

1. Einleitung

Die demografischen Veränderungen in der Bevölkerungsstruktur der Bundesrepublik Deutschland mit einem immer größer werdenden Anteil älterer Menschen sind Ursache für die wachsende Zahl von Patienten mit degenerativen Herzklappenveränderungen.

Herzklappenoperationen zählen zu den zweithäufigsten Eingriffen an deutschen Kliniken mit kardiochirurgischem Spektrum. Im Jahre 2004 wurden von insgesamt 96.340 Herzoperationen 67.216 Operationen aufgrund von koronaren Herzerkrankungen durchgeführt, gefolgt von 18.616 Operationen an Herzklappenfehlern [1].

Ursachen, die eine solche Operation notwendig machen, reichen von angeborenen Herzfehlern über Klappenschäden durch Infektionen, rheumatischen Grunderkrankungen, degenerativen Verkalkungen und Klappeninsuffizienzen bei dilatativen Herzerkrankungen bis zu Re-Operationen nach bereits erfolgtem Klappenersatz [2].

In den Fällen, in denen eine medikamentöse Therapie oder eine Valvuloplastie nicht zu einer Befundbesserung führt, ist ein Herzklappenersatz erforderlich.

Es gibt gegenwärtig noch keine ideale Herzklappenprothese die allen bereits 1962 von HARKEN [3] formulierten Anforderungen genügt.

Charakteristiken des idealen Herzklappenersatzes:

- Keine obstruierenden Eigenschaften
- Schneller und vollständiger Klappenschluss
- Keine Thrombogenität
- Infektionsresistenz
- Keine Strukturveränderung durch chemische Einflüsse
- Keine Hämolyse durch Klappenbestandteile
- Unbegrenzte Haltbarkeit
- Leicht und in orthotopischer Position zu implantieren
- Schnelle Heilungstendenz
- Keine Nebenwirkungen für den Patienten (z.B. Geräuschfreiheit)

Um diesen Zielen näher zu kommen, müssen bei der Entwicklung und vor der Markteinführung neuer Herzklappen-Prothesen zahlreiche Qualitätsprüfungen absolviert werden.

Der *ISO-Standard 5840* gibt vor, welche präklinischen und klinischen Testungen eine Klappenprothese durchlaufen muss, ehe sie für den Einsatz am Patienten zugelassen wird.

In- vitro Testungen in speziell konstruierten Herzklappenprüfständen dienen der Beurteilung ihres hydrodynamischen Verhaltens anhand entsprechender Parameter wie der *mittleren Druckdifferenz (ΔP)*, der daraus abgeleiteten *Effektiven Öffnungsfläche (EOA)* und dem *Regurgitationsvolumen (RV)*.

Präklinische **in- vivo Testungen** werden in Tierversuchen nach einem standardisierten Prüfprogramm durchgeführt. Dabei werden die „Anwenderfreundlichkeit“ (chirurgische Implantation), die hämodynamische Leistung der Klappenprothese sowie die biologischen Reaktionen (Fremdkörperreaktion, Thrombusbildung, Verkalkungen) beurteilt.

In der **klinischen Erprobung** werden Resultate über Sicherheit und Leistung der Herzklappen unter normalen Anwendungsbedingungen am Menschen gewonnen, wobei neben der prä- und perioperativen Dokumentation auch postoperative Nachuntersuchungsdaten in bestimmten Zeitintervallen bei einer festgelegten Anzahl von Patienten mit einbezogen werden [4].

In der Herzchirurgie werden derzeit hauptsächlich **mechanische Klappenprothesen** und **Bioprothesen** implantiert. Während vor 20 Jahren der Anteil der Bioprothesen noch 30 % betrug, sind gegenwärtig bereits ca. 50 % der implantierten Klappen Bioprothesen [5 ; 6].

Den Hauptanteil der biologischen Klappen bilden **gestentete Bioprothesen** [7] die entweder aus zugeschnittenem Rinderperikard konstruiert oder als komplette Schweineklappe präpariert und auf Stützgerüste (*Stents*) aufgenäht werden. Beide Klappentypen unterscheiden sich im Aufbau und in den morphologischen Gewebeeigenschaften.

Perikardklappen haben bei gleicher vom Hersteller angegebener Größe eine größere effektive Öffnungsfläche und damit eine geringere Druckdifferenz als vergleichbare Schweineklappen.

Nach ihrem klinischen Einsatz konnten jedoch beim Vergleich der neueren Klappenentwicklungen in den hämodynamischen Parametern und den beobachteten Komplikationen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Klappentypen gefunden werden. Über das Langzeitverhalten liegen noch keine abschließenden Beurteilungen vor. In der klinischen Literatur gibt es Kontroversen, welcher der Klappentypen zu bevorzugen ist [7;8;9;10].

Es ist deshalb das Ziel der vorliegenden Arbeit, durch komplexere in- vitro Messungen weitere für das Klappenverhalten charakteristische Größen zu ermitteln. Hierzu dient die **Highspeed-**

Visualisierung der Klappenbewegungen, aus deren Analyse die Öffnungs- und Schließzeiten ebenso wie die Bewegungsmuster der Klappentypen im geöffneten Zustand präzise bestimmt werden können. Ferner ist es möglich, Areale der Klappentaschen mit kurzzeitiger hoher mechanischer Belastung zu ermitteln, die Prädilektionsstellen für spätere Kalzifikationen und Materialermüdungen mit nachfolgender Gewebedestruktion sein können.

2. Herzklappenersatz- Gegenwärtiger Stand

2.1 Herzklappenerkrankungen

Alle in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen erfolgen an Bioprothesen die für die Implantation in **aortaler** Position vorgesehen sind, so daß im Folgenden insbesondere auf die Ätiologie und Pathogenese von **Aortenklappenerkrankungen** eingegangen wird.

Es werden zwei grundlegende Erkrankungsfolgen der Aortenklappe unterschieden, die stenosierte und die insuffiziente Herzklappe.

