

Universität zu Lübeck

Sektion Medizin

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

Der Einfluss interner Annuloplastien auf eine insuffiziente
Aortenklappe nach klappenerhaltender Operation in
Remodeling-Technik – eine in-vitro Untersuchung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -



vorgelegt von

Fabio Leal dos Reis

aus Münster

Lübeck

2022

1. Berichterstatter/-in: Priv.-Doz. Dr. med. habil. Doreen
Richardt
2. Berichterstatter/-in: Prof. Dr. med. Matthias Heringlake

Tag der mündlichen Prüfung: 01.02.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 01.02.2022

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Vorwort.....	1
1.2 Charakteristika des menschlichen Herzens	2
1.2.1 Funktion und topographische Anatomie des Herzens	2
1.2.2 Anatomie und Physiologie der Herzklappen	2
1.2.3 Histologie der Herzklappen	4
1.3 Epidemiologie und Pathologien.....	6
1.3.1 Epidemiologie kardialer Erkrankungen.....	6
1.3.2 Ätiologische Grundlagen der Aortenklappeninsuffizienz	6
1.3.3 Das Aortenaneurysma.....	7
1.3.4 Die Aortendissektion	9
1.4 Geschichte der Aortenwurzelchirurgie seit 1950	11
1.5 Geschichte der aortalen Annuloplastie seit 1950	14
1.6 Untersuchungsziel und Forschungsfrage.....	15
2. Material und Methoden	17
2.1 Wissenschaftliche Grundlagen und Untersuchungsvorbereitung.....	17
2.1.1 Einheitensysteme der verwendeten Daten	17
2.1.2 Vorbereitung und Material	17
2.2 Präparation und Operationsverfahren.....	19
2.2.1 Freilegen der Aortenwurzel	19
2.2.2 Klappenerhaltende Aortenwurzelchirurgie in Remodeling-Technik	21
2.2.3 Subvalvuläre Rohrprothese	21
2.3 Dilatation des Aortenannulus und subvalvuläre Annuloplastien	22
2.3.1 Patchdilatation des Aortenannulus	22
2.3.2 Implantation der Annuloplastien	23
2.4 Versuchsaufbau	24
2.5 Versuchsdurchführung.....	28
2.6 Messwerterhebung und Statistik.....	28
3. Ergebnisse	30
3.1 Erhobene Leckage-, Klappenschluss- und Regurgitationsvolumina.....	30
3.2 Transvalvuläre Druckwerte	33
3.3 Effektive Klappenöffnungsfläche.....	35

3.4 Visuelle Koaptation der Aortenklappe	36
4. Diskussion.....	37
5. Zusammenfassung und wissenschaftlicher Ausblick	49
6. Literaturverzeichnis	51
7. Anhang.....	64
7.1 Abkürzungsverzeichnis	64
7.2 Abbildungsverzeichnis	65
7.3 Tabellenverzeichnis	65
7.4 Rohdaten	66
8. Danksagungen.....	72

1. Einleitung

1.1 Vorwort

Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems gehören insbesondere in den westlichen Industriestaaten zu den häufigsten Todesursachen. In der Bundesrepublik Deutschland waren Herz-Kreislaufferkrankungen ursächlich für über 344.000 Sterbefälle im Jahre 2019. Dies entspricht in etwa 37% aller registrierten Sterbefälle [1]. Herz-Kreislaufferkrankungen stellten, wie auch in den Vorjahren, somit die häufigste Todesursache im Jahr 2019 in Deutschland dar. Folglich verwundert es nicht, dass auch operative Maßnahmen im und am Herzen in der Anzahl und Komplexität seit Jahrzehnten zunehmen. Wurden im Jahre 1991 noch etwa 42.200 herzchirurgische Operationen in Deutschland durchgeführt, so waren es im Jahre 2020 bereits über 92.000 [2], [3].

Insbesondere die Anzahl von Herzklappenoperationen ist im Laufe der letzten Jahrzehnte deutlich angestiegen. Während sich 1991 gut 8.200 Patienten einer Herzklappenoperation unterzogen, waren es im Jahr 2020 bereits über 35.000 Patienten, inklusive etwa 17.000 Transkatheterimplantationen. Die Aortenklappe stellte mit über 23.500 Eingriffen in 2020 die am häufigsten operierte Herzklappe dar [2], [3].

Die folgende Untersuchung befasste sich vorrangig mit der Modifikation aortenklappenerhaltender Chirurgie mit Hilfe von implantierten Annuloplastien. Insbesondere das Operationsprozedere nach Sir Magdi Yacoub, auch bekannt als „Remodeling-Technik“, wurde untersucht. Im Jahr 2020 wurden in Deutschland 101 Patienten mit Hilfe der aortenklappenerhaltenden Operation in Remodeling-Technik behandelt [3]. Die Operationstechnik soll dabei die komplexe und vorteilhafte Hämodynamik der eigenen Klappe erhalten. Zudem kann das Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle gesenkt werden, welches durch das thrombogene Potential mechanischer Herzklappen entsteht [4]. Dennoch stellen insbesondere rezidivierende Aortenklappeninsuffizienzen sowie die damit verbundenen Reinterventionsraten nach Operationen in Remodeling-Technik weiterhin bedeutende medizinische Herausforderungen dar [4], [5]. In der vorliegenden Untersuchung wurde der möglicherweise stabilisierende Einfluss einer subvalvulären, internen Annuloplastie auf eine insuffiziente, klappenerhaltend operierte Aortenwurzel untersucht.

1.2 Charakteristika des menschlichen Herzens

1.2.1 Funktion und topographische Anatomie des Herzens

Das Herz erfüllt zentrale Kreislauffunktionen im menschlichen Körper. Neben dem Gehirn zählt das Herz zu den unbedingt lebenswichtigen Organen. Im Mittelpunkt steht dabei die Aufrechterhaltung eines gerichteten, pulsatilen Blutstroms durch den Körper. Das Herz entspricht, innerhalb mechanischer Betrachtung, einer kombinierten Druck- und Saugpumpe. Ohne eine suffiziente Kreislaufdynamik ist der menschliche Organismus nicht lange überlebensfähig. Um einen stabilen Blutkreislauf gewährleisten zu können, ist das Herz auf körpereigene Informationen aus weiteren Organen angewiesen. Das Herz dient dabei als Effektororgan für verschiedenste Hormone. Beispielsweise beeinflussen Katecholamine aus den Nebennierenrinden die kardiale Pumpfrequenz, den Blutdruck sowie die elektrischen Überleitungszeiten. Insbesondere die lebensnotwendige, zelluläre Sauerstoffversorgung des Gewebes ist eng an eine effiziente Herzfunktion geknüpft. Selbst eine kurzzeitige Minderperfusion des Gehirns kann zu spürbaren Funktionsausfällen, wie reversiblen Ohnmachtsanfällen oder neurologischen Defiziten führen.

Das Herz zeichnet sich neben seiner herausragenden Bedeutung für das Überleben durch seinen einzigartigen makroskopischen Aufbau und seine komplexe Physiologie aus. Aufgrund zellulärer Besonderheiten des Myokards ist der Herzmuskel in der Lage, ohne externe Innervation zu kontrahieren [6].

1.2.2 Anatomie und Physiologie der Herzklappen

Die Aortenklappe ist eine von vier Herzklappen des menschlichen Körpers. Die Aortenklappe befindet sich zwischen dem linksventrikulären Ausflusstrakt und der Aorta ascendens (siehe Abbildung 1). Sie schließt zum linken Ventrikel durch den Aortenklappenring ab. Der Aortenklappenring wird auch als Annulus aortae oder Aortenannulus bezeichnet [7]. Der Begriff des Aortenannulus wird dabei häufig synonym verwendet zum Begriff des aorto-ventrikulären Überganges und zeigt fachspezifische Unterschiede in der genauen Lagedefinition [8]. Der Aortenklappenring ist Teil der funktionellen Aortenwurzel. Die Aortenwurzel erstreckt sich von der basalen Insertionsstelle der Aortenklappentaschen bis zum sinutubulären Übergang [7]. Die Aortenklappe besteht zumeist aus drei halbmondförmigen Klappenanteilen, welche sich wie eine Tasche zusammenlegen [9].

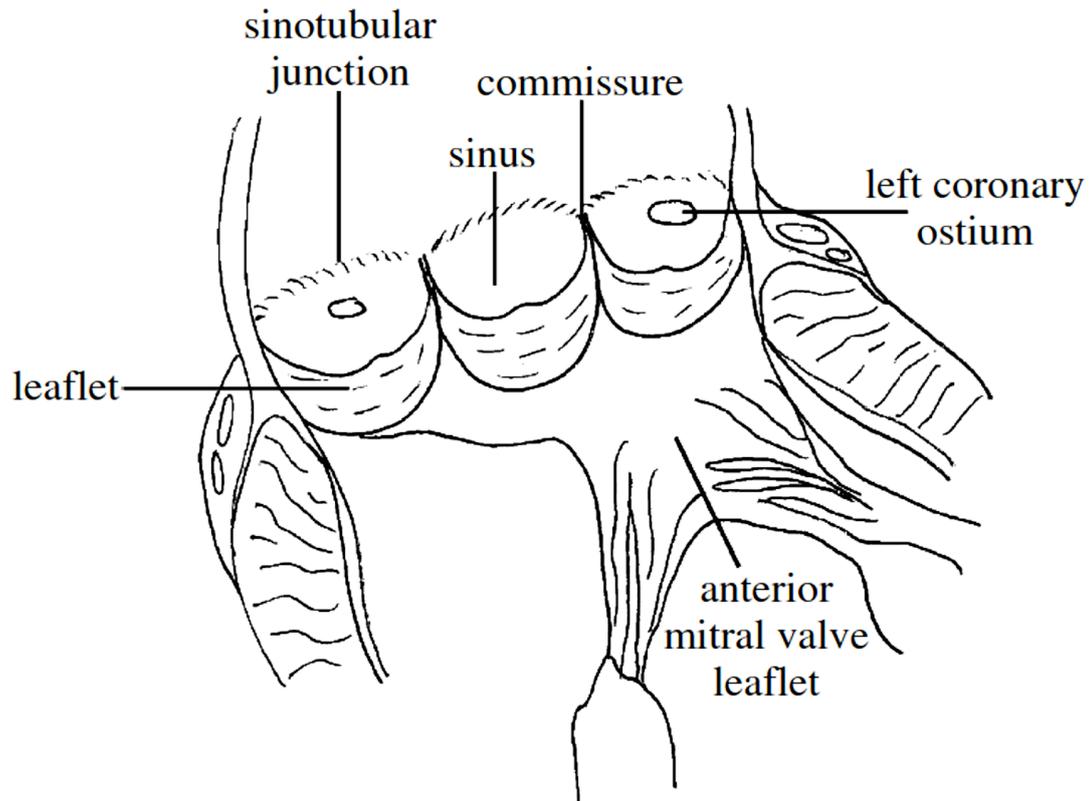


Abb. 1: Schematische Zeichnung der longitudinal eröffneten Aortenwurzel nach Misfeld und Sievers „Heart valve macro- and microstructure“ erschienen in *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, vol. 362, 2007 [10]. Mit freundlicher Genehmigung des The Royal Society (U.K.) Verlages. Die Aortenklappe (Valva aortae) befindet sich am Grund der Aortenwurzel innerhalb des Aortenringes (Annulus aortae) und trennt als Ventilelement den linken Ventrikel von der arteriellen Blutstrombahn. Sie besteht in der Regel aus drei Taschenklappen (Valvulae semilunares sinistra, dextra und posterior). Zudem sind in diesem Bereich an der Gefäßwand die Sinus aortae ausgebildet. Aus den Aortenklappensinus entspringen die Koronararterien. Die rechte Koronararterie entspringt mehrheitlich dem rechten Aortenklappensinus, die linke Koronararterie dem linken Aortenklappensinus.

