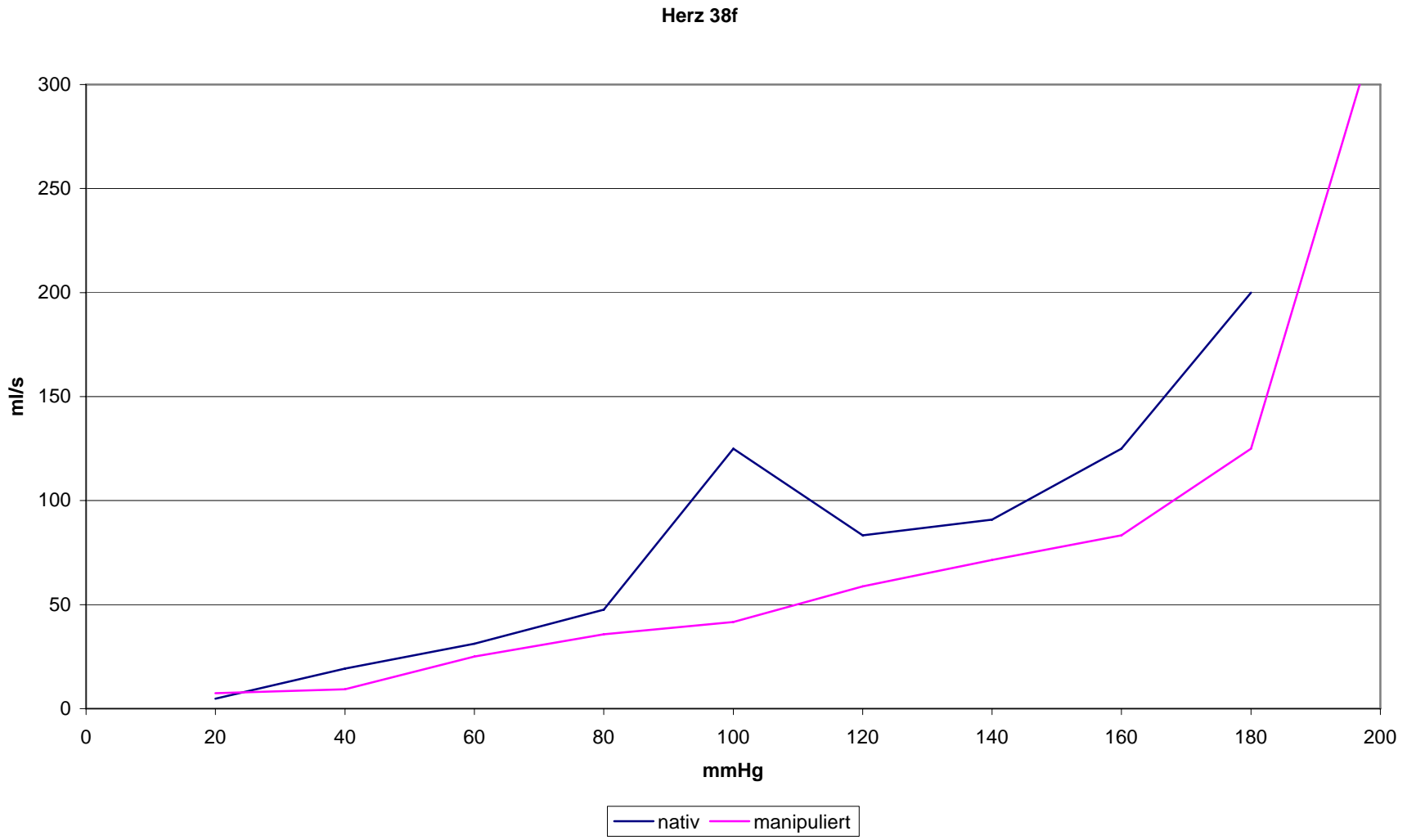
1 Nodulus Aranti

Herz	mit Nodulus Aranti			ohne Nodulus Aranti		
	80 mmHg	100 mmHg	120 mmHg	80 mmHg	100 mmHg	120 mmHg
13	0	4,608294931	76,92307692	0	9,708737864	66,66666667
19	20,83333333	66,66666667	333,3333333	9,259259259	43,47826087	200
29	6,802721088	16,94915254	47,61904762	19,60784314	58,82352941	200
32	9,708737864	22,22222222	90,90909091	2,314814815	6,802721088	17,85714286
37	2,207505519	3,115264798	4,032258065	0	0	2,183406114

Signifikanz:

80 mmHg	nicht signifikant
100 mmHg	nicht signifikant
120 mmHg	nicht signifikant





**ANLAGE 8: Vortrag bei der Deutschen Gesellschaft für
Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)
in Hamburg 2007**

The influence of the Noduli of Arantii on competent aortic valve closure

Misfeld M, Sass K, Scharfschwerdt M, Sievers H-H

Objectives: Aortic valve function has been shown to be a complex interaction of its different structures. Competent final closure of aortic valves is ensured by the Noduli of Arantii. This study was performed to investigate the influence of these noduli on competent aortic valve closure in-vitro being of relevance for aortic valve surgery.