Die Aortenstenose ist eine Verengung des linksventrikulären Ausflusses im Bereich der Klappe, die valvuläre Aortenstenose. Davon abzugrenzen sind die supra- und subvalvuläre Stenose oberhalb der Klappenebene und die subvalvuläre Stenose unterhalb der Klappenebene. Die meisten Aortenklappenstenosen entstehen in Folge angeborener Asymmetrien durch degenerative Veränderungen der Klappenelemente oder als „senile“ Aortensklerose in höherem Alter durch spontane Degeneration und Kalzifizierung. An zweiter Stelle stehen rheumatische Vitien gefolgt von Endokarditiden und kongenitalen Anomalien [13].

Charakteristisch für das Vitium ist die konsekutive Druckbelastung des linken Ventrikels. Im Stadium der Kompensation resultiert eine konzentrische Hypertrophie mit Abnahme der Koronarreserve und Reduktion der Koronarperfusion. Es zeigen sich charakteristische Erregungsrückbildungsstörungen im EKG.

Bei ausgeschöpfter myokardialer Adaptation kommt es zu einer linksventrikulären Dilatation mit kardialer Dekompensation und der Folge, dass das im Stadium der Kompensation konstant gehaltene Herzminutenvolumen mit weiterer Verkleinerung der Öffnungsfläche abfällt und auch nicht mehr durch eine Frequenzsteigerung angehoben werden kann.

Als Goldstandard zur Quantifizierung der Stenose gilt der Quotient aus mittlerer, systolischer Druckdifferenz (ΔP) und dem antegraden, linksventrikulären Schlagvolumen (SV) [11].

Die Schweregrade der Aortenstenose werden anhand der befundeten Druckdifferenzen (ΔP), der effektiven Öffnungsfläche (EOA) und der klinischen Symptomatik festgelegt [12].

Absolute OP- Indikationen sind nach den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Druckdifferenzen > 40 mmHg, pathologische EKG- Veränderungen

mit linksventrikulären Hypertrophiezeichen, Repolarisationsstörungen im Ruhe- und Belastungs- EKG und eine Verminderung der Klappenöffnungsfläche $< 0.8 \text{ cm}^2$ [13].

Die Tabelle 1 liefert einen Überblick über die Häufigkeit der Aortenklappenerkrankungen im Vergleich zu Mitralklappenerkrankungen in Deutschland.

	Fälle
Rheumatische Aortenklappenkrankheiten	2815
Rheumatische Mitralklappenkrankheiten	3182
Nicht-rheumatische Aortenklappenkrankheiten	39609
Nicht-rheumatische Mitralklappenkrankheiten	11864

Tab.1 Stationäre Morbidität der häufigsten Klappenkrankheiten (von insgesamt 61.472 erfassten vollstationären Fällen 2003; modifiziert aus dem Herzbericht 2004)

Die **Aortenklappeninsuffizienz** beschreibt einen Reflux durch die Aortenklappe, der als Folge von rheumatischem Fieber, bakteriellen Endokarditiden, Aortitiden (z.B. bei Syphilis), Erweiterungen der Aortenwurzel (z.B. beim Marfan- Syndrom, Ehlers- Danlos- Syndrom), Aortendissektionen, kongenitalen Anomalien sowie paravalvulären Leckagen nach vorangegangenem Aortenklappenersatz auftreten kann [13].

Operationsindikationen sind eine progrediente Verschlechterung der linksventrikulären Funktion, eine Infektion der Aortenklappe trotz adäquater Antibiotikatherapie, rezidivierende systemische Embolien von einer verkalkten Aortenklappe, bzw. Aortenklappenprothese trotz adäquater Antikoagulation sowie eine Prothesendysfunktion infolge von Thromben, Gewebeverwachsungen und paravalvulären Lecks.

2.2 Diagnostik der Herzklappenerkrankungen

Zur Diagnostik der Klappenerkrankung stehen neben konventionellen, nicht invasiven Verfahren wie der Palpation, Auskultation, Elektrokardiografie (EKG), Echo- Doppler- Sonografie und Magnetresonanztomografie (MRT) auch invasive Verfahren, wie z.B. die Aortografie, Lävografie, Radionuklidventrikulografie und Koronarangiografie zur Verfügung [14].

Mit der Doppler- Echokardiografie ist es möglich geworden, nichtinvasiv Morphologie, Dynamik, Blutflussgeschwindigkeiten, Druckdifferenzen, sowie Öffnungs- und Schließzeiten der Aortenklappe zu beurteilen.

Bei Patienten mit Risikofaktoren wird zur Operationsplanung und Risikoabschätzung zusätzlich ein Koronarstatus durch eine Herzkatheteruntersuchung erhoben, um festzulegen, ob eine Klappenersatz-Operation allein, oder eine Simultanoperation mit Klappenersatz und aortokoronarem Bypass nötig ist.

Klinikrelevante Messgrößen sind insbesondere die Druckdifferenz (ΔP), die linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF), die effektive Öffnungsfläche (EOA) und der transvalvuläre Widerstand (TVR).

2.2.1 Druckdifferenz, ΔP

Die Druckdifferenz ist der durch eine Herzklappe hervorgerufene Druckverlust, der damit nicht für die Kreislaufdurchströmung nutzbar ist. Solange die Aortenklappenstenose myokardial kompensiert ist, bleibt das Herzminutenvolumen (HMV) trotz Abnahme der Aortenklappenöffnungsfläche aufgrund des exponentiellen Anstiegs der Druckdifferenz konstant. Eine weitere Stenosierung ($< 0.8 \text{ cm}^2$) führt zu keiner weiteren Steigerung der Druckdifferenz, da das HMV abfällt. Die Folge kann eine kritische Auswurfminderung (*low output failure*) mit Abfall der Druckdifferenz sein.

