

## 6. Diskussion

Mit steigender Lebenserwartung der Bevölkerung in den Industrieländern wächst auch der Anteil an degenerativen Herzklappenerkrankungen, die sich überwiegend als Klappenstenose und zu ca. 20 % als insuffiziente Klappe manifestieren [15].

In den meisten Fällen ist ein Klappenersatz erforderlich, für den eine Vielzahl verschiedenartiger Prothesen zur Verfügung steht. Die Wahl der jeweils am besten geeigneten Prothese hängt von einer Vielzahl patienten- und klappenspezifischer Variablen ab, z.B. vom Alter der Patienten, Geschlecht, bestehenden Kontraindikationen für eine langfristige Antikoagulantientherapie, anatomischen und pathologischen Befunden.

Die Bioprothesen haben gegenüber einem mechanischen Klappenersatz den Vorteil, dass auf eine lebenslange Antikoagulation verzichtet werden kann.

Mit Stent und Nahring versehene Gewebeklappen, entweder aus gewebebehandeltem Rinderperikard oder als native Klappe dem Schwein entnommen, sind die häufigsten und bevorzugt bei älteren Patienten implantierten Bioprothesen [5].

Jährlich kommen Gewebeklappen mit neuem Design und modifizierter Gewebevorbehandlung auf den Markt. Obwohl das klinische Verhalten nur durch Langzeitstudien evaluiert werden kann geben komplexe in- vitro Testungen bereits wichtige Hinweise dazu.

Ein in- vitro Vergleich zwischen Schweineklappen am Beispiel der *Medtronic Mosaic - Klappe* und Rinderperikard - Klappen am Beispiel der *Carpentier Edwards Perimount - Klappe* war Gegenstand der durchgeführten Untersuchungen.

Hierbei wurden neben ISO- konformen, hydrodynamischen Parametern weitere klappenspezifische Messgrößen an diesen Bioprothesen durch die Visualisierung ermittelt.

Ein Vergleich der Ergebnisse mit bisher in der Literatur publizierten Messungen und klinischen Befunden gestaltet sich deshalb schwierig, weil die von den verschiedenen Herstellern angegebenen Klappengrößen in unterschiedlichem Maße von den geometrischen Abmessungen z.B. vom inneren Öffnungsdurchmesser der Prothesen abweichen [66]. Andererseits ist das Instrumentarium für die intraoperative Größenbestimmung nicht einheitlich für alle Klappentypen, sodass herstellerepezifische Unterschiede auftreten [ 67 ]. Deshalb sind vergleichende Betrachtungen anhand von Absolutwerten mitunter nicht möglich, sondern es werden dann Relationen zwischen den Werten diskutiert, die unter vergleichbaren Bedingungen ermittelt worden sind.

## 6.1 Druckdifferenz

Die native gesunde Aortenklappe wird während der Systole von einem zentralen, konzentrischen Blutstrom perfundiert, wobei die Druckdifferenz über der Klappe zu vernachlässigen ist.

Der zentrale Blutstrom bleibt bei den Bioprothesen erhalten, allerdings wird die durchströmte Fläche durch den Nahtring je nach Klappenkonfiguration (intraannulare, bzw. supraannulare Konfiguration) eingeengt, mit der Folge einer messbaren Druckdifferenz. Diese Druckdifferenz ist nach ISO 5840 eine wesentliche Messgröße bei der Beurteilung des hydrodynamischen Verhaltens von Herzklappenprothesen, sie beeinflusst entscheidend die Regression der linksventrikulären Hypertrophie, damit das Langzeitüberleben der Patienten und dient deshalb auch zum Vergleich verschiedener Klappenarten.

Die in Tabelle 3 angeführten Werte der Druckdifferenz  $\Delta P$  belegen einen geringeren Energieverlust bei der Durchströmung der *Edwards- Perimount* Perikardklappen, wie das in analoger Weise durch die ebenfalls in der Tabelle angegebenen Verlustleistungen deutlich wird. Ein derartiger Unterschied zu den Schweineklappen wurde durch in- vitro Messungen bereits für die 1. Generation der Bioprothesen bei in- vitro Messungen ermittelt [68;69].

Bei Schweineklappen wurden für 21 und 25 mm große Klappen mittlere Gradienten von 37,8 mmHg bzw. 18 mmHg registriert, während für die gleichen Größen an Perikardklappen nur Werte von 18,8 mmHg bzw. 10,5 mmHg gemessen wurden.

Die Unterschiede zu unseren Werten sind nicht nur durch das veränderte Design und modifizierte Konservierungsverfahren zu erklären, sondern die Klappen wurden mit einem RMS- Fluss von 333 ml / s durchströmt. Mit einem RMS- Fluss von 167 ml / s wurden für die Schweineklappen 9,15 mmHg bzw. 4,4 mmHg angegeben, für die Perikardklappen 4,7 bzw. 2,6 mmHg.

Eine Übersicht über in- vitro und in- vivo Ergebnisse die bis 1988 mit diesen Klappentypen erfasst wurden ist von RASHTIAN et al. [70] zusammengestellt worden. Aus ihr ist ersichtlich, dass bei gleichen Größen die Perikard- Klappen weniger stenosierende Eigenschaften aufweisen als die Schweine-Klappen.

Die folgende Tabelle 8 stellt die eigenen Druckdifferenzen Werten aus der klinischen Literatur gegenüber, die einerseits durch in- vitro Untersuchungen, andererseits in- vivo post implantationem ermittelt worden sind.