Die Aortenklappe wird mit der Pulmonalklappe zu den Taschenklappen gezählt, während die Mitralklappen- und Trikuspidalklappen zu den Segelklappen gehören. Die Lagebeziehung der Klappenanteile zu den Koronararterien hat ihre Nomenklatur geprägt. Man unterscheidet eine rechtskoronare, eine linkskoronare sowie eine akoronare (posteriore) Tasche [10], [11]. Die Verbindungsstellen der Taschen werden als Kommissuren bezeichnet. Dort befinden sich dementsprechend die Insertionsstelle und Fixierung der drei Aortenklappentaschen an der aortalen Wand [10], [12]. Die Aortenklappe erstreckt sich mit ihren Sinus valsalvae bis

in den Bereich Aorta ascendens. Die Sinus bilden dabei den Bulbus aortae der Aorta ascendens. In der Regel entspringen aus den Sinus die Koronararterien. Die linke Koronararterie geht dabei vom links-posterioren Sinus ab, die rechte Koronararterie vom anterioren Sinus [13], [14]. Durch die druckabhängige Öffnung der einzelnen Klappen ist das Herz in der Lage den Blutstrom zu richten. Die Aortenklappe verhindert dabei insbesondere einen diastolischen Blutrückfluss aus der Aorta in das linke Herz. Des Weiteren unterstützt sie durch diese Funktion die hämodynamisch bedeutende Windkesselfunktion der elastischen Aorta. Die Windkesselfunktion dient zur Pufferung des pulsatilen Blutstroms. Systolische Blutdruckspitzen können so durch Erweiterung elastischer Fasern der thorakalen Aorta gedämpft werden. Durch die elastische Wirkung kommt es zu einem Zusammenziehen der Gefäßwand innerhalb der diastolischen Herzphase. Konsekutiv wird der zunächst pulsatile Blutstrom zwischenzeitlich in einen kontinuierlicheren Blutstrom überführt [15].

1.2.3 Histologie der Herzklappen

Die Herzklappen werden dem Endokard zugeordnet. Das Endokard kleidet das gesamte Herz von Innen aus. Papillarmuskeln, Sehnenfäden (Chordae tendineae) und andere intrakardiale Strukturen sind von Endothel bedeckt. Es bildet eine direkte Grenzfläche zum zirkulierenden Blutstrom. Histologisch unterteilt sich das Endokard in ein fortlaufendes Endothel sowie eine subendotheliale Schicht [10].

Als Grenzsicht zum Blutstrom erfüllt das Endokard ähnliche Funktionen wie das vaskuläre Endothel. Die glatte Auskleidung und antikoagulatorische Funktion des Endokards vermindern kardiale Thrombenbildung. Das Endokard ist bedeutend an der Entwicklung, Struktur und Funktion der menschlichen Herzklappen beteiligt [16].

Der histologische Aufbau der menschlichen Segel- und Taschenklappen ist einheitlich. Dieser ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt. Mikroskopisch können menschliche Herzklappen in bis zu fünf Schichten unterteilt werden [10]. Im Klappenkern findet sich eine strukturgebende Schicht aus überwiegend kollagenem Bindegewebe. Eine Endothelschicht grenzt die Herzklappe zum intrakardialen Blutstrom ab. Die bindegewebige Schicht gliedert sich grundsätzlich in einen fibrös-derben (Fibrosa) und einen spongiös-lockeren Anteil (Spongiosa). Die Fibrosa ist ein Konglomerat aus straffem Kollagen. Die Spongiosa enthält neben bindegewebigen Anteilen auch immunologisch aktive Zellen [10]. Zudem finden sich Elastin und Glykosaminoglykane in den Herzklappen [17].

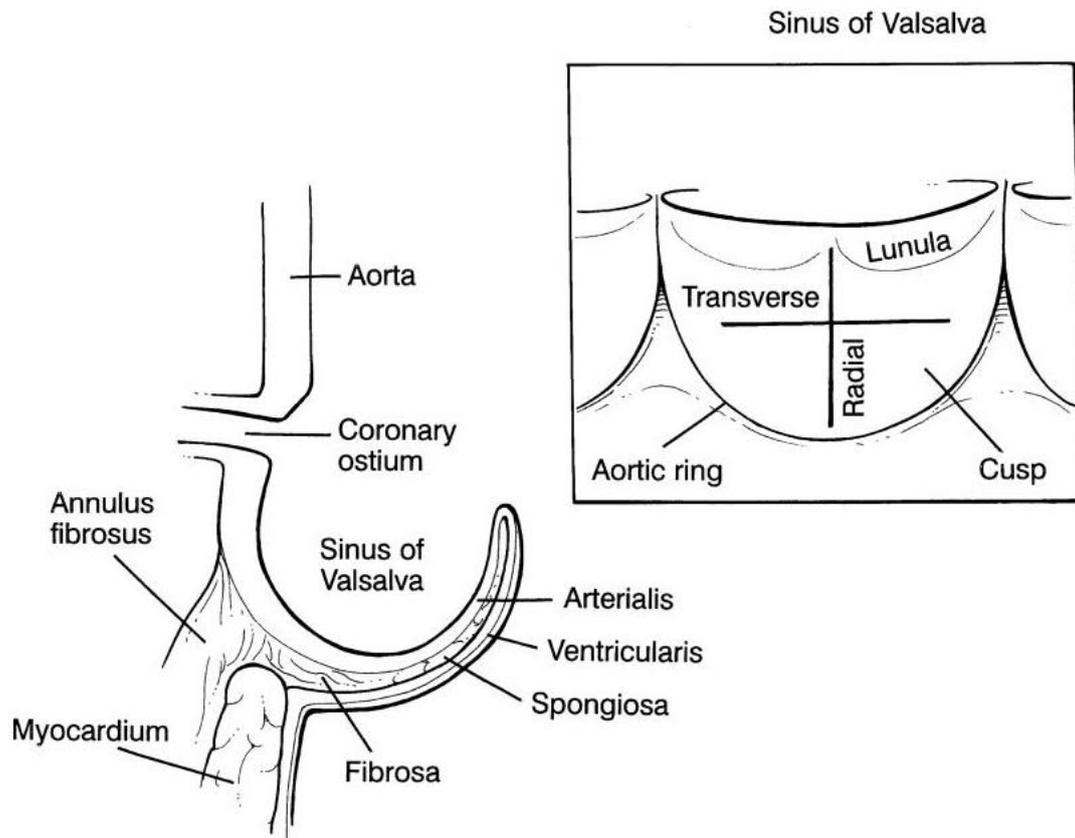


Abb. 2: Histologie einer Aortenklappentasche im Längsschnitt nach T. Mihaljevic et al. aus Cohn et al. „Cardiac Surgery in the Adult“ erschienen in der 4. Auflage im McGraw-Hill Education/Medical Verlag, New York City, USA 2012 [18]. Mit freundlicher Genehmigung des McGraw-Hill Medical Verlages. Längsschnitt durch eine Aortenklappentasche am Klappenansatz des Annulus fibrosus. Mikroskopische Einteilung der Aortenklappe in eine Lamina arterialis, Lamina fibrosa, Lamina spongiosa und Lamina ventricularis.

Weiterführende Untersuchungen des ultrastrukturellen Aufbaus der Aortenklappe durch Misfeld et al. zeigen eine detaillierte Gliederung in bis zu fünf Schichten. Es können die Lamina ventricularis, Lamina radialis, Lamina spongiosa, Lamina fibrosa und Lamina arterialis unterschieden werden [10]. Die Fixierung der Aortenklappe am Herzen erfolgt über den Annulus fibrosus an der Klappenbasis [9], [19]. Im Bindegewebe des Annulus fibrosus verlaufen kleine Blutgefäße [10]. Über eine komplexe Anordnung der kollagenen und elastischen Gewebe im Klappenapparat können Scher- und Zugkräfte der Aortenklappe bestmöglich verteilt werden. Zudem besteht eine Empfindlichkeit für Katecholamine, worüber die Funktion der Klappensegel reguliert werden kann [20], [21].

1.3 Epidemiologie und Pathologien

1.3.1 Epidemiologie kardialer Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen zu den wichtigsten Todesursachen weltweit. Sie verursachen Jahr für Jahr enorme Kosten für die nationalen Gesundheitssysteme. Hochrechnungen der American Heart Association erwarten eine Gesamtprävalenz der kardiovaskulären Erkrankungen von 40,5% in den USA für das Jahr 2030. Gleichzeitig rechnen Heidenreich et al. mit einer Verdreifachung der direkten Kosten durch kardiovaskuläre Erkrankungen in den USA auf etwa 808 Milliarden US-Dollar bis zum Jahr 2030 [22]. In Deutschland waren Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems mit 37% die häufigste nachgewiesene Todesursache im Jahr 2019 [1].

Erkrankungen der Herzklappen gehören zu den häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen des Menschen. Im Jahr 2000 betrug die geschlechts- und altersbereinigte Prävalenz von Herzklappenerkrankungen in den USA etwa 2,5%. Nkomo et al. konnten in ihrer Studie keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz von Herzklappenerkrankungen bei Männern und Frauen zeigen [23]. Es konnte ein Anstieg der Prävalenz mit Zunahme des Lebensalters nachgewiesen werden. Die Prävalenz innerhalb der Gruppe der 18 bis 44-Jährigen betrug 0,7%. Die Gruppe der über 75-Jährigen zeigte eine Prävalenz von bis zu 13,3% [23]. Insbesondere die Zunahme der Prävalenz im höheren Lebensalter gewinnt heutzutage an Bedeutung, da vor allem der medizinische Fortschritt zu einer steigenden Lebenserwartung bei beiden Geschlechtern führt. Die Mitralklappeninsuffizienz hatte mit einer Gesamtprävalenz von 1,7% im Jahr 2000 in den USA die höchste Prävalenz aller Herzklappenerkrankungen. Die Aortenklappeninsuffizienz stellte die zweithäufigste Herzklappenerkrankung im Untersuchungszeitraum dar. Sie zeigte eine errechnete Gesamtprävalenz von 0,5% im Jahr 2000 in den USA [23]. Auch aus gesundheitsökonomischer Sicht sind Herzklappenerkrankungen von Bedeutung. Im Jahr 2013 betrugen die inflationsbereinigten Kosten durch Eingriffe an den Herzklappen in den USA 5,264 Milliarden US-Dollar [24].

1.3.2 Ätiologische Grundlagen der Aortenklappeninsuffizienz

Eine Aortenklappeninsuffizienz (AI) ist charakterisiert durch die unzureichende Schlussfähigkeit der Aortenklappe während der Diastole des Herzzyklus. Dabei kommt es zu einer diastolischen Regurgitation von aortalem Blut in den linken Ventrikel. Dies tritt klinisch häufig durch eine hohe Blutdruckamplitude und ein früh-diastolisches Herzgeräusch beim Auskultieren in Erscheinung. Ferner kann es im Verlauf der Erkrankung

zu einer pulmonalen Hypertension, einem Lungenödem und einer Herzinsuffizienz kommen. Die Aortenklappeninsuffizienz kann in eine akute und eine chronische Form unterteilt werden [25]. Ätiologisch sind insbesondere pathologische Veränderung der Klappenstruktur und -geometrie von Bedeutung. Dabei können nicht nur direkte Schäden der Klappenintegrität eine Insuffizienz begünstigen. Auch pathologische Veränderungen der Aortenwurzel oder des Aortenannulus können zu einem insuffizienten Klappenschluss führen [26]. In den vergangenen Jahren stieg die Inzidenz degenerativer Ursachen der Aortenklappeninsuffizienz. Gleichzeitig war die Inzidenz rheumatischer Ursachen innerhalb dieses Beobachtungszeitraumes rückläufig [27], [28]. Nichtsdestotrotz stellen rheumatische Ursachen der Aortenklappeninsuffizienz insbesondere in Entwicklungsländern weiterhin eine wichtige medizinische Herausforderung dar [29]. Die Aortenklappe kann zudem durch eine bakterielle oder virale Entzündung in ihrer Integrität geschädigt werden. In diesen Fällen ist eine Rekonstruktion und der Erhalt der Aortenklappe meist nicht möglich und es muss ein Klappenersatz durchgeführt werden. Eine pathologische Dilatation der formgebenden Aortenwurzel ist meist durch eine strukturelle Schädigung des Bindegewebes oder arteriosklerotische Degeneration bedingt. Insbesondere hereditäre Bindegewebserkrankungen, wie das Ehlers-Danlos-Syndrom oder das Marfan-Syndrom, spielen dabei eine wichtige Rolle [30]. Zudem können kongenitale anatomische Veränderungen, wie eine bicuspidale Aortenklappe zu einer chronischen Aortenklappeninsuffizienz führen [31]. Wichtige Ursachen einer akuten Aortenklappeninsuffizienz sind das thorakale Aortenaneurysma sowie die Aortendissektion des Typs A [30]. Aufgrund der hohen Mortalität und herausragenden chirurgischen Relevanz dieser beiden Erkrankungen, werden sie in einem folgenden Abschnitt detaillierter vorgestellt. Seltener kann auch ein Thoraxtrauma Ursache einer akuten Aortenklappeninsuffizienz sein [32]. Zudem bergen iatrogene Eingriffe am und im Herzen das Risiko einer aortoavalvulären Verletzung [33].