Die Bestimmung der Druckdifferenz über der Herzklappe erfolgt heute routinemäßig mit der Echo- Doppler- Sonografie, wobei auf Grundlage der Gleichung nach BERNOULLI die maximale Druckdifferenz aus der systolischen Maximalgeschwindigkeit und die mittlere

Druckdifferenz ΔP aus dem Geschwindigkeits- Zeit- Integral der aortalen Flusskurve bestimmt wird.

Allerdings ergeben sich oftmals Unterschiede zwischen den dopplersonografisch und den invasiv, mit Hilfe der Kathetertechnik, bestimmten Druckdifferenzen.

Fehler bei der Dopplersonografie resultieren aus der Bestimmung falsch- hoher Druckdifferenzen bei höheren Flussgeschwindigkeiten im linksventrikulären Ausflusstrakt durch begleitende Aorteninsuffizienz oder Tachykardie, bzw. zu niedrige Druckdifferenzen resultieren aus einer falschen Anschallrichtung bzw. einem unzureichendem Flusssignal der Spektralkurve und niedrigem HVM bei eingeschränkter Ventrikelfunktion [14].

Die Druckdifferenz allein hat nur einen begrenzten Informationswert zur Beurteilung von Klappenstenosen. Dies liegt daran, dass die Druckdifferenz nicht nur vom Schweregrad der Stenose, sondern auch von der Blutstromstärke abhängt [15 ; 19] und demzufolge nur unter standardisierten Bedingungen aussagekräftig ist.

2.2.2 Effektive Öffnungsfläche, EOA

Die effektive Öffnungsfläche ist ein Index dafür, wie gut ein bestimmtes Klappendesign seine primäre Öffnungsfläche nutzt [78].

Um den Strömungsquerschnitt von gesunden und pathologischen Herzklappen ermitteln zu können haben GORLIN und GORLIN [16] aus der BERNOULLI- Gleichung und der Kontinuitätsgleichung eine Formel abgeleitet, die modifiziert im ISO-Standard 5840 zur Ermittlung der EOA empfohlen wird:

$$EOA = \frac{Q_{rms}}{51,6 \cdot \sqrt{\Delta P}} \quad (1)$$

Strenggenommen gilt die o.g. Beziehung für starre Durchflussöffnungen bei laminarer Durchströmung. Die Dehnbarkeit des Gewebes, Strömungsturbulenzen und die Flussabhängigkeit der EOA bleiben unberücksichtigt.

Die effektive Öffnungsfläche ist nicht identisch mit der anatomischen oder der geometrischen Öffnung, sondern berücksichtigt mögliche Strömungskonstriktionen distal von Stenosen bzw. Klappenprothesen.

Seit ihrer Einführung wurde die GORLIN- Formel vielfach kritisiert und verschiedene Modifikationen vorgeschlagen. Der in der Literatur kontrovers diskutierte Aspekt ist die Frage, ob die EOA flussabhängig ist oder nicht?

Verschiedene Autoren haben durch Einführung flußabhängiger Konstanten in die Gleichung versucht, deren Anwendbarkeit u.a. auf Herzklappenprothesen zu erweitern [17; 73]. Diese Konstanten erwiesen sich aber nur als spezifisch für verschiedene Klappen- bzw. Stenosearten und -formen.

Dennoch bleibt die Berechnung der EOA nach dem GORLIN- Modell eine wichtige Entscheidungshilfe bei der Beurteilung stenosierter Herzklappen und wird auch im ISO-Standard zur Charakterisierung von Herzklappenprothesen empfohlen.

2.2.3 Transvalvulärer Widerstand, TVR

Der transvalvuläre Widerstand (TVR), der sich auf Grundlage des Ohmschen Gesetzes der Hydrodynamik nach

$$TVR = \frac{1333 \cdot \Delta P}{MF} \quad (2)$$

aus der mittleren Druckdifferenz (ΔP) und dem mittleren Fluss (MF) berechnet, wurde ebenfalls als Maß zur Beurteilung des Stenosegrades herangezogen. Vorteile sind, dass die Größen klinisch einfach zu bestimmen sind und in die Berechnung keine empirischen Konstanten eingehen [11 ; 18].

Diese Betrachtungsweise wurde von verschiedenen Autoren wieder relativiert [19; 20; 21; 22].

Aus in- vitro- Untersuchungen an natürlichen Herzklappen und Herzklappenmodellen, sowie aus der klinischen Literatur ist bekannt, dass auch der Strömungswiderstand ein unterschiedliches Verhalten bei Änderungen des transvalvulären Flusses zeigt [23]. Auch neuere in- vitro- Untersuchungen geben hierzu keine Entscheidungshilfe [24].

Der TVR ist offensichtlich bei solchen Pathologien der Herzklappe ein geeignetes Stenosemaß, bei denen zwar die Öffnungsfläche verringert ist, jedoch elastische Eigenschaften des Gewebes noch vorhanden sind, die mit zunehmendem Fluß eine Aufweitung ermöglichen. Nach den

morphologischen Klassifikationen ihrer Patienten waren das nach SHIVLEY et al. Trikuspidalklappen mit Fusion der Kommissuren unter 10 % oder solche mit diffuser Sklerose [25].

Im ISO-Standard 5840 ist der TVR als hydrodynamische Größe zur Beurteilung von Klappenprothesen nicht angeführt.