Die klinischen Daten sind Mittelwerte unterschiedlich großer Patientengruppen, deren übrige kardiologische Daten ebenfalls gemittelte Werte darstellen. Dennoch erscheint ein solcher Vergleich von Interesse.

Umfassende **in - vitro** Messungen hydrodynamischer Größen mit den derzeit am häufigsten implantierten mechanischen und biologischen Prothesen wurden von MARQUEZ et al. [43] unter pulsatilen und nichtpulsatilen Flussbedingungen durchgeführt, woraus die auf ein HMV von 5 l / min bezogenen Druckdifferenzen entnommen wurden. Eine signifikante Abweichung ergibt sich nur für die 21 mm *Perimount*- Klappe.

Die von EICHINGER et al. angegebenen Werte sind 5 Jahre nach Implantation an den Patienten gemessen worden.

Die gleichen Autoren untersuchten im Zeitraum von 2000 bis 2004 das hämodynamische Verhalten von Patienten mit *Medtronic- Mosaic* Klappenersatz (n = 66) und Patienten mit *Edwards Perimount* Klappenersatz (n = 70) unter Ruhe- und Belastungsbedingungen (Fahrradergometrie mit 25 und 50 W) postoperativ, mittels transthorakalem Ultraschall. Die ermittelten Parameter  $\Delta P$  und *EOA* wurden einerseits auf den angegebenen Geweberingdurchmesser *TAD* und andererseits auf den intraoperativ, mittels Hegar-Obturatoren bestimmten Aortenannulus bezogen.

Die Unterschiede zwischen den Klappentypen waren mit Ausnahme der 25 mm Klappe signifikant und wurden auch bei höheren Werten unter Belastung registriert [71].

HURLE et al. [72] haben für 21 mm Klappen beider Typen an insgesamt 40 Patienten keine signifikanten Unterschiede bei Ruhe und unter Belastung ermitteln können.

Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Druckdifferenzen fanden Le TOURNEAU et al. [73] unmittelbar nach Operation und einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren.

Ohne Vergleichsdaten mit Perikardklappen sind die Angaben von BOTZENHARDT et al. [74] in Tab. 8 für Mosaik-Klappen unterschiedlicher Größe, die 1 Jahr nach Implantation an 100 Patienten gemessen wurden.

In einer weiteren klinischen Untersuchung von BOTZENHARDT et al. [75] wurde die Hämodynamik von Perikardklappen (*Edwards Perimount* n = 52, *Edwards Perimount Magna* n = 42, *Sorin Soprano* n = 18) und Schweineklappen (*Medtronic Mosaic* n = 44) verglichen. Die Ergebnisse wurden auf den intraoperativ bestimmten Durchmesser des Aortenannulus bezogen. Bei den aortalen Durchmessern von 18 bis 20 mm zeichnete sich kein signifikanter

Unterschied der mittleren Druckdifferenzen bei allen 4 Klappentypen ab (*Perimount*  $11,7 \pm 5,9$  mmHg, *Perimount Magna*  $13,2 \pm 5,5$  mmHg, *Mosaic*  $17,9 \pm 4,6$  mmHg, *Soprano*  $15,1 \pm 5,3$  mmHg). Bei der Untersuchung der Patienten mit einem Aortenannulus von 21 bis 23 mm zeigte die *Perimount- Magna* Bioprothese deutlich niedrigere Gradienten ( $8,2 \pm 4,7$  mmHg) als die *Perimount-* ( $10,6 \pm 3,7$  mmHg), *Soprano-* ( $12,7 \pm 4,6$  mmHg) und die *Mosaic*-Klappe ( $15,1 \pm 5,6$  mmHg).

In einer Vergleichsstudie von SEITELBERGER et al. [67] konnte nur für die 21 mm Klappen ein signifikanter Unterschied der Druckdifferenzen zwischen *Mosaic*- und *Perimount*- Klappe gefunden werden. Wurden jedoch die gemessenen hämodynamischen Größen auf einen gleich großen Aorten- Annulus bezogen war keine signifikante Unterscheidung mehr gegeben.

Aus dieser Übersicht ist ersichtlich, dass auch die neuen Perikardklappen eine geringere Druckdifferenz im Vergleich zu den Schweineklappen haben. Diese Unterschiede sind nur in wenigen Fällen signifikant. Wenn jedoch die Vergleiche der hämodynamischen Eigenschaften der beiden Klappentypen nicht auf die von den Herstellern angegebenen und mit deren „*Sizern*“ ermittelten Größen bezogen werden, sondern auf die intraoperativ mittels Hegar- Obturator gemessenen Durchmesser bezogen werden, sind diese Unterschiede zwischen den Klappentypen nicht mehr nachweisbar [50]. Die **in- vitro** ermittelten Druckdifferenzen sind für die Perikardklappen etwas geringer als bei den Patientendaten. Hierbei muß aber berücksichtigt werden, dass bei diesem Klappentyp eine stärkere Flussabhängigkeit der Druckdifferenzen vorliegt, und der Fluß in Kreislaufsimulatoren präzise vorgegeben werden kann. Nach Implantation in den Menschen werden die hydrodynamischen Eigenschaften der Bioprothesen noch durch verschiedene andere Faktoren, wie Anströmgeometrie, elastische Eigenschaften der Aortenwurzel und adaptive Vorgänge des Kreislaufsystems beeinflusst.