1.3.3 Das Aortenaneurysma

Ein Aneurysma der Aorta ascendens oder der Aortenwurzel kann zu einer Aortenklappeninsuffizienz führen. Das Aortenaneurysma ist unter anderem definiert durch eine pathologische Erweiterung des Aortendurchmessers. Es sind alle aortalen Wandschichten gleichermaßen betroffen. Die veränderte Klappengeometrie aufgrund einer möglichen Mitbeteiligung und dadurch entstehenden Dilatation des Klappenringes beeinflusst dabei die Schließdichte der Aortenklappe. Es folgt eine eingeschränkte

Ventilfunktion mit Regurgitation von Blutvolumen in den linken Ventrikel während der Diastole. Vornehmlich das Aneurysma der Aorta ascendens kann durch seine anatomische Nähe zum Klappenapparat zu einer hämodynamischen Insuffizienz der Aortenklappe führen.

Die strukturelle Erweiterung der Aorta kann klinisch beispielsweise durch diffuse Schmerzen im Brustbereich oder Luftnot in Erscheinung treten. Häufig finden sich jedoch keine oder erst spät Symptome. Die Aortenruptur stellt eine gefürchtete Komplikation eines Aortenaneurysmas dar und geht mit einer sehr hohen Letalität einher [34]. Die häufigste Lokalisation für Aortenaneurysmen stellt die infrarenale Bauchaorta (BAA) dar. Die Inzidenz für thorakale Aortenaneurysmen (TAA) beträgt in der gesunden Population zwischen 5 und 10 Fälle pro 100.000 Personen-Jahre [35], [36]. Die Aorta ascendens und die Aortenwurzel sind in der Gruppe der thorakalen Aneurysmen 60% am häufigsten von einer aneurysmatischen Erweiterung betroffen [37].

Ätiologisch kann in rund 80% der Aortenaneurysmen eine degenerative Schädigung der formgebenden Strukturen der Aortenwand nachgewiesen werden [38]. Diese Gefäßwandschädigung ist für viele sogenannte Zivilisationserkrankungen beschrieben. Besondere Bedeutung haben dabei die arterielle Hypertonie sowie die Arteriosklerose. Die arteriosklerotische Degeneration des Aortengewebes findet sich überwiegend im Bereich der Aorta descendens und der Bauchaorta. Für Aneurysmen der Aorta ascendens und der Aortenwurzel stellen die arterielle Hypertonie und die zystische Medianekrose der Aorta bedeutende Risikofaktoren dar [39]–[41]. Die zystische Medianekrose führt zu einer vorzeitigen Degeneration elastischer Fasern und einer Abnahme an glatten Muskelzellen in der aortalen Tunica media [42]. Diese strukturellen Schädigungen der Gefäßwand begünstigen die Entstehung von Aneurysmen. Die zystische Medianekrose (CMN) ist assoziiert mit Bindegewebserkrankungen, beispielsweise dem Marfan-Syndrom [40].

Therapeutisch steht das Ausschalten von Risikofaktoren einer potentiell letalen Aortenruptur im Fokus. Insbesondere ist auf eine strenge Einstellung des Blutdrucks zu achten. Bei Patienten mit einer Bindegewebserkrankung ist aufgrund des erhöhten Risikos für Komplikationen mit einer frühzeitigen Therapie zu beginnen. Dringende Operationsindikationen gelten ab einem Durchmesser der Aorta ascendens über 5,5 cm ohne begleitende Elastopathien. Bei Patienten mit Marfan-Syndrom ist eine Operationsindikation bereits ab einem Aortendurchmesser über 5,0 cm gegeben. Weiterhin stellt ein Wachstum des Aortendurchmessers von mehr als 1,0 cm pro Jahr eine Operationsindikation dar [32]. Je nach anatomischer Konstellation kann der Ersatz der betroffenen Aorta durch eine

Gefäßprothese oder ein kunstklappenführender Composite-Graft erwogen werden [43]. Die aortenklappenerhaltende Chirurgie in Remodeling-Technik nach Yacoub oder in Reimplantationstechnik nach David sind mögliche chirurgische Therapieverfahren bei Beteiligung der Aortenwurzel [5], [44].

1.3.4 Die Aortendissektion

Auch eine Aortendissektion (AD) kann zur Ausbildung einer Aortenklappeninsuffizienz führen. Besonders klappennahe Aortendissektionen des Typs A nach Stanford können zu einer Beteiligung der Aortenklappe führen und eine Insuffizienz bedingen.

Im Gegensatz zum Aortenaneurysma kommt es bei der Dissektion zu einem Einriss der Gefäßintima und Einblutung in die Tunica media. Der erste Einriss in die Gefäßintima wird als „Entry“ bezeichnet. In Folge des Einrisses entstehen zwei Gefäßlumina. Das vorbestehende „echte“ Lumen sowie das pathologisch entstandene „falsche“ Lumen. Beide Lumina werden getrennt durch eine sogenannte Dissektionsmembran. Kommt es zu einer Erweiterung aller aortalen Wandschichten spricht man hingegen von einem Aneurysma verum [45]. Die Dissektion kann progredient verlaufen, wenn es durch die mediale Einblutung zu einer Ausdehnung des „falschen“ Lumens kommt. Auch kann es durch einen erneuten Intimaeinriss zu einer weiteren Verbindung zum „echten“ Lumen kommen. Dies wird als „Reentry“ bezeichnet. Des Weiteren kann ein intramurales Hämatom (IMH) der Aorta zur Entstehung einer Aortendissektion führen. Meist stellen hierbei Versorgungsgefäße der Aorta, sogenannte Vasa vasorum, die Blutungsquelle dar. Bei dieser Form entsteht primär ein Hämatom in der Tunica media der Aorta. Sekundär kann dies zu einem Einriss der Intima führen (Entry). Auch ein penetrierendes aortales Ulcus (PAU) kann zu einer Dissektion oder Ruptur der Aorta führen. Die Aortendissektion, das intramurale Hämatom und das penetrierende aortale Ulcus werden als akute Aortensyndrome bezeichnet und bedürfen üblicherweise einer notfallmäßigen Versorgung.

Abhängig von der Lokalisation kann die Aortendissektion nach Stanford (A, B) oder nach DeBakey (I-III) eingeteilt werden [46], [47]. Eine Aortendissektion des Typs A nach Stanford weist immer eine Beteiligung der Aorta ascendens auf. Das Dissektions-Entry des Typs A befindet sich innerhalb des ascendierenden Aortensegments oder des Aortenbogens. Eine Aortendissektion des Typs B nach Stanford zeigt ein Dissektions-Entry distal des Abgangs der linken Arteria subclavia innerhalb der Aorta descendens [48]. Eine retrograde Beteiligung des Aortenbogens ist möglich und wird als Retro-A-Dissektion bezeichnet [49]. Die Klassifikation nach Stanford ist in Abbildung 3 dargestellt.

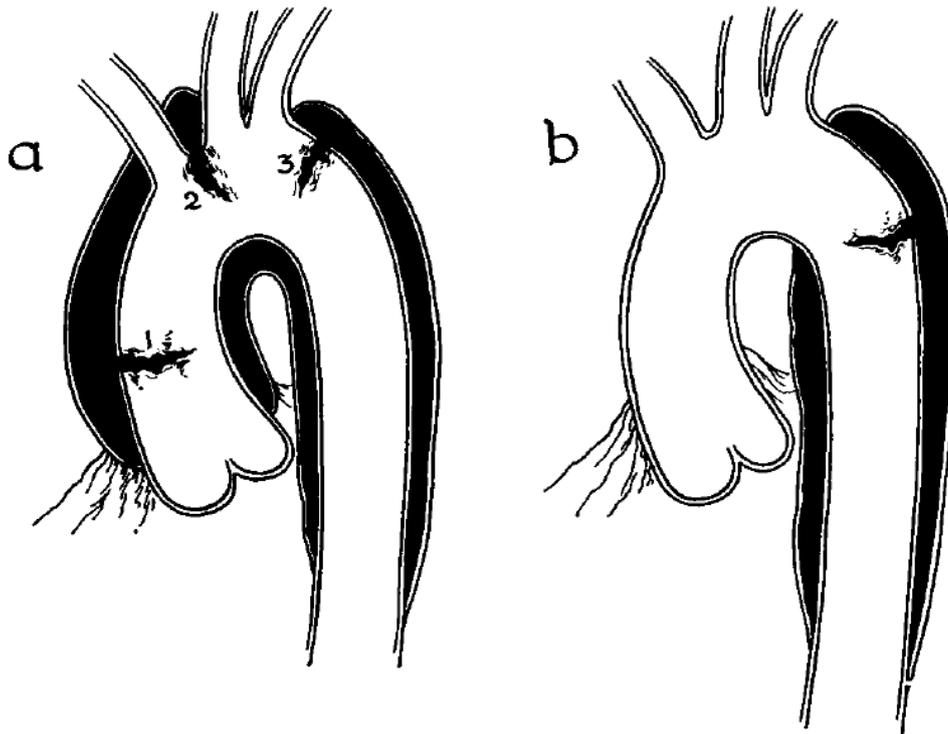


Abb. 3: Stanford-Klassifikation der Aortendissektion nach P. O. Daily et al. “Management of Acute Aortic Dissections,” erschienen in The Annals of Thoracic Surgery, vol. 10, 1970 [46]. Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlages. Die Aortendissektion entsteht durch einen Einriss der Intima mit Einblutung in die Tunica media. Eine Aortendissektion des Typs A zeigt dabei immer eine Beteiligung der Aorta ascendens (a), wobei sich der initiale Intimaeinriss an unterschiedlichen Lokalisationen befinden kann (1, 2 = Typ A Dissektion, 3 = Retro-A-Dissektion). Eine Aortendissektion des Typs B zeigt ausschließlich eine Beteiligung der Aorta descendens (b).

Die Aortendissektion stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung dar. Die Mortalität ist direkt abhängig von der Lokalisation der Aortendissektion, der Ausprägung einer Gefäßruptur sowie der Therapieform. Hagan et al. konnten im Jahr 2000 eine krankenhaus-assoziierte Gesamtmortalität für alle Verlaufsformen der Aortendissektion von rund 27% nachweisen [50]. Die Inzidenz für thorakale Aortendissektionen beträgt zwischen 2,9 und 4 Fälle pro 100.000 Personen-Jahre [51], [52]. Betroffen sind dabei besonders Patienten mit mehr als 50 Lebensjahren. Der Häufigkeitsgipfel des Alters bei Patienten mit Marfan-Syndrom liegt bei etwa 30 Lebensjahren [45]. Für die Aortendissektion finden sich dieselben ätiologischen Risikofaktoren wie für das thorakale Aortenaneurysma. Insbesondere die arterielle Hypertonie, die Arteriosklerose, hereditäre Bindegewebserkrankungen und eine bicuspide Aortenklappe begünstigen das Auftreten von Aortendissektionen [51], [53], [54]. Eine

arterielle Hypertension kann als gemeinsamer Risikofaktor bei 72% bis 78% der Patienten mit einer Aortendissektion nachgewiesen werden [50], [55]. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei Patienten mit thorakaler Aortendissektion ist in den vergangenen Jahrzehnten stetig gestiegen [56]. Einige Single-Center-Studien konnten eine verringerte Inzidenz und Komplikationsrate der Aortendissektion bei Patienten mit Diabetes Mellitus nachweisen [57], [58]. Weitergehende Untersuchungen in Asien weisen zudem auf eine niedrigere Prävalenz und Inzidenzrate von Aortenaneurysmen bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 hin [59]. Die Kausalität konnte bisweilen nicht abschließend geklärt werden [57]–[59]. Klinisch tritt die akute Aortendissektion meist durch akute Brustschmerzen in Erscheinung. So konnten bei 72,7% bis 74% der Patienten starke Brustschmerzen als Erstsymptom einer Aortendissektion nachgewiesen werden [50], [55]. Hagan et al. konnten zudem bei 31,6% der Patienten mit Aortendissektion eine Aortenklappeninsuffizienz nachweisen [50]. Die Aortendissektion stellt eine wichtige lebensbedrohliche Differenzialdiagnose zum akuten Koronarsyndrom dar [60], [61]. Eine schnelle und gründliche Diagnostik ist bei Vorliegen einer Aortendissektion unentbehrlich, da Komplikationen die Mortalität der Aortendissektion enorm erhöhen. Insbesondere eine Herzbeutelamponade (Perikarderguss) und ein akutes Nierenversagen führen zu einem schlechteren operativen Outcome [62]. Eine frühzeitige Operation ist oftmals lebensrettend, da eine unbehandelte Aortendissektion des Typs A eine Mortalität von bis zu 1% pro Stunde aufweist [49]. Therapeutisch steht, neben der Senkung des arteriellen Blutdrucks oder der hämodynamischen Stabilisierung des Patienten, die notfallmäßige operative Versorgung im Vordergrund [63]. Dabei wird das betroffene Aortensegment durch eine Kunststoffprothese ersetzt [43]. Bei Beteiligung der Aortenwurzel kommen zunehmend aortenklappenerhaltende Verfahren zum Einsatz [64].