2.2.4 Komplexes Stenosemodell

Weder die EOA noch der TVR sind flußunabhängige und damit für sich allein stenosespezifische Größen. Diesen Befunden wurde durch ein komplexeres Stenosemodell Rechnung getragen [26 ; 27]. Dabei geht man davon aus, daß jede reale Klappenstenose starre und elastische, deformierbare Anteile besitzt, die in dem einen oder anderen Fall stärker ausgeprägt sind. Aus der Flußabhängigkeit der mittleren Druckdifferenz

$$\Delta P = A \cdot Q_{rms}^2 + B \cdot MF \quad (3)$$

kann danach durch polynomiale Regression der Druckanteil, der in Reibung und Wirbelbildung bei der Durchströmung der Klappe dissipiert wird von dem im wesentlichen durch mechanische Deformation des Klappenapparates verbrauchten Anteil differenziert werden. Bezogen auf die effektive Öffnungsfläche und den transvalvulären Widerstand lassen sich anhand dieses Modells zwei Grenzfälle beschreiben. Zum einen Klappen deren effektive Öffnungsfläche sich mit steigender Flusstärke vergrößert und einen weniger flußabhängigen Widerstand zeigen, zum anderen Klappen deren maximale Öffnungsfläche schon bei kleinen Flusstärken erreicht wird, die EOA konstant ist und der Widerstand flußproportional ansteigt. Jede pathologische Herzklappe wird zwischen diesen Grenzfällen liegen, so dass bei Überwiegen der einen Klappencharakteristik eine Flußabhängigkeit der EOA im Mittel resultiert, im anderen Fall eine Flußabhängigkeit des TVR.

2.3 Arten des Herzklappenersatzes

In den Fällen von Herzklappenerkrankungen, in denen mit einer medikamentösen Therapie oder einer Valvuloplastie keine oder nur eine vorübergehende Besserung zu erreichen ist, wird ein Herzklappenersatz angestrebt. Weltweit werden derzeit jährlich ca. 250 000 künstliche Herzklappen implantiert.

Als Klappenersatz werden überwiegend mechanische Klappenprothesen, gestentete und stentlose Bioprothesen sowie Homografts verwendet.

Die Zahl der implantierten mechanischen Prothesen nimmt um 3 - 5 %, die der Bioprothesen um 8 - 11 % pro Jahr zu [5].

2.3.1 Mechanische Klappenprothesen

Die erste künstliche Herzklappe war eine "Kugel- Käfig- Prothese" (Abb. 1a), die 1952 in die Aorta descendens durch C.A. Hufnagel [28] implantiert wurde. Dieser Prothesentyp galt viele Jahre als Vergleichsstandard für anderen Klappenersatz. In der Folgezeit wurden andere Typen mechanischer Prothesen mit Kippscheiben oder Doppelflügeln als Schließkörper entwickelt und implantiert.

Als biokompatible Materialien dienen überwiegend Titan als Gerüstmaterial und pyrolytisches Carbon für die beweglichen Teile.

Kugel-Käfig-Prothesen werden nur noch in geringer Zahl implantiert. Die Blutströmung wird hier seitlich am Schließkörper vorbeigeführt, wodurch distal der Klappe starke Verwirbelungen auftreten [29]. Beim Klappenschluß werden die Erythrozyten gequetscht, so dass eine ausgeprägte Hämolyse die Folge sein kann.

Hinter den Kippscheibenprothesen (Abb. 1b) ist der Blutstrom zentraler. Allerdings sind im geschlossenen Zustand durch den diastolischen Leckfluß die Blutbestandteile kurzzeitig hohen Scherspannungen ausgesetzt.

Zweiflügel- Prothesen (Abb. 1c), die gegenwärtig in mehreren Ausführungen auf dem Markt sind, haben hingegen einen Scharnier- Mechanismus, wobei beide Flügel durch eine

Drehzapfenverbindung im Gehäuse verankert sind. Sie ermöglichen einen nahezu zentralen Blutstrom und sind die derzeit am häufigsten implantierten mechanischen Prothesen [34].

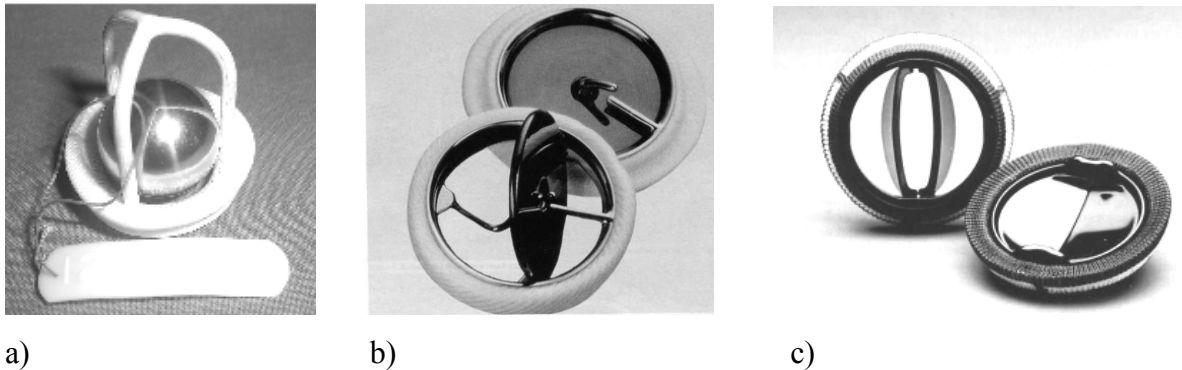


Abb.1 Mechanische Prothesen: Kugelkäfigprothese (a), Kippscheibenprothese (b) und Zweiflügelprothese (c)

2.3.2 Biologische Herzklappenprothesen

Ende der 60er Jahre wurden die ersten biologischen Herzklappenprothesen implantiert. Es waren zum einen sogenannte "porcine", d.h. vom Schwein stammende native Klappen, die nach einer Vorbehandlung auf Stents aus Metall oder Plastik aufgenäht und mit einem Nahtring versehen wurden.

Einen weiteren biologischen Klappenersatz stellen "bovine" Bioprothesen dar, deren Taschen aus dem Perikard von Rinderherzen zurechtgeschnitten und nach entsprechender Gewebebehandlung ebenfalls auf Stents genäht wurden.

Sie werden im Folgenden als Schweineklappen bzw. Perikardklappen bezeichnet (Abb. 2a , b).

Die Vorbehandlung der xenogenen Gewebe erfolgt mit unterschiedlich konzentrierten Lösungen zur Gewebevernetzung (Glutaraldehyd, Ethanol), wobei während des Fixationsprozesses die Klappenbestandteile verschiedenen Drücken ausgesetzt werden.