<i>Mittlere Druckdifferenz <math>\Delta P</math> [mmHg]</i>						
<b>Autor</b>	<i>Medtronic Mosaic</i>			<i>Edwards Perimount</i>		
	<b>21 mm</b>	<b>23 mm</b>	<b>25 mm</b>	<b>21 mm</b>	<b>23 mm</b>	<b>25 mm</b>
<b>in- vitro</b>						
Marquez 2001	20,44	10,66	10,44	6,66	5,55	4,88
Pohl 2005	18,6 ± 2,97	10,5 ± 0,95	7,27 ± 1,26	10,27 ± 1,19	7,28 ± 0,86	6,78 ± 1,60
<b>In-vivo</b>						
Eichinger 2000	15,2 ± 3,0	13,1 ± 4,6	10,0 ± 3,1			
Hurle 2002	15,8			12,0		
Le Tourneau 2002		22,7			22,3	
Botzenhardt 2003	15,3 ± 6,7	14,5 ± 5,7	12,7 ± 4,1			
Tasca 2003				17,9	13,2	
Seitelberger 2004	20,3	17,0	15,9	17,4	14,8	14,0
Botzenhardt 2005	15,1 ± 5,6			10,6 ± 3,7		
Eichinger 2005	14,9	13,8	13,7	11,2	10,9	10,6

**Tab. 8** *Mittlere Druckdifferenzen von Medtronic Mosaic Schweineklappen und Perimount Perikardklappen*

## 6.2 Systolische Gesamtverlustleistung und Verlustleistung durch Dehnung

Den Werten für die Verlustleistung durch Dehnung  $ND$  (Tab.3) liegt das Stenosemodell (Gl. 3) zugrunde, das in dieser Arbeit auch für die Charakterisierung von Herzklappenprothesen angewendet wurde.

Bei den Perikardklappen sind die  $ND$ - Werte größer als die für die Schweineklappen ermittelten Werte.

EP - Klappen dehnen sich im Verlauf der Öffnungs- und der Schließphase stärker als MM - Klappen. Gerade bei höheren Volumina (4,9 l / min) kann diese mechanische Gewebebeanspruchung bei der visuellen Inspektion der Highspeed- Aufnahmen besonders deutlich beobachtet werden.

Die Klappentaschen der Schweineklappen weisen ein hochfrequentes „Flattern“ in geöffnetem Zustand auf. SCOTTEN und WALKER [76] geben hierfür Frequenzen bis zu 150 Hertz an gegenüber Frequenzen von 30 - 46 Hertz bei Perikardklappen.

Derartige Frequenzen werden erst bei hochauflösender Visualisierung sichtbar und messbar.

Dieses Flattern der Klappentaschen erzeugt offensichtlich Verwirbelungen im Fluidstrom distal der Klappen, in die Energie dissipiert wird und als Turbulenzintensität quantitativ gemessen werden kann.

HASENKAM et al. [77] haben solche Turbulenzintensitäten in vivo hinter Bioprothesen gemessen, die in Aorten von Schweinen implantiert waren. Sie betragen für 25mm Schweineklappen im Mittel 70 N/m<sup>2</sup>, für Perikardklappen nur 20 N/m<sup>2</sup>. Maximalwerte lagen bei 275 N/m<sup>2</sup> für Schweineklappen und damit in einer Größenordnung, wo Erythrozyten- und Endothelzellschäden möglich sind.

Bei den Schweineklappen wird die Energie nicht wesentlich im Klappenapparat dissipiert, aber es werden in stärkerem Maße Verwirbelungen der Strömung hervorgerufen.

Analoge Befunde geringerer Turbulenzen hinter Perikardklappen wurden auch von anderen Autoren berichtet [78].

Hiermit werden indirekt die Grundannahmen des Stenosemodells bestätigt, dass jede Stenose und stenotisch wirkende Klappenprothese als Reihenschaltung elastischer und strömungsbeeinflussender Elemente aufgefasst werden kann. So ist ein großer Teil des Leistungsverlustes durch Perikardklappen den Dehnungsvorgängen des Klappenapparates zuzuordnen.

### 6.3 Effektive Öffnungsfläche

Die effektive Öffnungsfläche, eine aus  $\Delta P$  und dem Fluss ableitbare Messgröße, gilt in der Klinik als ein Indikator für die Effizienz einer Klappe unabhängig von der Flussrate, da die Druckdifferenz über einer Klappe vom Volumenfluss abhängig ist und eine inverse Beziehung zwischen *EOA* und  $\Delta P$  besteht [43; 80]. Die *EOA* gibt Aufschluss darüber, wie gut ein Klappentyp mit seinem speziellen Design die mögliche Klappenöffnungsfläche ausnutzen kann [69; 80].

Aus den in Abb.13 dargestellten Verläufen und den in Tab.4 wiedergegebenen Werten ist ersichtlich, dass die *EOA* der Perikardklappen im überwiegenden Flussbereich größer ist als die der Schweineklappen. Diese Beobachtung kann anhand von Ergebnissen aus anderen in- vitro Untersuchungen bestätigt werden.