1.4 Geschichte der Aortenwurzelchirurgie seit 1950

Mit der Möglichkeit des kardiopulmonalen Blutstrombypasses zu Beginn der 1950er Jahre entwickelten sich erste, moderne Verfahren zur Therapie von Aneurysmen der Aorta ascendens [65]. Von besonderer Bedeutung in der Aortenwurzelchirurgie, ist die Erhaltung der Koronarostien beziehungsweise die Reimplantation der Koronararterien. Die operative Therapie aortaler Aneurysmen gestaltet sich zunehmend komplexer, je weiter proximal diese durchgeführt wird. So verwundert es nicht, dass die Geschichte der Aortenwurzelchirurgie mit dieser medizinischen Herausforderung eng verbunden ist [66]. Bereits 1955 beschrieben Michael E. DeBakey und Denton A. Cooley in den USA die Exzision eines aneurysmatischen Aortenbogens unter Verwendung eines homologen Transplantates [67]. Nur ein Jahr darauf veröffentlichte Cooley einen Fallbericht über den

prothetischen Ersatz der gesamten Aorta ascendens unter Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine [68]. Im Jahr 1964 beschrieb Myron Wheat den simultanen Ersatz der gesamten Aorta ascendens und der insuffizienten Aortenklappe eines Patienten. Dafür verwendete Wheat ein aus Polytetrafluorethylen (PTFE; Teflon™) gewebtes Gefäßtransplantat und eine mechanische Kugelprothese von Starr-Edwards [69]. Vier Jahre später veröffentlichten Bentall und De Bono ein chirurgisches Verfahren zum zeitgleichen Ersatz von Aorta ascendens und Aortenklappe bei vorliegendem Aortenwurzelaneurysma. Dafür kombinierten sie eine PTFE-Gefäßprothese direkt mit dem Ring einer mechanischen Starr-Edwards-Herzklappe. Die Koronararterien wurden anschließend in Seit-zu-Seit-Technik an die Gefäßprothese angeschlossen [70]. Der Einsatz eines klappenführenden Kunststofftransplantates in Form einer sogenannten „Composite Valve-Graft Prothese“ findet bis heute Verwendung [71]. In den 1970er Jahren entwickelte sich der Ersatz mit der kombinierten Gefäß-Klappen-Prothese nach dem Vorbild von Bentall et al. zu einem Standardtherapieverfahren bei Aneurysmen der Aorta ascendens. In dieser Zeit sind erste Fallberichte über Komplikationen beim Reimplantieren der Koronararterien in die Prothese beschrieben worden [72]. Insbesondere erwies sich die Distanzüberbrückung der Koronararterien zur Prothese in einigen Patientenfällen als Herausforderung. Vor diesem Hintergrund wurden diverse Interponate zwischen Gefäßprothese und Koronararterien auf ihre Eigenschaften untersucht. Vorzugsweise Dacron-Prothesen und homolog-venöse Bypässe fanden dabei Verwendung [71], [73]. Das Operationsverfahren nach Bentall wurde in den nachfolgenden Jahrzehnten kontinuierlich modifiziert [74]. Im Jahr 1991 beschrieb Nicholas T. Kouchoukos die Vereinfachung der koronaren Reimplantation durch Belassen eines kleinen Aortenwandfragments [75]. Die Geschichte der klappenerhaltenden Chirurgie der Aortenwurzel ist durch zwei nahezu parallel entstandene Verfahren gekennzeichnet. Im Fokus beider Verfahren steht die Erhaltung der patienteneigenen Aortenklappe und der prothetische Ersatz der erkrankten Aorta ascendens. Zum einen findet sich die Operation in Remodeling-Technik nach Sir Magdi Yacoub. Zum anderen die Operation in Reimplantations-Technik nach Tirone David [76]. Sir Yacoub verwendete erstmalig im Jahr 1978 eine veränderte Form der Aortenwurzelooperation. Das operative Verfahren nach Yacoub zeichnet sich durch den Ersatz der aortalen Sinus und der erkrankten Aorta mit Hilfe einer zugeschnittenen Dacron-Prothese aus [77]. Man spricht von einem Remodeling der Aortenwurzel. So kann die patienteneigene Aortenklappe erhalten und der suffiziente Klappenschluss wiederhergestellt werden. Die Operation in Remodeling-Technik ist schematisch in Abbildung 4 dargestellt.

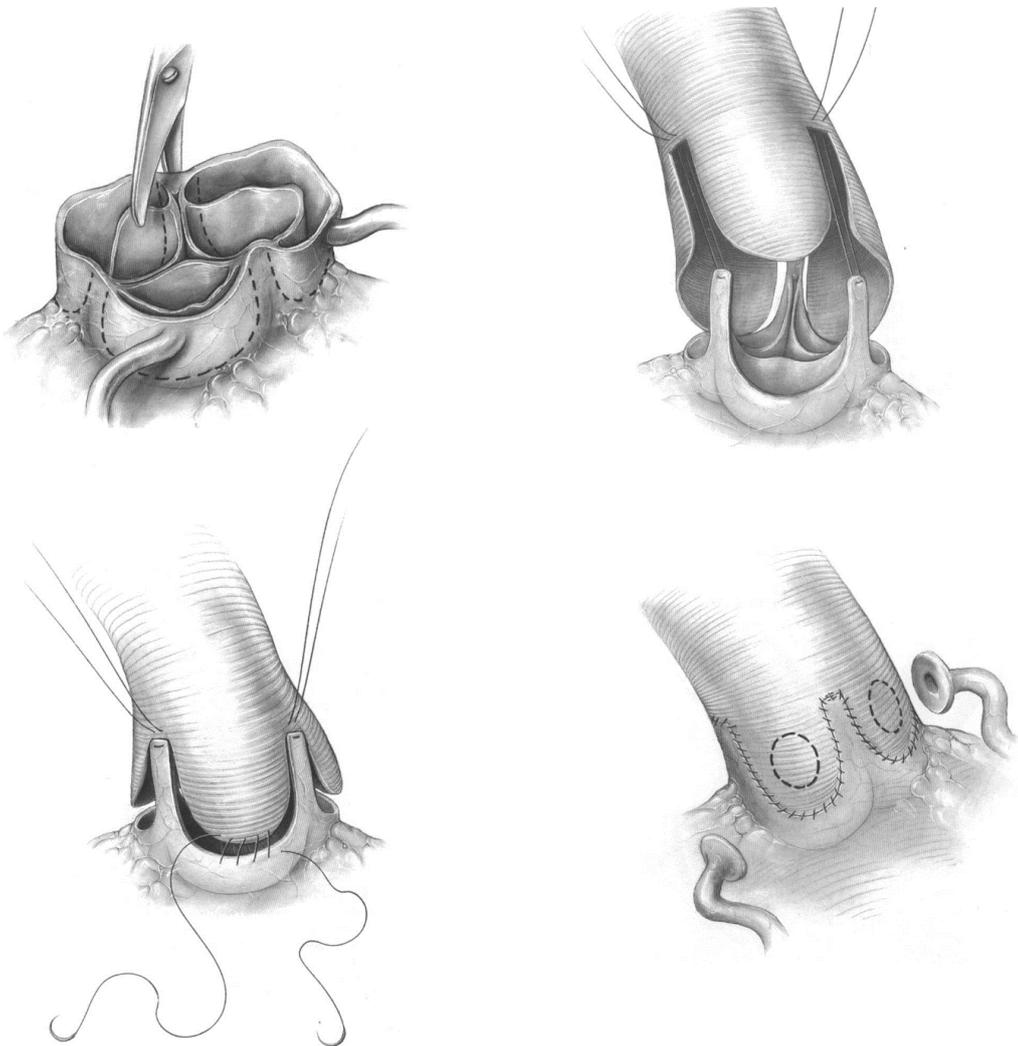


Abb. 4: Darstellung der Remodeling-Technik nach Yacoub “Valve-Conserving Operation for Aortic Root Aneurysm or Dissection,” erschienen in *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Vol. 1, 1996 [77]. Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlages. Nach Absetzen der suprakommissuralen Aorta folgt die Entfernung der aortalen Sinus. Anschließend wird die zugeschnittene Dacron-Prothese am jeweiligen Apex der Kommissuren befestigt. Nachfolgend wird die Prothese mittels fortlaufender Naht am aortalen Annulus und den Kommissuren angenäht. Abschließend erfolgt die Reimplantation der Koronarostien sowie das Annähen der Prothese an die Aorta ascendens.

David veröffentlichte im Jahr 1996 erste Ergebnisse seines Teams mit einer neuen Methode der klappenerhaltenden Aortenwurzelchirurgie. Das später als Reimplantations-Technik bezeichnete Operationsverfahren wurde von David seit 1987 verwendet [78]. Im Gegensatz

zur Remodeling-Technik wird bei der Reimplantations-Technik die Prothese vollständig zirkulär bis zum Aortenannulus geführt und vernäht. Seit der Veröffentlichung beider Operationsverfahren werden diese in Studien untersucht und ihre medizinischen Langzeitresultate verglichen [5], [79]. Beide Verfahren wurden seither modifiziert, in der Hoffnung den postoperativen Verlauf weiter zu optimieren [80].

1.5 Geschichte der aortalen Annuloplastie seit 1950

Die Entwicklung der aortalen Annuloplastie verlief in den vergangenen Dekaden synchron zur Geschichte der Aortenwurzelchirurgie. Auch die aortale Annuloplastie hat die Reduktion einer Aortenklappeninsuffizienz durch Verbesserung der Klappenkoaptation zum Ziel. Dabei erfolgt die Implantation eines entsprechenden Annuloplastieringes oder anderen Materials zur Durchmesserreduktion des klappentragenden Bindegewebsapparates. Folglich kann die aortale Annuloplastie auch als spezielle Form der Aortenwurzelchirurgie verstanden werden. Zudem zeigte sich auch innerhalb der Entwicklung der aortalen Annuloplastie eine enge Verknüpfung zu den zunehmenden Möglichkeiten im Rahmen des aortalen Blutstrombypasses. Im historischen Verlauf wurden diverse Annuloplastieverfahren mit unterschiedlichsten Materialien durchgeführt. Im Jahre 1958 veröffentlichten Taylor et al. erstmalig ihre Daten zur sogenannten „Circumclusion“ der Aortenwurzel [81]. Diese Methode zählt zu den nahtbasierten Annuloplastien. Nahtbasierte Annuloplastien zeichnen sich durch eine Reduktion des Aortenannulus mittels einer meist externen, straffenden Naht am basalen Aortenring aus. Darauffolgend veröffentlichten Cabrol et al. ihr Verfahren einer subkommissuralen Faltennaht der Aortenwurzel im Jahre 1966, wobei die Nahtannuloplastien oft asymmetrisch und nicht zirkulär und mit dem Risiko des Ausreißen von Nähten aus dem Muskelgewebe vergesellschaftet waren [82]. Mit zunehmender Popularität der Remodeling- beziehungsweise Reimplantationstechnik Anfang der 1990er Jahre kamen immer mehr Annuloplastieringe zum Einsatz. Entsprechend der nahtbasierten Techniken sollen die Ringprothesen den Durchmesser des Aortenannulus verringern. Bis zum heutigen Tage wurden zahlreiche Ringprothesen untersucht. Unterschiede finden sich dabei vornehmlich in der Implantationsmethode und Lokalisierung der Annuloplastieringe (extern vs. intern) als auch im verwendeten Prothesenmaterial [83]. Eine Standardisierung erfolgte dabei jedoch nicht, so dass bis zum heutigen Tage eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Annuloplastietechniken erschwert ist.