Durch die verschiedenen Verfahren der Gewebepreparation und durch das Design unterscheiden sich die einzelnen Generationen der Bioprothesen.

Die ersten Generationen von **Schweineklappen** wurden in höher konzentrierten Glutaraldehydlösungen (0,5 – 1 %) als heutzutage und unter hohen Drücken (bis zu 80 mmHg) fixiert. Aufgrund der hohen Fixationsdrücke wurde die Aortenwurzel dilatiert und die Taschenklappen verloren an Elastizität und Flexibilität.

Diese Klappen wiesen eine intraannuläre Konfiguration auf, d.h. dass die Prothese in den vorhandenen, intraoperativ dekalzifizierten Aortenannulus, auf gleicher Ebene implantiert wurde. Die stenotisierte Klappe wurde zwar entfernt, aber postoperativ bestand dennoch ein residueller, höherer Druckgradient durch den obstruierenden Charakter der Klappe. Die zweite und dritte Generation von Schweineklappen ist supraannular konfiguriert, d.h. die Prothese wird auf den Annulus implantiert, wodurch die transvalvuläre Druckdifferenz deutlich reduziert werden kann. Die Konservierungsverfahren wurden optimiert und Klappen mit niedrigeren Glutaraldehyd- Konzentrationen (0,2 % für *Medtronic*- Klappen; 0,6 % für *Carpentier-Edwards*- Klappen) und unter niedrigeren Drücken fixiert.

Zudem wurden die Klappenoberflächen mit speziellen Agenzien (z.B. XenologiX® zur Entfernung von Phospholipiden und als Mineralisationsprophylaxe) behandelt.

Auch die erste Generation der **Perikardklappen** („Ionescu- Shiley- Klappen“) wurde mit höher konzentriertem Glutaraldehyd fixiert. Diese Klappen sind trotz ihrer guten Hydro- und Hämodynamik, die mit in- vitro- Messungen und durch Patientenevaluation erfasst wurde, Anfang der 80- er Jahre aufgrund von zahlreichen strukturellen Defekten, wie Kommissurenverschmelzungen und Rissen in den Klappentaschen vom Markt genommen worden.

Auch bei diesen Klappen ist die Fixation modifiziert und eine Oberflächenbehandlung durchgeführt worden. Daraufhin wurde die 2. Generation der Perikardklappen Ende der 80er Jahre wieder als Klappenersatz durch die FDA zugelassen.

Sie haben vergleichbare hämodynamische Eigenschaften wie Schweineklappen mit supraannulärer Konfiguration [5].

Seit ca. 10 Jahren stehen diese beiden Klappentypen auch ohne Stents und damit ohne begrenzenden, starren Nahtring zur Verfügung, wodurch die elastischen Eigenschaften des gesamten Klappenapparates in größerem Umfang genutzt werden können (Abb. 2c, d). Sie haben deshalb auch bessere hämodynamische Eigenschaften und niedrigere Druckdifferenzen als gestentete Bioprothesen. Allerdings ist die Implantation im Vergleich zu gestenteten Klappen technisch anspruchsvoller und erfordert vom Operateur entsprechende Erfahrung [5].

Zu den biologischen Klappenprothesen zählen ebenfalls die **Homografts**. Das sind entweder von menschlichen Leichen explantierte Herzklappensegmente einschließlich der Aorta, die nach antibiotischer Behandlung und eingehender Inspektion zur Langzeitlagerung kryokonserviert werden, bzw. sogenannte Autografts, wie die patienteneigene Pulmonalklappe, die an die Stelle

der pathologisch veränderten Aortenklappe transplantiert wird (Operation nach Donald Ross 1967). Die entfernte Pulmonalklappe wird dann ihrerseits durch eine Bioprothese, bzw. einen pulmonalen Homograft ersetzt.

Der Klappenersatz durch Homografts, bzw. Autografts ist jedoch bisher wegen der geringen Verfügbarkeit und der hohen technischen Komplexität des Eingriffs vorwiegend Sonderfällen, wie Patienten mit entzündlichen Klappenerkrankungen oder aufgrund ihres Wachstumspotentials und der Immunkompatibilität beim Autograft dem Klappenersatz bei Kindern und Jugendlichen vorbehalten [30 ; 31].

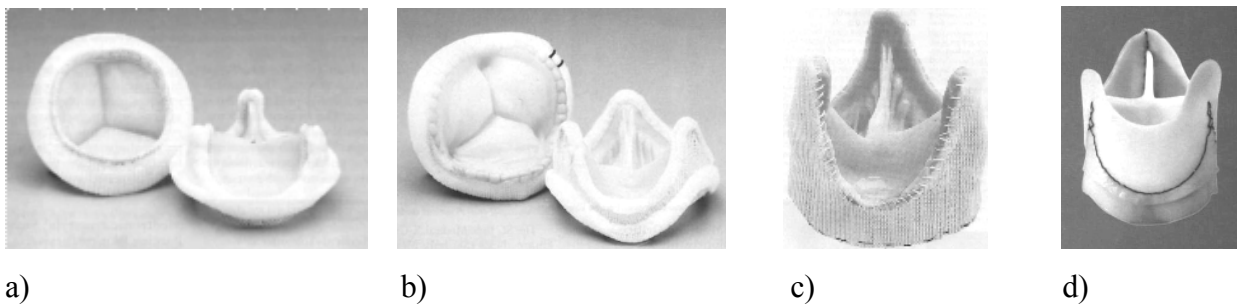


Abb. 2 Bioprothesen (Perikardklappen (a), Schweineklappen (b), stentlose Schweineklappen (c), stentlose Perikardklappen (d))

2.3.3 Vor- und Nachteile mechanischer- und biologischer Herzklappenprothesen

Vorteil der **mechanischen Prothesen** ist ihre lange Haltbarkeit und Zuverlässigkeit, die ihren Einsatz bei jüngeren Patienten begründet. Diese Empfehlung liegt u.a. in zwei randomisierten Studien begründet, bei denen Patienten mit mechanischem und biologischem Klappenersatz im Zeitraum von 1975 und 1979 (n = 541) und 1977 bis 1985 (n = 575) bezüglich des Reoperationsrisikos nachbeobachtet wurden.