Bei älteren Generationen von Bioprothesen (*Ionescu- Shiley- Perikard* und *Carpentier- Edwards-Porcine*) lag die mittlere *EOA* unter Durchströmungsbedingungen von 2,5 bis 7,5 l / min bei 1,49 cm<sup>2</sup> und 1,99 cm<sup>2</sup> für 21 und 25 mm große Perikardklappen, sowie bei 1,05 cm<sup>2</sup> und 1,52 cm<sup>2</sup> für gleichgroße Schweineklappen [70].

In Tab. 9 sind Literaturwerte für Öffnungsflächen aufgeführt, die für MM - Klappen und EP- Klappen entweder in- vitro oder nach klinischer Implantation ermittelt wurden.

In der Arbeit von MARQUEZ et al. [43] liegt die mittlere *EOA* bei einem HMV von 3-7 l / min in einem vergleichbaren Bereich mit den hier gezeigten Werten.

Die *EOA* der *Perimount-* Klappe war die größte von allen verglichenen Klappentypen.

Die von EICHINGER et al. [67] für die *Perimount-* Klappen erhaltenen Werte waren mit Ausnahme der 25 mm Prothese größer als die der *Mosaic-* Klappen, ohne dass die Unterschiede zwischen den Klappentypen statistisch signifikant waren.

Auch BOTZENHARDT et al. [74; 75], sowie SEITELBERGER et al. [71] fanden keine signifikanten Unterschiede.

Aus den Kurvenverläufen der Abb. 13 und den in Tab. 4 aufgeführten Werten ist ersichtlich, dass die *EOA* der *Mosaic-* Klappen weniger flussabhängig sind als die der Perikard-Klappen. Daraus resultiert, dass beim standardisierten HMV von 4,9 l / min die *Perimount-* Klappen größere *EOA* haben, dass sich aber bei kleinen HMV die Verhältnisse umkehren, d.h. die *Mosaic-* Klappen größere *EOA* aufweisen. Das kann Bedeutung besonders für ältere Patienten haben, bei denen durch geringere körperliche Aktivitäten auch kleinere HMV gefordert sind, so dass die Implantation einer MM-Klappe zu bevorzugen ist.

<i>EOA [cm<sup>2</sup>]</i>						
<b>Autor</b>	<i>Medtronic Mosaic</i>			<i>Edwards Perimount</i>		
	<b>21mm</b>	<b>23mm</b>	<b>25mm</b>	<b>21mm</b>	<b>23mm</b>	<b>25mm</b>
<i>in- vitro</i>						
Marquez 2001	1,13	1,55	1,50	1,82	1,96	2,12
Pohl 2005	1,16 ± 0,09	1,54 ± 0,07	1,85 ± 0,15	1,55 ± 0,09	1,84 ± 0,11	1,93 ± 0,21
<i>In- vivo</i>						
Eichinger 2000	1,6 ± 0,3	1,9 ± 0,3	2,5 ± 0,8			
Hurle 2002	1,18 ± 0,3	1,54 ± 0,5	1,94 ± 0,4	1,39 ± 0,4	1,71 ± 0,3	1,76 ± 0,4
Botzenhardt 2003	1,4 ± 0,4	1,7 ± 0,4	1,8 ± 0,4			
Seitelberger 2004	1,3 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,8 ± 0,4
Seitelberger 2004 (nach 6 Monaten)	1,3	1,6	1,7	1,4	1,7	1,8
Botzenhardt 2005	18 - 20	21 - 23		18 - 20	21 - 23	
	1,3 ± 0,7	1,47 ± 0,4		1,31 ± 0,25	1,69 ± 0,64	

**Tab. 9** Effektive Öffnungsflächen von Mosaic- Schweine- und Perimount- Perikard- Klappen der Größen 21, 23 und 25 mm



## 6.4 Transvalvulärer Widerstand (TVR)

Das Konzept des transvalvulären Widerstands als Stenosemaß wurde 1950 von DOW et al. [18] eingeführt. Die klinische Aussagekraft als eindeutiges Stenosemaß gegenüber der Druckdifferenz und der effektiven Öffnungsfläche wurde seit der Einführung kontrovers diskutiert. Einerseits wurde er als relativ konstantes Stenosemaß bei sich ändernden physiologischen Bedingungen beschrieben [79;80;24], andererseits wurde deutlich, dass der Aussagewert des TVR stark vom Patientengut abhängt. BURWASH et al. [81] untersuchten echokardiografisch 30 Patienten mit isolierter, valvulärer Aortenstenose in Ruhe und während einer Dobutamin- Infusion bezüglich Änderungen der dopplersonografisch ermittelten Öffnungsfläche und dem transvalvulären Widerstand bei sich ändernden Flussbedingungen. Während die Öffnungsfläche unter der Dobutamin- Infusion zunahm (0,73 cm<sup>2</sup> auf 0,84 cm<sup>2</sup>; P = 0,0004), konnte kein signifikanter Unterschied im Widerstandswert gemessen werden. Bei 14 von 16 Patienten wurde sogar während der Infusion eine Abnahme des TVR registriert. Patienten bei denen der Widerstand abnahm, hatten größere absolute und prozentuale Öffnungsflächen unter der Dobutamin- Infusion.

Diese inverse Beziehung zwischen der EOA und dem TVR konnte auch in dieser Arbeit und von anderen Autoren bestätigt werden.