Seit den frühen 2000er Jahren steht die Frage nach möglichen stabilitätsverbessernden Effekten von aortalen Annuloplastierungen auf Operationen in Remodeling- beziehungsweise Reimplantationstechnik im Fokus mehrerer Untersuchungen [84]–[88].

1.6 Untersuchungsziel und Forschungsfrage

Obgleich die Historie der klappenerhaltenden Aortenwurzelchirurgie bis zum heutigen Tage große medizinische Fortschritte verzeichnen kann, so treten doch weiterhin komplexe Problemstellungen und Risiken, wie für die auch nach Jahren rekurrende Aortenklappeninsuffizienz, auf. In der Literatur wird diesbezüglich häufig vom übergeordneten Ziel des „event-free survival“, also des postoperativen Langzeitüberlebens ohne Auftreten assoziierter Ereignisse, gesprochen [44]. Besonderes Augenmerk liegt entsprechend des Operationsprozederes auf der dauerhaft suffizienten Schlussfähigkeit der verbliebenen, patienteneigenen Aortenklappe. Eine vergleichende Langzeitstudie aus dem Jahr 2006 beschrieb ein niedrigeres Risiko der Entwicklung einer postoperativen Aortenklappeninsuffizienz bei Operationen nach Reimplantations-Technik [5]. Weitere nachfolgende Untersuchungen belegten eine höhere Re-Operationsrate nach klappenerhaltenden Operationen in Remodeling-Technik im Vergleich zur Reimplantations-Technik [44]. Im Jahr 2013 beschrieb Emmanuel Lansac die zusätzliche Verwendung einer externen, expandierbaren Ring-Annuloplastie zur Stabilisierung der klappenerhaltenden Operation [80]. Im Rahmen der Langzeit-Follow-Up-Studie CAVIAAR (Akronym für: “Conservative Aortic Valve Surgery for Aortic Insufficiency and Aneurysms of the Aortic Root”) zeigen sich erste, vielversprechende Ergebnisse [89]. Während Untersuchungen zum Anbringen einer externen Annuloplastie in der Literatur derweil zunehmend häufig zu finden sind, gibt es jedoch kaum Untersuchungen zum Einfluss einer internen Annuloplastie auf eine klappenerhaltende Aortenwurzeloperation. Gleichwohl sind bereits durch unsere Arbeitsgruppe interne Aortenklappenringe entwickelt und modifiziert worden [90]. Insbesondere die Effekte einer internen Annuloplastie auf die Schließqualität einer insuffizienten Aortenklappe nach Operation in Remodeling-Technik sind, bei aktuellem Kenntnisstand, unzureichend untersucht. Das Untersuchungsziel der vorliegenden Arbeit ist eine in-vitro Analyse der Wirkung einer internen, subvalvulären Ring-Annuloplastie auf eine insuffiziente, porcine Aortenklappe nach Operation in Remodeling-Technik. Der Untersuchungsfokus liegt diesbezüglich auf den Schlusseigenschaften der operierten Aortenklappe, vor und nach Durchführung der Annuloplastie. Ferner sollen die Effekte auf die Schließqualität durch zwei Annuloplastien unterschiedlichen Materials miteinander verglichen werden. Als Forschungsfragen lassen sich konstatieren: Wie beeinflusst eine interne, subvalvuläre Annuloplastie die Hämodynamik einer insuffizienten Aortenklappe nach Durchführung einer Operation in Remodeling-Technik?

Finden sich materialspezifische Unterschiede in der hämodynamischen Wirkung der Annuloplastien auf die operierte Aortenklappe?

2. Material und Methoden

2.1 Wissenschaftliche Grundlagen und Untersuchungsvorbereitung

2.1.1 Einheitensysteme der verwendeten Daten

Alle beschriebenen, einbezogenen und gemessenen wissenschaftlichen Daten verwenden das metrische Einheitensystem. Temperaturen werden in Grad Celsius angegeben. Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den erhobenen Messwerten zu schaffen, werden alle erhobenen Messvolumina in Millilitern (ml) beschrieben. Gewichtsangaben sind kontextkonform in Gramm (g) oder Kilogramm (kg) angeführt. Verwendete Längenangaben finden sich in Millimetern (mm). Frequenzen werden in Hertz (Hz) angegeben. Ermittelte Druckwerte und daraus abgeleitete Parameter sind in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg; Torr) notiert. Die Einheit Millimeter Quecksilbersäule findet in der medizinischen Literatur und Praxis regelhaft Verwendung. Ein Millimeter Quecksilbersäule entspricht 133,322 Pascal (Pa). Durch die Angabe der Messwerte in mmHg kann innerhalb eines medizinischen Rahmens eine bessere Vergleichbarkeit geschaffen werden.

2.1.2 Vorbereitung und Material

Verwendet wurden zehn Schweineherzen von einem lokalen Schlachthof aus Schleswig-Holstein. Bei den Tieren handelte es sich um mature Hausschweine (*Sus scrofa domestica*) mit einem Gewicht von etwa 120 kg. Alle Tiere waren vor Schlachtung gesund und zeigten keine Anzeichen kardialer oder sonstiger Erkrankungen. Die vergleichbar großen und für die Annuloplastieringe passenden Herzen wurden kurz nach der Schlachtung der Tiere in der Gemeinde Todesfelde, Kreis Segeberg, abgeholt und umgehend in das herzchirurgische Labor des Universitätsklinikums Lübeck transportiert. Um biozelluläre Schäden der Herzklappen und des Myokardes durch lange Wärmeeinwirkung zu vermeiden, wurden die Herzen bei -18 Grad Celsius eingefroren. Ein schonendes Auftauen der Herzen fand ausschließlich unmittelbar vor den beschriebenen Untersuchungen statt. Keines der verwendeten Herzen zeigte makroskopisch-anatomische Fehlbildungen oder andere pathologische Veränderungen.

Für die chirurgische Durchführung der aortenklappenerhaltenden Operation in Remodeling-Technik wurde humanmedizin-typisches Operationsbesteck verwendet. Als Gefäßprothesen fanden Dacronprothesen (Hemashield Platinum Vascular Grafts®, Maquet GmbH, Rastatt, Deutschland) Verwendung. Die Prothesen besaßen einen Außendurchmesser von 19 mm. Das Anbringen des Prothesenmaterials erfolgte mittels monofiler 4-0 Prolenefäden®

(Ethicon GmbH, Norderstedt, Deutschland).

Zur Durchführung der subvalvulären Annuloplastie wurden zwei Annuloplastieringe mit jeweils einem Außendurchmesser von 19 mm und einer Höhe von 3 mm eingesetzt. Einerseits wurde ein starrer Annuloplastiering aus einem mit Dacron umwebten Titankern in medizinischer Qualität verwendet (AS; siehe Abbildung 5; Patent DE No. 102011107551, Patentinhaber Prof. Dr. med. habil. Hans-Hinrich Sievers). Dieser zeichnet sich durch eine Einzelzackenbildung des Drahtgerüsts aus, welche der Schonung der kardialen Reizleitungsstrukturen und der korrekten Positionierung dient. Zur einfacheren Platzierung der chirurgischen Einnahm befinden sich zudem breite Spalten im Titangerüst.



Abb. 5: Starrer Annuloplastiering aus Metall mit Dacronummantelung (AS)

Foto: Arbeitsgruppe PD Dr. med. habil. D. Richardt

Andererseits kam ein Annuloplastiering aus 0,5 mm dünnem Polyurethan (APU; siehe Abbildung 6) zum Einsatz, welcher sich durch eine hohe Flexibilität auszeichnet.

Für das Anbringen der internen Annuloplastien fanden 2-0 Seracor® Fäden (Serag Wiessner, Naila, Deutschland) Verwendung.

In regelmäßigen Zeitabständen (15 Minuten) wurde das Herz in 0,9-prozentiger Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) feuchtgehalten, um Rigiditätseffekte durch Trockenheit zu minimieren.



Abb. 6: Flexibler Annuloplastierung aus Polyurethan (APU)

Foto: Arbeitsgruppe PD Dr. med. habil. D. Richardt

2.2 Präparation und Operationsverfahren

2.2.1 Freilegen der Aortenwurzel

Zu Beginn eines Versuches wurden die gefrorenen Herzen langsam aufgetaut und das perikardiale Fett und das bindegewebige Perikard des Schweineherzens wurden vollständig mit einem Skalpell entfernt.

Daraufhin wurde begonnen die porcine Aortenwurzel frei zu präparieren indem zunächst die Aorta vom Truncus pulmonalis getrennt wurde. Etwa 10 x 10 mm breite, seitengleiche Ausschnitte aus dem Aortengewebe wurden in Formaldehyd konserviert und bei +5 Grad Celsius aufbewahrt. Der Truncus pulmonalis wurde an seinem Ursprung aus dem rechten Ventrikel abgesetzt. Nachfolgend wurde die Aorta ascendens vollständig freigelegt und von Gewebsfragmenten gesäubert. Daraufhin wurde die Aorta ascendens etwa 15 mm proximal des Aortenbogens durchtrennt. Dabei wurde darauf geachtet, die Kommissuren der

Aortenklappe zu erhalten. Nach Entfernung beider Herzohren wurden die Herzvorhöfe und Ventrikel mit Hilfe einer chirurgischen Schere eröffnet. Die Schnittrichtung erfolgte vom Herzvorhof zur Herzspitze. Die Herzmuskelwand des rechten Ventrikels wurde im Anschluss vollständig entfernt. Die Herzmuskelwand des linken Ventrikels wurde vorsichtig apexseitig abgesetzt. Ein muskulärer, subvalvulärer Anteil des Ventrikelseptums von etwa 15 bis 20 mm Länge und das anteriore Mitralklappensegel wurden belassen. Ebenso blieb der linksventrikuläre Ausflusstrakt erhalten. Die Aortenwurzel wurde bis zu ihrem muskulären und membranösen Ursprungsansatz präpariert (siehe Abbildung 7).



Abb. 7: Präparierte Aortenwurzel ohne Operation in Remodeling-Technik
Darstellung nach Absetzen der suprakommissuralen Aorta ascendens und Freilegen des linksventrikulären Ausflusstrakts. **Foto: Arbeitsgruppe PD Dr. med. habil. D. Richardt**

2.2.2 Klappenerhaltende Aortenwurzelchirurgie in Remodeling-Technik

Unter Sicht wurde nun die Aorta ascendens 5 bis 10 mm distal der Kommissuren der Aortenklappe durchtrennt. Dies ermöglichte im Verlauf das lückenlose Annähen der Gefäßprothese. Die aortalen Sinus sowie die Koronarabgänge wurden glockenförmig ausgeschnitten, wobei der Abstand von einer Kommissur zum Absetzungsrand zwischen 2 und 3 mm betrug. Nächstfolgend wurde eine Dacronprothese adaptiv und klappenindividuell zugeschnitten. Es entstand eine Gefäßprothese mit drei zungenartigen Erweiterungen. Die Breite eines Ausläufers betrug rund ein Drittel des Prothesendurchmessers. Das Zuschneiden erfolgte dabei nach dem im Jahre 1996 von Yacoub beschriebenen Operationsprozedere [77]. Mittels Rückstichnaht (U-Naht) mit 4-0 Prolenefäden wurden die Prothesenausläufer jeweils am Nadir der Kommissur befestigt [78], [91]. In fortlaufender Nahttechnik wurde die Dacronprothese nun mit 4-0 Prolene an den Kommissuren bzw. der Aortenwurzel vernäht. Der Stichabstand betrug ca. 1 mm. Nach Fixierung aller drei Kommissuren an der Dacronprothese wurden die Nahtenden miteinander verknotet und abgeschnitten. Auf ein Reimplantieren der Koronararterien an die Gefäßprothese wurde in Anbetracht des Untersuchungsziels verzichtet. Das porcine Herz nach Durchführung der Remodeling-Operation ist in Abbildung 8 dargestellt.