Bei der ersten Studie (Edinburgh Heart Valve Trial [32]) lag das Reoperationsrisiko bei mechanischen Klappen signifikant unter dem von Bioprothesen ($4,2 \% \pm 2,1 \%$ mechanisch versus $22,6 \% \pm 5,7 \%$ biologisch $p < 0,01$). In der zweiten Studie (Department of Veterans Affairs [33]) lag die Reoperationsrate bei $10 \% \pm 3 \%$ (mechanisch) gegenüber $29 \% \pm 5 \%$ (biologisch).

Wesentlicher Nachteil dieser Klappen ist die Klappenmechanik, die das Gerinnungssystem aktiviert und damit zur Thrombenbildung prädisponiert, die zu zentralen und peripheren Embolien führen können [34], so dass eine lebenslange Antikoagulation erforderlich ist. Diese kann gerade bei Patienten höheren Alters zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie z.B. intrazerebralen Blutungen führen [35].

JAMIESON et al. [36] berichtete über eine Thrombembolierate von $3,7 \%$ pro Patientenjahr, wobei ca. 1/10 dieser Fälle zum Tode führten (Mortalität aufgrund thrombembolischer Ereignisse $0,3 \%$ pro Patientenjahr), und eine Blutungskomplikationsrate von $2,3 \%$ pro Patientenjahr (davon 20% mit Todesfolge, Mortalität $0,4 \%$ pro Patientenjahr).

Weitere Komplikationen waren und sind Gewebeüberwachungen in den Klappenbereich hinein und Verletzungen der Tunica intima der Aortenwand [37].

Neue Prothesentypen sollen durch eine verbesserte Formgebung der Aktivierung der Blutgerinnung und damit der Thrombenbildung entgegenwirken.

Der Hauptvorteil der **Bioprothesen** im Vergleich zu mechanischen Klappenprothesen ist der Verzicht auf eine langfristige Antikoagulation [29].

Nachteilig ist ihre begrenzte Haltbarkeit, insbesondere durch das strukturelle Klappenversagen. Xenografts können nach längerer Implantation unterschiedliche, charakteristische Strukturveränderungen (SVD) aufweisen.

Bei Schweineklappen ist das Verkalkungsrisiko erhöht, so dass es postoperativ nach einer gewissen Zeit erneut zu stenotischen Veränderungen und damit zur Ausbildung von höheren

Druckdifferenzen kommt. Bei einer fortgeschrittenen Verkalkung der Taschen einer Prothese drohen neben verminderter mechanischer Funktion zusätzlich Perforationen der Taschen und Einrisse der Taschenränder.

Perikardklappen neigen zu Einrissen an den „free edges“ der Stentstützen ohne eine vorangegangene Verkalkung. Zu Verkalkungen kam es erst, nachdem Risse sichtbar waren [38]. Die genannten SVD's treten nach 10 Jahren gehäuft auf, so dass Intervalle von 10 und 15 Jahren zur Bewertung von Bioprothesen herangezogen werden müssen.

GAO et al. untersuchte Carpentier Edwards Pericard und Carpentier Edwards Porcine-Bioprothesen bei einem Kollektiv von insgesamt 1539 Patienten. Die Freiheit von Explantation lag bei den Schweineklappen bei 90 ± 2 %, bei den Perikardklappen bei 97 ± 1 % nach 10 Jahren. Explantationsgründe waren bei den Schweineklappen SVD's (n = 25), Endokarditiden (n = 4) und periprothetische Leckagen (n = 2), bei den Perikardklappen SVD's (n = 4), Endokarditiden (n = 4) und periprothetische Leckagen (n = 1) [45].

Insgesamt kann aber bei beiden Klappentypen eine ähnliche Haltbarkeitsrate von 80 bis 90 % nach 15 Jahren registriert werden.

Dem erhöhten Risiko der Hämorrhagie bei Trägern mechanischer Prothesen steht das Risiko späterer Reoperationen aufgrund struktureller Gewebeschäden an Bioprothesen gegenüber [39;40].

2.4 Schweine- und Perikardklappen - eine Gegenüberstellung

Die gestentete Schweineklappe ist die in den letzten 30 Jahren am häufigsten implantierte Bioprothese, so dass hierfür umfangreiche klinische Untersuchungen vorliegen. Die Perikardklappen wurden erst seit ca.15 Jahren wieder in größerem Umfang implantiert, so daß gegenwärtig klinische Vergleiche erst über diesen Zeitraum vorliegen.

2.4.1 In- vitro Vergleiche

Neben der Vielzahl klinischer Publikationen ist die Zahl der in- vitro- Untersuchungen zum Klappenvergleich relativ gering.

Das liegt zum Teil daran, dass eine Herzklappentestung unter Laborbedingungen an präzise Prüfstände gekoppelt ist, die Messungen nach internationalen Standards (ISO, FDA) ermöglichen [43 ; 64].

Die Untersuchung der Hydrodynamik durch Messung von Geschwindigkeitsprofilen distal von Perikard- und Schweineklappen der 1. Generation (*Hancock porcine*-, *Carpentier- Edwards porcine*-, *Hancock pericardial*-, *Ionescu- Shiley low profile*-, *Ionescu- Shiley universal*- Klappen) durch CHANDRAN et al. [41] ergaben eine deutliche Ähnlichkeit der Profile von Perikardklappen und natürlichen Aortenklappen. Die auftretenden Strömungsturbulenzen bei Perikardklappen distal der Klappenebene entsprachen denen von Kippscheiben- Prothesen und waren geringer als bei Schweineklappen, die durch einen starken Jet mit ausgeprägter Verwirbelung imponierten. Die kalkulierten Effektiven Öffnungsflächen (EOA) der Schweineklappen waren kleiner als die der Perikardklappen.