Die in der Tab. 5 zusammengefassten Werte zeigen bei kleinen HMV höhere Widerstände der Perikardklappen als die Schweineklappen, während im Bereich höherer HMV die Widerstände der Perikardklappen deutlich niedriger sind als die der Schweineklappen. Im direkten Vergleich mit der EOA wird erneut deutlich, dass im höheren Flussbereich die *Perimount*- Klappen mit kleineren Widerständen größere effektive Öffnungsfläche entwickeln, während die *Mosaic*-Klappen mit höheren Widerständen kleinere EOA's besitzen.

MASCHERBAUER et al. [24] konnten bei der in- vitro Testung an verschiedenen Stenosemodellen zeigen, dass rigide Klappen bei nur geringer Veränderung der anatomischen Öffnungsfläche mit dem Fluss einen Anstieg im Widerstandsverhalten zeigen, während distensiblere Klappen mit einer deutlichen Größenzunahme der Öffnungsfläche nur geringe Veränderungen des Widerstands haben. In der Mehrzahl der Fälle wurden Widerstände von 120 bis 180 dyn · s · cm<sup>-5</sup> gefunden. Innerhalb dieses Intervalls konnte nicht differenziert werden zwischen tatsächlichen Stenosen, die klinisch durch niedrige Flüsse und niedrige Druckdifferenzen imponieren (TVR > 180 dyn · s/ cm<sup>5</sup>) und sogenannten „milderen“ Stenosen, die nur eine funktionell kleine Öffnungsfläche haben (TVR < 120 dyn · s/ cm<sup>5</sup>).

Die in dieser Arbeit gemessenen TVR- Werte für Bioprothesen liegen unterhalb der Werte für klinisch relevante Stenosen, die für die Patienten von FORD et al. [23] zwischen 130 – 900  $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$  gemessen wurden.

BLAIS et al. [21] ermittelte die folgenden TVR- Werte (Ruhe- Belastung) in ihrer Studie: 15 – 29  $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$  (Kontrollgruppe), 16 – 28  $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$  (Pulmonare Autografts), 39 – 50  $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$  (Stentlose Bioprothesen), 81 – 109  $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$  (Gestentete Bioprothesen), 44 – 64  $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$  (Mechanische Prothesen) und 134 – 147  $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$  (Aortenstenosen).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass mit der Messung des TVR keine zusätzlichen Informationen gegenüber der EOA zur Charakterisierung von Herzklappenprothesen erhalten werden. Aus einer Gegenüberstellung der Flussabhängigkeit von TVR und EOA für einen einzelnen Patienten können aber Rückschlüsse auf charakteristische Eigenschaften der Klappenprothesen, wie z.B. elastische Eigenschaften und deren Auswirkungen nach Implantation gezogen werden.

## 6.5 Bewegungsanalyse

Bioprothesen aus nativen Schweineklappen und konstruiertem Rinderperikard haben naturgemäß ein unterschiedliches Design und sind auch in der Gewebemorphologie verschieden. Während für die präparierten Schweineklappen die Form nur gering durch die Stentgerüste verändert werden kann, sind für das zugeschnittene Rinderperikard variable Gestaltungen möglich. Gemeinsam ist bei beiden Klappentypen, dass durch die Glutaraldehyd-Behandlung der Gewebe zur Antigenität und gegen proteolytische Degradation eine Vernetzung und damit einhergehend auch eine Verminderung der Elastizität erfolgt [82].

Die Versteifung des Gewebes ist für die Taschen der Schweineklappen größer als für das Perikard-Gewebe [83], dafür haben die nativen Taschen der Schweineklappen in radialer Richtung eine größere Dehnbarkeit als in zirkumferenter Richtung.

Die Unterschiede, verbunden mit einem höheren Kollagengehalt des Perikardgewebes [84], lassen ein verschiedenes Bewegungsmuster während der Systole erwarten, die durch Visualisierung erfasst werden kann.

Diese unterschiedliche Bewegung der Taschen wird besonders in der geöffneten Phase der systolischen Strömung deutlich, in der sich das Perikardgewebe, da es in einem gespannten Zustand befindet, nur gering bewegt. Die Taschen der Schweineklappen führen dagegen eine höherfrequente Flatterbewegung aus, ähnlich einer Fahne im Wind. Demzufolge treten dabei mehr Knickungen und Krümmungen auf, die aber über die Taschenflächen verteilt sind und keine Orte permanenter Belastungen erkennen lassen. Vielmehr werden die Scherkräfte auf die angrenzende Aortenwand übertragen. Das Gewebe der Perikardtaschen wird dagegen durch höhere Zugspannungen besonders in Umfangsrichtung belastet, die sich an den Kommissuren konzentrierter auswirken. Inwieweit sich diese unterschiedliche Belastungen auf die Langzeit-Stabilität auswirken, ist derzeit noch nicht endgültig feststellbar.

Die in der vorliegenden Arbeit aufgezeichneten Bildfolgen wurden nach der zeitlichen Entwicklung der sichtbaren Öffnungsfläche und der daraus abgeleiteten Öffnungs- und Schließzeiten ausgewertet.

In Abb. 18 ist exemplarisch für eine Klappengröße der zeitliche Verlauf der sichtbaren Öffnungsfläche einer *Medtronic*- und einer *Perimount*- Klappe bei unterschiedlichen HMV dargestellt. Der Kurvenverlauf beider Klappentypen lässt eine schnelle Öffnungs-, sowie eine langsame- und eine schnelle Schließphase erkennen.

Die genannten Öffnungs- und Schließphasen entsprechen weitestgehend denen nativer Aortenklappen [60; 90; 91; 92] und auch denen von Bioprothesen in Kreislaufsimulatoren [53; 76].