2.2.3 Subvalvuläre Rohrprothese

Nach Beendigung der chirurgischen Remodeling-Prozedur wurde das Präparat subvalvulär um eine 15 bis 20 mm breite Rohrprothese aus Dacron erweitert (siehe Abbildung 8). Prothesenmaterial und -durchmesser waren den für die Remodeling-Prozedur verwendeten Gefäßprothesen identisch. Die Rohrprothese wurde mit Hilfe von 4-0 Prolene mittels fortlaufender Nahttechnik am vorderen Mitralklappensegel sowie dem verbliebenen subvalvulären Muskelsaum angebracht. Der Stichabstand der fortlaufenden Naht an der Rohrprothese betrug 1 mm. Die Rohrprothese ermöglichte eine Fixierung der Aortenklappe im Pulsduplikator (Linksherz-Simulator) und verhinderte sowohl Druckverluste als auch paravalvuläre Leckagevolumina.

Die präparierte Aortenklappe nach Operation in Remodeling-Technik und subvalvulärer Rohrprothesenerweiterung stellte in dieser Arbeit den nativen Untersuchungszustand dar.



Abb. 8: Nativer Untersuchungszustand der präparierten Aortenwurzel
Darstellung der Aortenwurzel nach Durchführung der Remodeling-Operation sowie Anbringen einer subvalvulären Rohrprothese mit der die Befestigung im Pulsduplikator erfolgt. **Foto: Arbeitsgruppe PD Dr. med. habil. D. Richardt**

2.3 Dilatation des Aortenannulus und subvalvuläre Annuloplastien

2.3.1 Patchdilatation des Aortenannulus

Die Dilatation des präparierten Aortenannulus erfolgt durch Einnähen eines Patches und wurde durch unsere Arbeitsgruppe bereits untersucht und etabliert [90], [92].

Es wurde unter Sicht eine Stichinzision etwa 2 bis 4 mm unterhalb jeder Kommissur am Aortenannulus vorgenommen. Die Stichrichtung verlief von außen nach innen. Die Inzision wurde stumpf mit Hilfe einer chirurgischen Schere erweitert. Es wurde sorgsam darauf geachtet den Aortenannulus zu dilatieren, ohne die Taschen der Aortenklappe zu

beschädigen. Die drei entstandenen, subkommissuralen Öffnungen wurden jeweils mit den im Vorfeld entnommenen, 10 mm breiten und 10 mm hohen, konservierten Aortenpatches verschlossen. Die Aortenpatches wurden dabei mittels 4-0 Prolene in fortlaufender Nahttechnik in die artifiziellen Gewebedefekte an der Aortenwurzel eingenäht. In Abbildung 9 ist die subkommissurale Inzision sowie die Patchplastik an einer nativen Aortenwurzel dargestellt. Ziel der Patchdilatation war die Erzeugung einer signifikanten Insuffizienz der Aortenklappe aufgrund einer Dilatation des Aortenannulus. Dies wurde anschließend mittels Messung im Pulsduplikator sichergestellt.

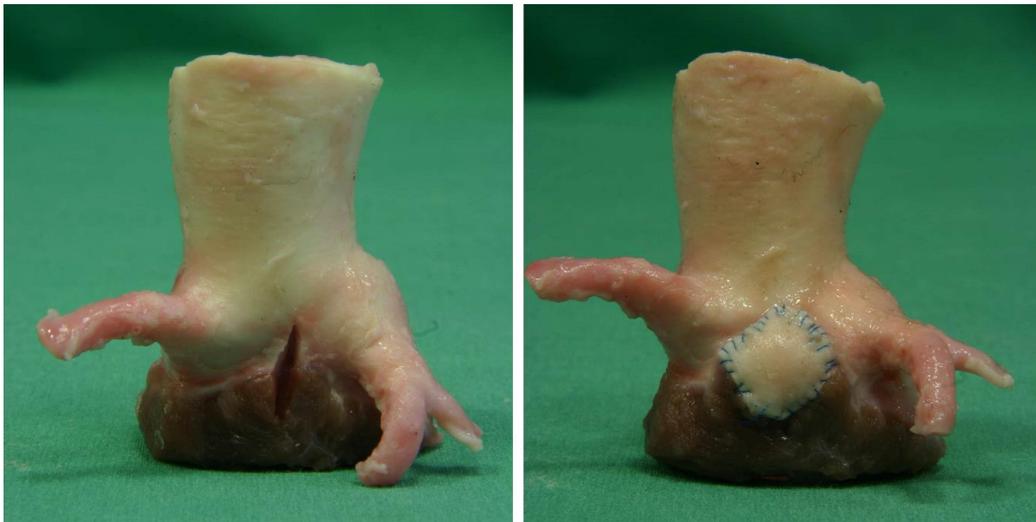


Abb. 9: Darstellung einer Patchdilatation des nativen Aortenannulus
Nach einer subkommissuralen Inzision folgte das Verschließen mittels eines Aortenpatches. So konnte eine Dilatation des Aortenannulus erzeugt werden. Die Abbildung zeigt die Prozedur an einer nativen Aortenwurzel ohne Operation in Remodeling-Technik. **Foto: Arbeitsgruppe PD Dr. med. habil. D. Richardt**

2.3.2 Implantation der Annuloplastien

Anschließend wurde mit dem Anbringen der subvalvulären, internen Annuloplastien begonnen. Zunächst wurde der starre Annuloplastierung mit Hilfe von drei 2-0 Seracor® Fäden in Rückstichtechnik (U-Naht) fixiert. Das Einnähen des Ringes wurde an der vorherbeschriebenen Ausbuchtung des Metallgerüsts subvalvulär zwischen linkskoronarer und rechtskoronarer Aortenklappentasche begonnen und zirkulär wenige Millimeter unterhalb der Aortenklappentaschen in fortlaufender U-Naht-Technik fortgeführt. Der Rückstichabstand betrug 1 bis 2 mm. Sodann wurden die Messungen im Pulsduplikator durchgeführt.

Nach Beendigung der Experimente wurde der starre Metallring wieder entfernt. Dafür wurden mit einem Stichskalpell die Seracor ® Fäden sorgsam durchtrennt und der starre Annuloplastierung entnommen.

Im Anschluss wurde der zweite, flexible Annuloplastierung implantiert. Entsprechend der Durchführung der starren Annuloplastie, wurde auch der flexible Ring mit Hilfe von drei 2-0 Seracor ® Fäden zunächst fixiert. Anschließend wurde der flexible Annuloplastierung in fortlaufender Rückstichtechnik subvalvulär befestigt. Die Positionierung und Implantation des flexiblen Annuloplastierendes entsprach im Detail der Anbringung des starren Annuloplastierendes.

Bei Durchführung der Annuloplastien fiel mehrmalig ein verdicktes Muskelseptum unterhalb der rechten Aortenklappentasche auf.

2.4 Versuchsaufbau

Die Untersuchungen wurden an einem Pulsduplikator, auch Linksherzsimulator genannt, durchgeführt (siehe Abbildung 10). Dabei handelt es sich um ein komplexes Pumpen- und Kammersystem, welches einen geschlossenen pulsatilen Fluss erzeugt. Dieser Versuchsaufbau bildet den physiologischen Herzzyklus nach und erzeugt einen pulsatilen Blutstrom durch die präparierte Aortenklappe. Der verwendete Pulsduplikator ist ein etabliertes und auf seine flussdynamischen Eigenschaften untersuchtes, international anerkanntes Versuchsmodell und wird zudem stetig weiterentwickelt [93].

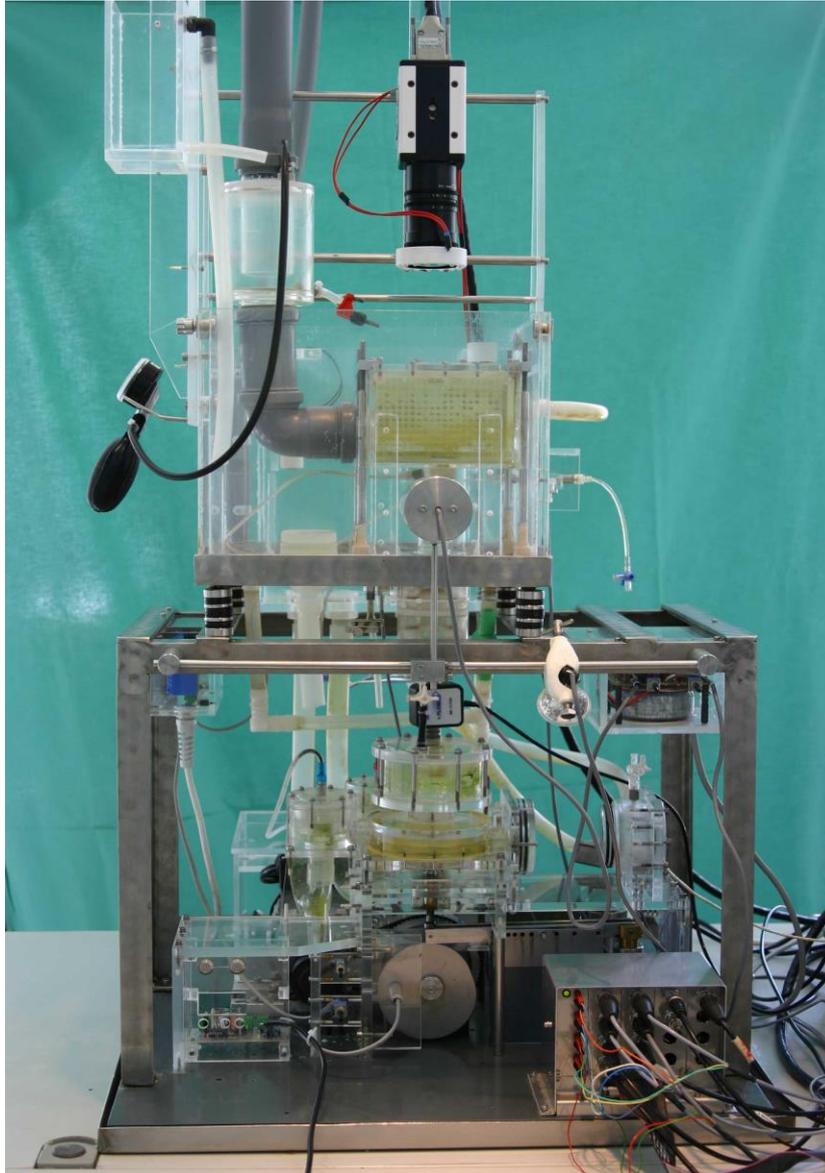


Abb. 10: Originaldarstellung des verwendeten Pulsduplikators
Ein komplexes Pumpen- und Kammersystem bildet den physiologischen Herzzyklus nach. Eine detaillierte Darstellung der Funktionskomponenten zeigt Abbildung 11.
Foto: Arbeitsgruppe PD Dr. med. habil. D. Richardt/Dr. rer. nat. M. Scharfschwerdt

Die Apparatur besteht aus zwei übergeordneten Pumpsystemen, die miteinander kombiniert sind (siehe Abbildung 11). Dabei wird der linksventrikuläre Blutstrom durch eine Kolbenpumpe (1) erzeugt. Sie wird durch eine modifizierbare Kurvenscheibe betrieben (2), wobei sich die erzeugten Schlagvolumina der Kolbenpumpe adjustieren lassen. Die Kurvenscheibe wird durch ein elektrisches Riemensystem bewegt. Zwischen der Kolbenpumpe und dem Reservoir (3) finden sich Doppelventilscheiben (4). Die