Methods: Fresh porcine aortic roots (n=39) were selected into three groups according to their number of Noduli of Arantii. Group A (n=20): three noduli, group B (n=11): two noduli and group C (n=8): one nodulus. Aortic roots were pressurized stepwise (20 mmHg steps) with increasing pressure from 20 to 200 mmHg. Leakage rate was measured. After resection of the noduli, measurements were repeated. Competent valve closure was defined as less than 20ml/10 min leakage and severe insufficiency as more than 20ml/10 min leakage.

Results: Resection of noduli in group A resulted in significant higher rates of valve incompetence ($p < 0,04$). In group B, resection of the noduli showed under pressures up to 100 mmHg a trend to less valve regurgitation compared to baseline ($p = n.s.$). In group C, nine valves showed no and six only a moderate rate of incompetence compared to baseline after resection of the nodulus ($p = n.s.$).

Conclusion: These results give some evidence, that not the presence of Noduli of Arantii, but the symmetry of them play a role in competent valve closure.

These findings may have implications for the design of pericardial bioprosthesis, tissue engineered aortic valves and autograft implantation.

Kathrin Saß, geb. Schmidt

Geburtstag	• 08.01.1979
Geburtsort	• Hamburg
Familienstand	• verheiratet seit dem 20.05.2005 mit Olaf Saß, Rettungsassistent
Kinder	• Lennart Gabriel, geb. 25.05.2006 • Hannah Magdalena, geb. 05.09.2008

Schulbildung

1985 – 1989	• Grundschule Redderberg, Hamburg
1989 – 1998	• Gymnasium Oberalster, Hamburg Abiturnote 1,6

Hochschulausbildung

1999 - 2006	• Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
20.04.2006	• Ärztliche Prüfung: Gesamtnote 2,6

Dissertation

“Einfluss der Noduli Arantii auf den suffizienten Schluss der Aortenklappe”

experimentelle Studie bei Doktorvater PD Dr. Martin Misfeld, Herzchirurgie des
Universitätsklinikums Lübeck

Famulaturen

02/2002 – 04/2002	• chirurgische Notaufnahme: Krankenhaus Groß Sand, Hamburg
07/2002 – 09/2002	• Gynäkologie und Geburtshilfe: Johanniter Krankenhaus, Geesthacht
08/2003 – 09/2003	• Kinderchirurgie: Universitätsklinikum, Lübeck
02/2004 – 04/2004	• pädiatrische Notaufnahme: Janeway Children’s Hospital, St. John’s, Newfoundland, Kanada
08/2004 – 09/2004	• Praxis für Kinder- und Jugendmedizin Dr. Möller, Lübeck

Praktisches Jahr

- | | |
|-------------------|--|
| 04/2005 – 06/2005 | • chirurgische Notaufnahme, Unfallchirurgie, Gefäßchirurgie und Viszeralchirurgie: Sanaklinik, Eutin |
| 06/2005 – 08/2005 | • Kinderchirurgie: Universitätsklinik, Lübeck |
| 08/2005 – 11/2005 | • Pädiatrie und Neonatologie: Sanaklinik, Eutin |
| 11/2005 – 12/2005 | • med. Intensivstation: Universitätsklinik, Lübeck |
| 12/2005 – 03/2006 | • innere Medizin: Fogo Island Hospital, Fogo, Newfoundland, Kanada |

Praktische Erfahrung

- | | |
|-------------------|--|
| 1999 | • Ausbildung zur Rettungssanitäterin beim DRK Hamburg |
| 01/2000 - 02/2002 | • Rettungssanitäterin beim DRK Mitte in Hamburg |
| 03/2002 - 12/2005 | • Rettungssanitäterin beim DRK Stormarn |
| seit 09/2005 | • Ausbilderin für „Erste Hilfe am Kind“ beim DRK Ratzeburg |
| Seit 04/2007 | • Assistenzärztin in der Pädiatrie des KKH Leer |

Sonstiges

- | | |
|-------------------|--|
| 08/1998 – 08/1999 | • AuPair Aufenthalt in Summerland, British Columbia, Kanada |
| seit 1999 | • ehrenamtliche Tätigkeit als Rettungssanitäterin beim DRK Hamburg |

Neukamperfehn, den 20.10.2008

Kathrin Saß