RASHTIAN et al. [42] haben die bis 1987 durchgeführten in- vitro und in- vivo - Untersuchungen an Schweine- und Perikardklappen der 1. und 2. Generation zusammengestellt und fanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der mittleren Druckdifferenzen.

Umfangreiche hydrodynamische Vergleichsmessungen an den gegenwärtig verfügbaren Bioprothesen der 2. und 3. Generation ergaben ein uneinheitliches Bild.

MARQUEZ et al. [43] haben in einem in- vitro- Vergleich von Bioprothesen unter stationären und pulsatilen Flussbedingungen hydrodynamische Merkmale für Perikard- und Schweineklappen, sowohl für gestentete als auch für stentlose Bioprothesen gemessen.

Perikardklappen hatten niedrigere Druckdifferenzen als Schweineklappen, wobei für neuere Generationen von Schweineklappen die Unterschiede geringer waren. Die *Perimount*-Perikardklappe hatte den geringsten Druckverlust aller untersuchten Klappen. Mit zunehmender Klappengröße nahm der Unterschied der Druckdifferenzen zwischen den Klappentypen im Vergleich zu kleineren Größen ab. Die Druckdifferenzen stentloser Klappen waren niedriger als die der korrespondierenden, gestenteten Bioprothesen.

Bei anderen kommerziell gefertigten Perikardklappen sind keine signifikanten Unterschiede zu Schweineklappen gefunden worden.

Für die *Perimount*- Rinderklappe konnten auch in anderen Arbeiten größere EOA und geringere Druckverluste gemessen werden [38;44].

2.4.2 Klinische Vergleiche

GAO et al. [45] verglichen in vivo die erste Generation von Schweineklappen (*Carpentier Edwards (CE) porcine valves*; n = 518) bei Patienten, die sich zwischen 1974 und 1996 einem Klappenersatz unterzogen haben, mit der zweiten Generation von Perikardklappen (*CE pericardial valves*; n = 1021) bei zwischen 1991 und 2002 operierten Patienten. Im Ergebnis zeigten die *CE*- Perikardklappen eine längere Haltbarkeit als die *CE*- Schweineklappen. Bei Patienten mit implantierten Perikardklappen traten deutlich weniger strukturelle Klappenveränderungen, klappenbedingte Komplikationen (thromboembolische Ereignisse, Endokarditiden) und Reoperationen auf als bei Patienten mit implantierten Schweineklappen. Auch der Einfluss des Alters der Patienten auf die Rate von Klappenveränderungen bei Schweineklappen war signifikant. Mit zunehmendem Alter der Patienten, nahm die Zahl von SVD ab.

Allerdings muss hier eingeschränkt werden, dass die Ergebnisse summarisch über alle Generationen von Schweineklappen mit denen für die neuen Generationen von Perikardklappen verglichen wurden, was nur bedingt Aussagen zulässt.

McDONALD et al. [46] untersuchten von 1990 bis 1994 echokardiografisch das hämodynamische Verhalten von *Carpentier- Edwards* Perikardklappen, *Medtronic- Intact* - und *Carpentier - Edwards*- Schweineklappen in den Größen 21 und 23 mm bei 151 Patienten. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Druckdifferenzen und der EOA zwischen den Klappentypen bei gleicher Klappengröße gefunden werden.

COSCROVE et al. [47] untersuchten eine eventuelle Altersabhängigkeit beim Auftreten von strukturellen Klappenveränderungen. Sie untersuchten Patientenkollektive, die beim bioprothetischen Klappenersatz jünger bzw. älter als 65 Jahre waren.

Im Ergebnis fand sich bei dieser Studie keine Altersabhängigkeit. So waren nach 10 Jahren 97% der Patienten über 65 Jahre und 94 % der Patienten unter 65 Jahren frei von strukturellen Klappenveränderungen.

Die Altersabhängigkeit ist aber einer der Hauptgründe dafür, dass Bioprothesen weniger bei jüngeren Patienten implantiert werden, da diese Xenografts einer von der Implantationsdauer abhängigen Degeneration unterliegen, die bei jungen Patienten beschleunigt ablaufen soll [48].

Auf der anderen Seite konnte JAMIESON et al. [49] zeigen, dass nach 15 Jahren post implantationem bei den 61 – 70jährigen die Freiheit von SDV bei 69 % lag, bei den Patienten, die älter als 70 Jahre alt waren, betrug sie 94 %. Ob diese Altersabhängigkeit ursächlich im reduzierten Ca^{2+} - Stoffwechsel älterer Patienten begründet ist, bleibt fraglich.

Einen Vergleich der 2. Generation von *Bioflo*- Perikardklappen mit *Carpentier-Edwards*- - Schweineklappen die sowohl in aortaler, als auch mitraler Position implantiert wurden, führten CHAUDRY und Mitarbeiter [50] durch. Nach einer 11- jährigen Nachbeobachtungszeit konnte hinsichtlich der Reoperationsrate und SVD, unabhängig vom Implantationsort kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Klappenarten nachgewiesen werden.

In einer weiteren Arbeit fanden JAMIESON et al. [51] für implantierte Schweineklappen (*CE-SAV*) und Perikardklappen (*CE- Perimount*, *CE-P*) der zweiten Generation, sowie Schweineklappen der dritten Generation (*Medtronic Mosaic*, *MM*) keinen Unterschied zwischen den einzelnen Bioprothesen hinsichtlich Druckdifferenz und Öffnungsfläche.

2.5 Visualisierung der Herzklappenbewegung

Das ungehinderte Öffnen und Schließen der Klappentaschen ist Voraussetzung für die reguläre Ventilwirkung der Herzklappen. Zahlreiche Untersuchungen erfolgten deshalb zur Sichtbarmachung dieser Bewegung.