Die MOA ist bei den Perikardklappen größer als bei den Schweineklappen. Dieses Ergebnis ist auf alle Klappengrößen übertragbar.

Schweineklappen zeigen mit zunehmendem HMV nur eine geringgradige Vergrößerung ihrer Öffnungsfläche, im Gegensatz zu den Perikardklappen.

Die Mittelwerte der mittleren Öffnungsflächen (MOA), ermittelt bei einem HMV von 4,9 l / min, sind in vergleichbarer Größe mit den berechneten effektiven Öffnungsflächen (EOA), beide sind geringer als die sich aus den Messungen mit den Hegar-Stiften ergebenden möglichen maximalen Flächen  $A_{Hegar}$  und den vom Hersteller angegebenen Innenflächen  $A_{TAD}$ . Bei letzteren ist zu vermuten, dass es sich um die Innenfläche des Halterungsringes aus Metall oder Kunststoff handelt, da sie deutlich von den Hegar- Flächen abweicht.

Alle Flächen sind in Tab. 5 für ein HMV von 4,9 l / min zusammengefasst. Die Tab. 6 enthält darüber hinaus Flächenindices, die zur Beurteilung der Wirksamkeit der Klappenöffnung herangezogen werden können. Bei der nachfolgenden Diskussion wird davon ausgegangen, daß die mit der eingesetzten Software ermittelten Flächen nicht durch Wölbungen der Klappentaschen in die schwarz abgesetzte Öffnung verfälscht werden.

Der Index  $EOA / A_{TAD}$  ist identisch mit dem von Yoganathan eingeführten „Performance-Index“  $PI$ . Er betrug für die Bioprothesen der 1. Generation 0,3 – 0,4 und hat für die in dieser Arbeit untersuchten Klappen der neueren Generation höhere Werte, wobei die Unterschiede zwischen Schweine- und Perikardklappen nicht ausgeprägt sind.

Der Index  $EOA / A_{Hegar}$  gibt den Anteil der maximalen Öffnung an, der von der Strömung effektiv genutzt wird und berücksichtigt eine mehr oder weniger ausgeprägte Strömungskonstriktion distal der Klappe. Auch dieser Index lässt keine Differenzierung zwischen den Klappentypen zu, bemerkenswert sind die geringeren Indices für die 25 mm großen Klappen.

Beide Indices werden durch die Geometrie vor und hinter der Klappe beeinflusst, sind jedoch für vergleichende Messungen von verschiedenen Klappentypen unter geometrisch analogen Bedingungen sinnvoll.

Deutlicher wird der Unterschied der Klappentypen im Index  $EOA/MOA$ , zumindest für die kleineren Klappengrößen. Die Perikardklappen bleiben auch bei maximaler Durchströmung domförmig, so dass eine stärkere Konstriktion der Stromlinien hinter der Klappe erfolgt und damit die EOA geringer ist. Die Schweineklappen nutzen die, wenn auch geringere Hegar-Fläche für die Durchströmung wesentlich effektiver aus. Die Relationen  $MOA/A_{Hegar}$  und

$MOA/A_{TAD}$  bedeuten eine größere Flächenwirksamkeit der Durchströmung der Perikardklappen. Ihre Aussagekraft setzt aber ebenfalls voraus, dass die sichtbaren Flächen nicht fehlerhaft bestimmt sind und die Strömung sich distal zur durchströmten Fläche in ihrem Querschnitt nicht ändert.

## 6.6 Öffnungs- und Schließzeiten

Öffnungs- und Schließzeiten sind in der Klinik zunehmend verwendete Größen zur hämodynamischen Charakterisierung von pathologischen Herzklappen. Eine verzögerte Öffnung bedeutet eine längere stenotische Beeinflussung des aortalen Flusses, während eine verlängerte Schließzeit zu einem Rückfluß und damit zu einer Verminderung der Pumpleistung des Herzens führen kann. Allerdings ist ein Vergleich der Zeiten schwierig, da es keinen festgelegten Standard zur Bestimmung dieser Messgrößen gibt. Das betrifft besonders Anfangs- und Endpunkt der Öffnungs- und Schließbewegung. Deshalb ist es auch gebräuchlich, Öffnungs- und Schließgeschwindigkeiten anzugeben und zu vergleichen.

Die natürliche Herzklappe öffnet bis zur maximalen Fläche innerhalb von 20 - 40 ms, abhängig von Herzfrequenz und Schlagvolumen. Sie bleibt dann bei langsamer Abnahme der Öffnungsfläche im geöffneten Zustand. Vom Beginn der schnellen Abnahme der Öffnung bis zum vollständigen Klappenschluß wird die Schließzeit bestimmt. Der Schließvorgang beginnt bereits bei noch bestehendem, aber sich vermindern dem Vorwärtsfluß. Es ist dann zum endgültigen Taschenschluß nur noch ein geringer retrograder Fluß erforderlich. Demzufolge sind exakte Öffnungs- und Schließzeiten biologischer Herzklappen und -prothesen nur aus der direkten Beobachtung der Öffnungsflächen präzise bestimmbar.