Ventilfunktion entspricht der Funktion der menschlichen Mitralklappe. Zudem verhindern die Ventile innerhalb des diastolischen Zyklus einen ungewollten Rückwärtsstrom der Flüssigkeitssäule. Das Reservoir vor den Ventilen bildet innerhalb des Systems den linken Vorhof ab. Die Wassersäule innerhalb des Reservoirs erzeugt einen hydrostatischen Druck, welcher der atrialen Vorlast entspricht. Der Kolbenpumpe ist eine adaptierbare Luft-Wasser-Kammer (5) nachgeschaltet. Diese dient als zwischengeschaltetes Compliance-Element. Nächstfolgend sind die Instrumente der Messwerterhebung lokalisiert. Während ein Ultraschallmessgerät (11; Ultrasonic Flowmeter HT207, Transonic Systems Incorporated., Ithaca, New York, USA) die durchströmenden Flussvolumina erfasst, werden Druckdifferenzen von zwei Druckmesssensoren (12; Envec Ceracore M, Endress+Hauser GmbH, Maulburg, Deutschland) registriert. Ein Drucksensor befindet sich zwischen dem Ultraschallmessgerät und der eingespannten Aortenwurzel. Der zweite Drucksensor findet sich der Aortenwurzel nachgeschaltet. Die Aortenwurzel selbst befindet sich innerhalb einer flüssigkeitsgefüllten Untersuchungskammer (6). Dort wird sie über die supra- und subvalvulären Gefäßprothesen in das System zwischengeschaltet. Die Fixierung erfolgt über zwei Kunststoffadapter mit Polyamid 6.6-Kabelbändern. Es folgt eine weitere Kammer aus Acrylglas (7). Aufgrund der Transparenz der Kammer kann eine Hochgeschwindigkeitskamera (13; Redlake MotionScope M-Series, Morgan Hill, California, USA) Klappenbewegungen präzise erfassen. Anschließend findet sich eine weitere Luft-Wasser-Kammer (8). Ein komprimierbarer und durchlässiger Schaumstoff (9) dient der Herstellung eines peripheren Widerstandes, ähnlich des menschlichen Gefäßwiderstandes. Eine vertikale Wassersäule (10) erzeugt einen konstanten, hydrostatischen Systemdruck. Der Ruhedruck des verwendeten Systems beträgt 80 mmHg und bildet den diastolischen Blutdruck nach. Die verstellbare Höhe der Wassersäule reguliert dabei die geschaffene Nachlast. Das Pumpensystem ist in der Lage, den physiologischen Blutstrom durch das menschliche Herz realitätsnah nachzubilden [93].

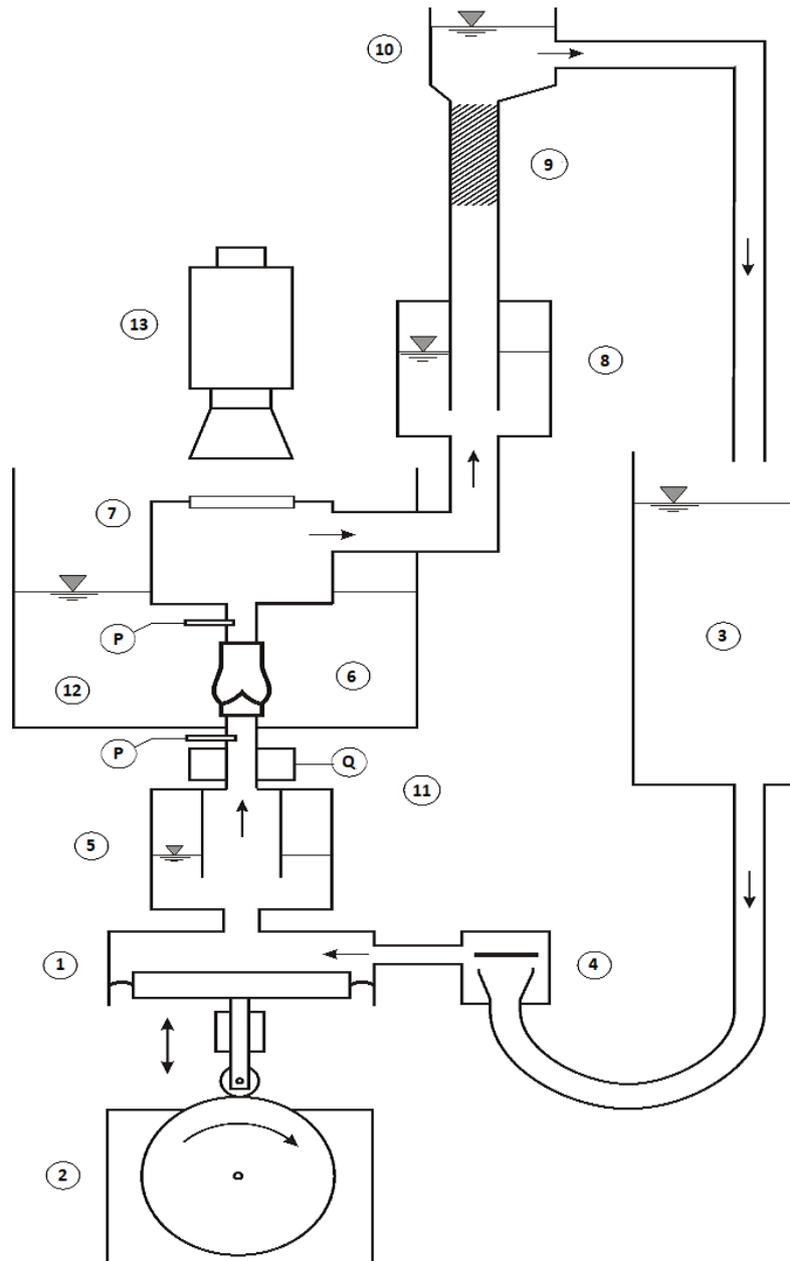


Abb. 11: Detaillierte Schemadarstellung des verwendeten Pulsduplikators nach Scharfschwerdt „The Influence of a Nonlinear Resistance Element Upon In Vitro Aortic Pressure Tracings and Aortic Valve Motions“ erschienen in ASAIO Journal, vol. 50, 2004 [93]. Mit freundlicher Genehmigung der Wolters Kluwer Health, Inc.

Die Kolbenpumpe (1) wird betrieben durch eine frequenzvariable Kurvenscheibe (2). Ihr vorgeschaltet ist ein atriales Reservoir (3) sowie ein Doppelscheibenventil (4). Der Kolbenpumpe nachgeschaltet sind ein Compliance-Element (5) und die Untersuchungskammer (6). Es folgt eine Beobachtungskammer (7). Ein weiteres Compliance-Element (8), ein Widerstandselement (9) und eine nachgeschaltete Flüssigkeitssäule (10) simulieren den peripheren Gefäßwiderstand. Messwerte werden durch Fluss- (Q;11) und Drucksensoren (P;12) ermittelt. Aortale Klappenbewegungen können mittels Hochgeschwindigkeitskamera (13) aufgezeichnet werden.

2.5 Versuchsdurchführung

Die Untersuchungen fanden in-vitro statt. Anstelle von Humanblut wurde isotonische Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) als Untersuchungsflüssigkeit verwendet. Die Versuchsreihen wurden unter Raumtemperatur durchgeführt und erfolgten bei kontinuierlichem, physiologischen Strömungsprofil im Pulsduplikator. Unter Messbedingungen herrschte ein maximaler Systemdruck (Systole) von 120 mmHg und ein Ruhedruck (Diastole) von 80 mmHg. Das Schlagvolumen, das durch die Kolbenpumpe erzeugt wurde, betrug 70 ml. Die Schlagfrequenz der Kolbenpumpe war 64 Hertz (Hz). Diese Einstellungen der Kolbenpumpe blieben während allen Untersuchungen konstant. Die Aortenwurzeln wurden an Kunststoffadaptern des Pulsduplikators über die angebrachten Dacronprothesen eingespannt.

Nach Präparation der Aortenwurzel und Operation in Remodeling-Technik wurde die erste Messreihe durchgeführt. Dieser Untersuchungszustand wurde als „nativer Zustand“ (N) bezeichnet. Die zweite Messwerterhebung erfolgte nach Dilatation des Aortenannulus (D). Anschließend erfolgte die Untersuchung der subvalvulären Annuloplastien. Zunächst fand eine Messwerterhebung bei dem starren Annuloplastierung (AS) und anschließend bei dem flexiblen Annuloplastierung aus Polyurethan (APU) statt.

2.6 Messwerterhebung und Statistik

Es wurden insgesamt zehn porcine Aortenwurzeln untersucht (A01 bis A10). Jede untersuchte Aortenwurzel bildete eine vollständige Datenreihe.

Eine Datenreihe beinhaltete jeweils vier Messwerterhebungen (N; D; AS; APU). Eine Messwerterhebung umfasste 5000 Einzeldaten. Diese wurden innerhalb von zehn Sekunden an zehn Herzzyklen erfasst. Aus den gemessenen transvalvulären Druckwerten und Flussvolumina berechnete ein speziell entwickeltes Computerprogramm Durchschnitts- (TVP Mean) sowie Maximalwerte (TVP Max) für die transvalvulären Druckwerte über der Aortenklappe sowie Mittelwerte aus den erfassten Flussvolumina. Erfasst wurden das Leckagevolumen über der Aortenklappe (VLeak), das Klappenschlussvolumen (VClose) und das Gesamtregurgitationsvolumen (VReg) der Aortenklappe. Dabei bezeichnet das Leckagevolumen das Volumen, welches nach Klappenschluss entgegen der Flussrichtung zurück in den Ventrikel fließt. Als Klappenschlussvolumen wird das Volumen erfasst, das bei Klappenschluß zurück in den Ventrikel fließt. Das Gesamtregurgitationsvolumen setzt sich zusammen aus der Summe von Leckagevolumen und Klappenschlussvolumen der Aortenklappe. Des Weiteren wurde die effektive Klappenöffnungsfläche nach der

Kontinuitätsgleichung von Bernoulli errechnet. Dafür wurden die erhobenen Messwerte in folgender Formel nach Yoganathan et al. von 1984 verarbeitet [94]. Effektive Klappenöffnungsfläche [cm²] = Quadratischer Mittelwert des Flusses [ml/s] / (51.6 * Quadratwurzel aus Mittelwert der Druckdifferenz [Pa] / Dichte der Testflüssigkeit [g/cm³]). Zudem erfolgte die Visualisierung der Aortenklappenkoaptation durch eine Hochgeschwindigkeitskamera der Marke Redlake MotionScope ® mit 500 Bildern pro Sekunde. Die ermittelten Daten wurden durch eine laboreigene Software digitalisiert und tabellarisch visualisiert. Die Erstellungen der Box-Whisker-Plots erfolgte mit GraphPad ® Prism. Die angehängten tabellarischen Rohdaten wurden mittels Microsoft ® Excel erstellt.

Zur anschließenden Statistikerhebung wurde WinSTAT für Microsoft ® Excel verwendet. Es wurde ein übergeordneter, nicht-parametrischer Friedman-Test durchgeführt. Im Anschluss wurde ein Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Signifikanzprüfung der ermittelten Messwertdifferenzen angewendet. Bei einem $p < 0,05$ wurden Datendifferenzen als signifikant angesehen. In den folgenden Grafiken (siehe Abbildung 12 – 17) wurden jeweils für ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (als signifikant getestet) ein Sternchen verwendet, für ein Signifikanzniveau von $p < 0,01$ (als hochsignifikant getestet) zwei Sternchen. Fand sich ein Signifikanzniveau von $p > 0,05$ (als nicht signifikant getestet) so wurde kein Sternchen verwendet. Um die Übersichtlichkeit der erhobenen Untersuchungsergebnisse zu wahren, wurden in den folgenden Grafiken (siehe Abbildung 12 – 17) ausschließlich signifikante sowie hochsignifikante Differenzen mittels Pfeilpiktogramm hervorgehoben. Folglich entsprechen alle nicht gekennzeichneten Differenzen nicht signifikanten Messwertunterschieden mit einem Signifikanzniveau von $p > 0,05$. Berechnungen zur Mittelwertbestimmung sowie zur Ermittlung der Standardabweichung sind befinden sich im Anhang.