STEENHOVEN et al. [52] hat 1981 mittels Glasfaseroptik an Hunden die Bewegung der Herzklappen mit 200 Bildern pro Sekunde unmittelbar aufgezeichnet, zusammen mit der Registrierung weiterer kardiologischer Daten. Die Aufnahmezeit war stark begrenzt, da das als Blutersatz dienende transparente Medium nur eine geringe O₂- Bindungskapazität hatte.

Er fand, dass die Klappe bereits maximal geöffnet war, während der aortale Fluß erst 75 % seines Maximalwertes erreicht hatte und der Klappenschluß schon begann, als sich der Fluß verlangsamte.

WEERASENA et al. [53] hat 1992 mit normaler Videotechnik bei 25 Bildern pro Sekunde die Dynamik der Klappentaschen frischer Homografts die in Aorten- und Pulmonalwurzeln eingenäht wurden, mit der von gestenteten Schweineklappen verglichen und einen Einfluß der Wurzeldehnbarkeit auf die mechanischen Biegebelastungen der Taschen besonders im Bereich der Kommissuren beschrieben.

Ebenfalls aus Videoaufzeichnungen der sichtbaren Öffnungsfläche haben REVANNA et al. [54] an stentlosen Bioprothesen, die in Wurzeln verschiedener Elastizität eingenäht wurden, ein quantitatives Krümmungsmaß der maximal geöffneten Taschen abgeleitet. Dabei wurde davon ausgegangen, dass Zonen starker Biegungen und Krümmungen Prädilektionsstellen für eine spätere Gewebedestruktion sind. Sie fanden eine Abhängigkeit des Krümmungsindex von der Elastizität der Aortenwurzel.

In weiteren Messungen mit einem Modellkreislauf, aber mit Highspeed-Visualisierung (500 Bilder/s) wurden von THUBRIKAR [55] Probleme der optimalen Homograft- Größe für vorgegebene Wurzel-Dimensionen (Sizing) untersucht.

Für mechanische Klappenprothesen mit Ein-, Zwei- und Dreiflügel- Konfiguration wurde von PO-CHIEN et al. [56] bei 1000 Bildern/s Öffnungs- und Schließzeiten ermittelt, die nur für die Dreiflügel-Klappe eine deutlich größere Schließzeit gegenüber den anderen Klappenarten ergab.

Es wurden auch andere Methoden der Sichtbarmachung angewendet, mit deren Hilfe die Dynamik nativer Klappen verfolgt werden konnte.

THUBRIKAR et al. [57] erstellten Profile der Taschenbewegung der Aortenklappen mit Hilfe von Röntgenkontrast- Markern, die an Taschen von Hundeaortenklappen implantiert und deren Röntgendarstellung mit einer Highspeed- Kamera bei 500 Bildern/ Sekunde aufgezeichnet wurden. Die Klappenbewegung wurde in 4 verschiedene Phasen unterteilt. Eine schnelle Bewegung während der initialen Öffnungsphase, diskrete Bewegungen zum Zeitpunkt der maximalen Öffnung, langsame Bewegungen während der frühen Schließphase und schnelle Bewegungen während der vollständigen Schließphase.

PANG et al. [58] verwendeten miniaturisierte Ultraschall (US) - Kristalle, die in Schafen an verschiedenen Orten der Aortenwurzel und der Klappentaschen implantiert wurden und beschrieben ein Bewegungsmuster, das ähnlich auch von anderen Untersuchern registriert wurde.

Danach bewirkt ein Anstieg des Ventrikeldrucks eine Dehnung der Aortenwurzel und die Taschen beginnen sich durch den Zug der Kommissuren zu öffnen, ohne dass bereits ein Blutfluß erfolgt. Nach Überschreiten der maximalen, aortalen Ejektion beginnt bereits die Schließbewegung der Taschen, unterstützt durch Wirbel in den Aortensinus, wie es bereits von Leonardo da Vinci intuitiv beschrieben wurde [59].

Mit der fortschreitenden Entwicklung der US -Technik war es auch möglich, die Bewegung der Herzklappen in Patienten zu analysieren und Pathologien zu erkennen.

So ist heute die transthorakale (TTE) und transösophageale (TEE) Echokardiografie in der Klinik die Methode der Wahl zur Bestimmung von Klappenöffnungsflächen, Klappenbewegungen und von Öffnungs- und Schließzeiten unter in- vivo Bedingungen.

ARSENAULT et al. [60] verglichen in einer Studie Klappenöffnungsflächen von 40 Patienten mit unterschiedlich stenosierte Aortenklappen und fanden, dass stenosierte Klappen langsamer öffneten und schlossen als normale Klappen und dass damit die Zeit maximaler Öffnung kürzer war.

Die Darstellung der Öffnungsfläche von stenosierte und normalen Aortenklappen während der systolischen Durchströmung mittels TEE wurde von HANDKE et al. [61] beschrieben. Aus der quantitativen Analyse der schnellen Aortenklappenbewegung konnten charakteristische

Öffnungs- und Schließzeiten ermittelt werden, die für stenosierte Klappen deutlich erhöht waren.

Nachteil dieser US - Verfahren ist das begrenzte zeitliche Auflösungsvermögen von maximal 30 Vollbildern pro Sekunde, das nur eine eingeschränkte Analyse der Bewegung der Klappentaschen zulässt.

Aus der Übersicht 2.4 wird deutlich, dass es für den bevorzugten Einsatz entweder von gestenteten Schweine - oder von Perikardklappen keine eindeutigen Belege für den einen oder anderen Klappentyp gibt. Die kontroverse Diskussion darüber hält an [8; 9; 10] und auch neueste klinische Studien geben keine endgültige Klärung [72 ; 75 ; 76 ; 77].

In Kapitel 2.5 wurde dargestellt, dass mit der Methode der Highspeed – Visualisierung aus der Bewegungsanalyse des Klappenapparates Informationen erfasst werden können, die die standardisierten hydrodynamischen Charakteristika ergänzen können und weitere Einsicht in strömungsbedingte mechanische Belastungen als Ursachen von Gewebedestruktionen und weiteren Komplikationen ermöglichen.