Nach ISO 5840 kann das Schließvolumen für künstliche Herzklappen aus der registrierten Flußkurve im negativen Bereich abgelesen werden, was für mechanische Klappenprothesen gerechtfertigt ist, da der Klappenschluß bei ihnen wesentlich durch den Fluß bestimmt ist [85]. Bei Bioprothesen wird das Schließverhalten noch durch andere Faktoren beeinflusst, es ist zu berücksichtigen, daß der Schließvorgang bereits bei bestehendem Vorwärtsfluß beginnt und wegen der elastischen Eigenschaften der Taschen und des Halteapparates nach Klappenschluß noch eine retrograde Bewegung möglich ist. Die nach ISO abgeleiteten Schließzeiten sind deshalb allgemein kürzer als die aus der Sichtbarmachung bestimmten Zeiten.

Grundlage der Bestimmung von Öffnungs- und Schließzeiten in der vorliegenden Arbeit waren die zeitabhängigen, sichtbaren Öffnungsflächen der verschiedenen Klappentypen (Abb. 10). Dabei wurde am Anfang der Systole ein Intervall von 0 bis 90% der MOA als Mass für die Öffnungszeit bestimmt und spätsystolisch ein Intervall von 90% bis 0 für die Schließzeit.

Aus Tab. 7 ist ersichtlich, dass die Öffnungs- und Schließzeiten der Schweineklappen, über alle Größen gemittelt (ÖZ/SZ: 15,4 ms/ 67,5 ms), kürzer sind als die der Perikardklappen (32,4 ms/ 83,4 ms).

Bisherige in- vitro Messungen zum Öffnungs- und Schließverhalten von Herzklappenprothesen beschränken sich überwiegend auf Schließvolumina bzw. deren prozentuale Anteilen am Ejektionsvolumen. Öffnungs- und Schließzeiten wurden nur wenige angegeben.

GAO et al. [86] hat an Perikard- Bioprothesen in Aortenposition mittels Stereometrie der Taschendeformationen Öffnungszeiten zwischen 25 - 45 ms ermittelt. STEENHOVEN [52] hat in vivo an Hunde- Aortenklappen Öffnungszeiten von 30 bis 33 ms gemessen. Die in Tab. 10 aufgeführten Öffnungszeiten entsprechen diesen Werten.

Messungen von Schließzeiten und -volumina mechanischer und biologischer Klappenprothesen mit Modellkreisläufen ergaben analog den in Abb. 21 dargestellten Ergebnissen eine Verringerung dieser Größen mit zunehmendem HMV [ 87; 88; 89; 90].

Die aus den Flußkurven abgeleiteten Schließzeiten lagen für Kippscheibenprothesen zwischen 20 - 30 ms [93], bzw. 27 - 43 ms [91], für Schweineklappen wurden 53 ms gemessen [92].

Deutliche Unterschiede des anteiligen Schließvolumens am Ejektionsvolumen wurden durch WRIGHT et al. [93] zwischen Schweineklappen (2 %) und Perikardklappen (5 - 6 %) in einem Modellkreislauf gemessen. Nach Auswertung der bis 1989 publizierten Daten ergaben sich für Perikardklappen allgemein höhere Schließvolumina im Vergleich zu Schweineklappen (RASHTIAN 1990, [44]).

THUBRIKAR et al. [94] untersuchten das Bewegungsverhalten der Aortenklappen von 4 anästhesierten Hunden. Mit Highspeed- Cineradiografie wurden bei einer Aufnahme Frequenz von 500 Bildern/ Sekunde die Bewegung der Klappentaschen in radialer und zirkumferenter Position analysiert und die Öffnungs- und Schließzeiten bestimmt. Das Bewegungsmuster der Aortenklappe wurde in eine schnelle Bewegung während der initialen Öffnungsphase, eine geringe Bewegung im Bereich der maximalen Ausdehnung, eine langsame Bewegung während der frühen Schließphase und eine schnelle Bewegung während der kompletten Schließphase

unterteilt. Für die erste, schnelle Phase der Klappenöffnung wurden Zeiten im Mittel von  $17,6 \text{ ms} \pm 1,6$ , für die Schließzeit Werte von  $16,5 \text{ ms} \pm 2,3$  ermittelt. Es wurden verschiedene Kräfte für die schnelle Klappenöffnung und den schnellen Klappenschluss verantwortlich gemacht. Auslöser für die Öffnung sind eine Verringerung der Druckdifferenz über den Taschen, eine Reduktion der Taschenspannung, eine Verkürzung der Taschenlängen und eine Bewegung der Kommissuren, aber noch kein transvalvulärer Blutfluss. Der schnelle Klappenschluss wird durch Wirbelbildungen in den „Sinus Valsalva“ und eine Umkehr der Druckdifferenz über den Klappentaschen ausgelöst.

HIGASHIDATE et al. [95] implantierten an den Taschenrändern anästhesierter Hunde Miniaturmagnete, die bei ihrer Bewegung in einer äußeren Leiterschleife ein Signal erzeugten. Sie ermittelten mittlere Öffnungs- und Schließzeiten von  $36,2 \text{ ms} \pm 8,9$  (ÖZ),  $106,7 \text{ ms} \pm 27,9$  (langsamer Klappenschluss) und  $25,4 \text{ ms} \pm 4,3$  (schneller Klappenschluss). Ihre Beobachtungen ergaben, dass die Aortenklappe vor einer Erhöhung des Aortendrucks und Beginn des Aortenflusses initial öffnet. Die maximale Öffnungsfläche wurde vor dem registrierten Spitzenfluss erreicht. Der Schließvorgang wurde auf intrinsische Rückstellkräfte des elastischen Taschengewebes zurückgeführt, der durch Wirbelbildung in den Sinus den Klappenschluss verstärkt wird.

Die in der vorliegenden Arbeit aus dem Zeitverlauf der sichtbaren Öffnungsflächen abgeleiteten Schließzeiten sind höher als die aus dem negativen Teil der Flußkurven ermittelten Werte. Sie sind allerdings in der Größe vergleichbar mit den Zeiten, die mittels TTE- bzw. TEE-Technik an nativen humanen Aortenklappen registriert wurden.

Das Öffnungs- und Schließverhalten von Aortenklappen nach klappenerhaltenden Operationen („*valve sparing procedures*“) wurde von LEYH [96] an 20 Patienten echokardiografisch nachuntersucht. Dabei wurden zwei Operationsmethoden (*David-Technik* (D) vs. *Yacoub-Technik* (Y)) zur Rekonstruktion der Aortenwurzel, bezüglich ihres Einflusses auf das Öffnungs- und Schließverhalten der Aortenklappe miteinander verglichen. Bei den klappenerhaltenden Operationen wird der pathologisch veränderte Anteil der Aorta entfernt und durch ein Konduit aus Dacron, bzw. homologem Material ersetzt.

Die Klappenbewegung konnte auch hier in eine charakteristische, schnelle Öffnungsbewegung, eine langsame, systolische Schließbewegung und eine schnelle Schließbewegung unterteilt werden.

Die Öffnungsgeschwindigkeiten wurden mit 20,9 cm/s (Kontrollgruppe), 27,1 cm/s (Y-Klappen) und 58,3cm/s (D-Klappen) die Schließgeschwindigkeiten mit 21,8cm/s (D-Klappen), 26,3cm/s (Kontrollgruppe) und 32,4cm/s (Y-Klappen) angegeben. Somit öffneten die D-Klappen schneller als die Y-Klappen, schlossen im Gegensatz dazu aber langsamer als die Y-Klappen.

PAULIS et al. [97] untersuchten ebenfalls den Einfluss von klappenerhaltenden Operationen auf das Öffnungs- und Schließverhalten der Aortenklappe. Dabei wurde ein neues Aortenwurzel- Konduit implantiert, das eine bessere, intraoperative Rekonstruktion der Sinus Valsalva ermöglichen soll. Mit Hilfe von transthorakalem und transösophagealem Ultraschall wurden an 14 Patienten mit Aortenwurzelersatz, entweder nach Implantation eines Standardkonduits (n = 7), oder eines neuen Konduitmodells (n = 7) Öffnungs- und Schließzeiten, -geschwindigkeiten, sowie Öffnungsdurchmesser im Bereich des Klappenannulus und des sinutubulären Übergangs bestimmt. Die Öffnungszeiten (schnelle Öffnungsphase) lagen zwischen  $24,1 \pm 8,6$  ms (Kontrollgruppe),  $25 \pm 8,9$  ms (Standardkonduit) und  $31,6 \pm 9,3$  ms (Neues Konduitmodell) die Schließzeiten (schnelle Klappenschließzeit) zwischen  $27,5 \pm 5,2$  ms (Kontrollgruppe),  $28,3 \pm 7,5$  ms (Standardkonduit) und  $31,6 \pm 6$  ms (Neues Konduitmodell).

Einschränkend zu den diskutierten Bewegungscharakteristika an Patienten muß gesagt werden, daß diese Befunde mit einer Bildrate von 25 Bildern/s erhoben wurden und demzufolge das zeitliche Auflösungsvermögen auf 8 - 9 Bilder / Systolendauer begrenzt ist. Es wird jedoch deutlich, daß die Analyse des Bewegungsverhaltens in zunehmendem Maße zur Charakterisierung von Herzklappen und -prothesen herangezogen wird.



**Öffnungs- und Schließzeiten [ms]**

<b>Autor</b>	<b>Methode</b>	<b>Klappentyp</b>	<b>Öffnungszeit</b>	<b>Schließzeit</b>
Steenhoven 1981	Highspeed- Cineradiografie	Hundeaortenklappen	33,3 ± 6,4	
Thubrikar 1993	Highspeed- Cineradiografie	Hundeaortenklappen	17,6 ± 1,6	16,5 ± 2,3
Higashidate 1995	Elektromagnetische Induktion	Hundeaortenklappen	26,2 ± 8,9	106,7 ± 27,9
Paulis 2001	TTE, TEE	Aortenklappen mit verschiedenen Aortenwurzelkonduits	24,1 ± 8,6	27,5 ± 5,2
Dohmen 2002	Hydrodynamische Klappentestung	Schweinepulmonal und - aortenklappen		53,6 ± 1,7 24,3 ± 0,82
Handke 2003	3D-TEE	Aortenklappen (nativ) Aortenklappenstenosen	76 ± 30 130 ± 29	
Aybek 2005	Intraop. TTE/ TEE	Aortenklappen (nach klappenerhaltender OP)	22 ± 6 31 ± 4 46 ± 10	23 ± 10 32 ± 6 47 ± 10
Kuehnel 2005	Highspeed-in-vitro- Analyse	Bioprothesen(Schweine- vs. Pericardklappen)	12,7 ± 0,1 31,2 ± 2,5	63,2 ± 6,3 69,3 ± 20

**Tab. 10** Literaturübersicht über Öffnungs- und Schließzeiten