3. Ergebnisse

3.1 Erhobene Leckage-, Klappenschluss- und Regurgitationsvolumina

Die gemessenen Leckagevolumina sind in Abbildung 12 dargestellt. Es konnten eine hochsignifikante Zunahme der Leckagevolumina von der nativen (N) zu der dilatierten Aortenwurzel (D) nachgewiesen werden ($p = 0,005$). Zudem konnte eine signifikante Zunahme der Leckagevolumina zwischen nativer Aortenwurzel (N) und dem starren Annuloplastierung (AS) beobachtet werden ($p = 0,028$). Zwischen den Leckagevolumina der nativen Aortenwurzel (N) und dem flexiblen Annuloplastierung (APU) waren keine signifikanten Unterschiede zu ermitteln ($p = 0,386$). Es konnte eine hochsignifikante Abnahme der Leckagevolumina der dilatierten Aortenwurzel (D) nach Implantation des starren Annuloplastierendes (AS) gezeigt werden ($p = 0,007$). Auch konnte eine hochsignifikante Verringerung des Leckagevolumens der dilatierten Aortenwurzel (D) nach Implantation des flexiblen Annuloplastierendes (APU) ($p = 0,005$) nachgewiesen werden. Die Leckagevolumina der beiden Annuloplastierendes wiesen im Vergleich miteinander keine signifikanten Unterschiede auf ($p = 0,333$).

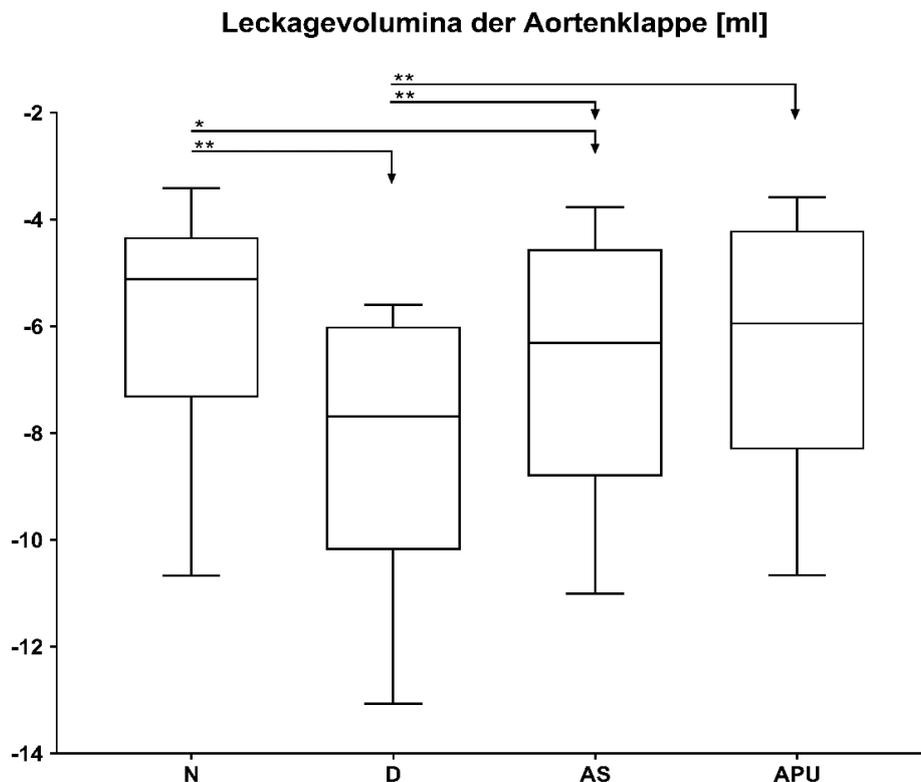


Abb. 12: Leckagevolumina der Aortenklappe; nur signifikante Unterschiede werden dargestellt. * entspricht $p < 0,05$, ** entspricht $p < 0,01$.

Die gemessenen Klappenschlussvolumina sind in Abbildung 13 dargestellt. Die Differenz der Schlussvolumina der nativen Aortenklappe (N) und der dilatierten Aortenwurzel (D) zeigte keine Signifikanz ($p = 0,333$). Es konnte keine Signifikanz zwischen den Schlussvolumina der nativen Aortenklappe (N) und den Schlussvolumina nach Implantation der starren Annuloplastie (AS) nachgewiesen werden ($p = 0,285$). Die Schlussvolumina der nativen Aortenklappe (N) und der flexiblen Annuloplastie (APU) zeigten signifikante Unterschiede ($p = 0,028$). Die flexible Annuloplastie wies hierbei ein signifikant geringeres Klappenschlussvolumen im Vergleich zur nativen Aortenwurzel auf. Zwischen den Schlussvolumina der dilatierten Aortenwurzel (D) und den Schlussvolumina nach Einsetzen der Annuloplastieringe (AS/APU) konnten signifikante Differenzen beobachtet werden. Dabei waren die Schlussvolumina der Aortenwurzeln mit Annuloplastie signifikant niedriger. Die Differenz der Klappenschlussvolumina der dilatierten Aortenwurzel (D) und dem starren Annuloplastiering (AS) zeigte ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,037$). Bei den Schlussvolumina der dilatierten Aortenwurzel (D) und des flexiblen Annuloplastieringes (APU) konnten hochsignifikante Unterschiede nachgewiesen werden ($p = 0,007$). Die Schlussvolumina nach Implantation der Annuloplastien (AS/APU) wiesen im Vergleich miteinander keine signifikanten Differenzen auf ($p = 0,386$).

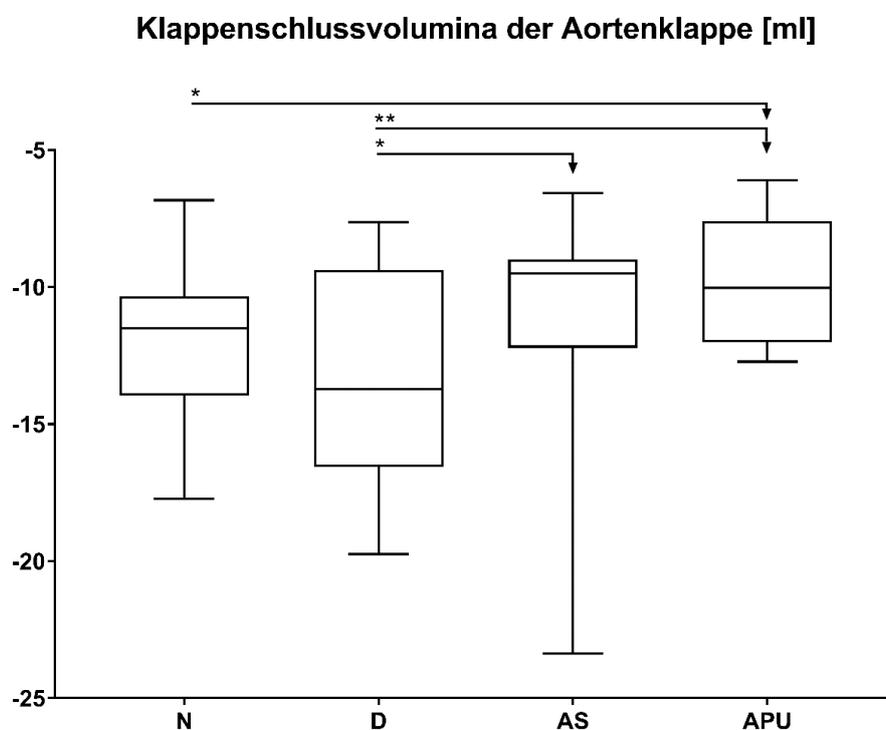


Abb. 13: Klappenschlussvolumina der Aortenklappe; nur signifikante Unterschiede werden dargestellt. * entspricht $p < 0,05$, ** entspricht $p < 0,01$.

Die gemessenen Regurgitationsvolumina sind in Abbildung 14 dargestellt. Ähnlich den Leckagevolumina, konnten auch bei den Regurgitationsvolumina eine signifikante Zunahme von nativer (N) zur dilatierten Aortenwurzel (D) nachgewiesen werden ($p = 0,022$). Die Regurgitationsvolumina der nativen Aortenwurzel (N) und der Aortenwurzel nach Implantation des starren Annuloplastieringes (AS) wiesen keine signifikante Differenz auf ($p = 0,575$). Auch konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Regurgitationsvolumina der nativen Aortenwurzel (N) und der Aortenwurzel nach Einsetzen des flexiblen Annuloplastieringes (APU) beobachtet werden ($p = 0,139$). Die Regurgitationsvolumina der dilatierten Aortenwurzel (D) und der Aortenwurzel nach Durchführung der Annuloplastie wiesen hochsignifikante Unterschiede auf. Die Regurgitationsvolumina nach Implantation des starren Annuloplastieringes (AS) waren hochsignifikant niedriger im Vergleich zur dilatierten Aortenwurzel (D) ($p = 0,007$). Auch konnte für die Regurgitationsvolumina nach Implantation der flexiblen Annuloplastie (APU) im Vergleich zur dilatierten Aortenwurzel (D) eine hochsignifikante Reduktion beobachtet werden ($p = 0,005$). Für die Regurgitationsvolumina der Aortenwurzel nach Implantation der jeweiligen Annuloplastieringe (AS/APU) im Vergleich miteinander konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden ($p = 0,173$).

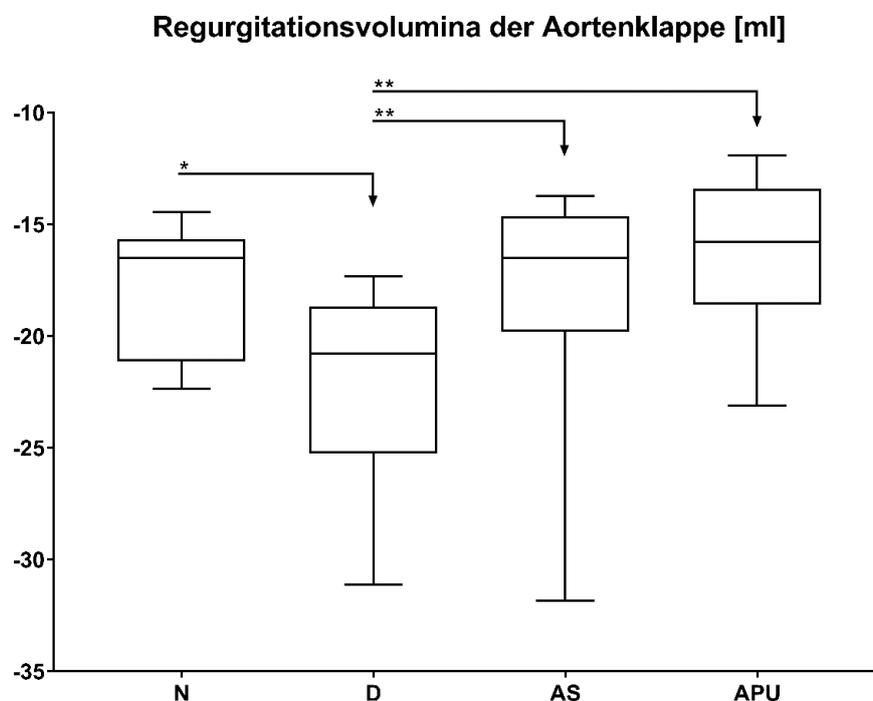


Abb. 14: Regurgitationsvolumina der Aortenklappe; nur signifikante Unterschiede werden dargestellt. * entspricht $p < 0,05$, ** entspricht $p < 0,01$.

3.2 Transvalvuläre Druckwerte

Die gemessenen transvalvulären Mitteldruckwerte sind in Abbildung 15 dargestellt. Die Mitteldrücke der nativen (N) und der dilatierten Aortenwurzel (D) zeigten keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,445$). Auch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Mitteldrücken der nativen Aortenwurzel (N) und der Aortenwurzel nach Einsetzen des starren Annuloplastieringes (AS) gefunden werden ($p = 0,051$). Jedoch war ein signifikant höherer Mitteldruck für die Aortenwurzel nach Durchführung der flexiblen Annuloplastie (APU) im Vergleich zur nativen Aortenwurzel (N) nachzuweisen ($p = 0,017$). Die Aortenwurzel nach Implantation des starren Annuloplastieringes (AS) zeigte gegenüber den Mitteldrücken der dilatierten Aortenwurzel (D) hochsignifikant erhöhte Messwerte ($p = 0,008$). Auch nach der Durchführung der flexiblen Annuloplastie (APU) konnten hochsignifikant erhöhte Mitteldruckwerte im Vergleich zur dilatierten Aortenwurzel (D) nachgewiesen werden ($p = 0,005$). Die Mitteldrücke der Aortenwurzel mit starrer Annuloplastie (AS) und der Aortenwurzel mit flexibler Annuloplastie (APU) zeigten keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,678$).

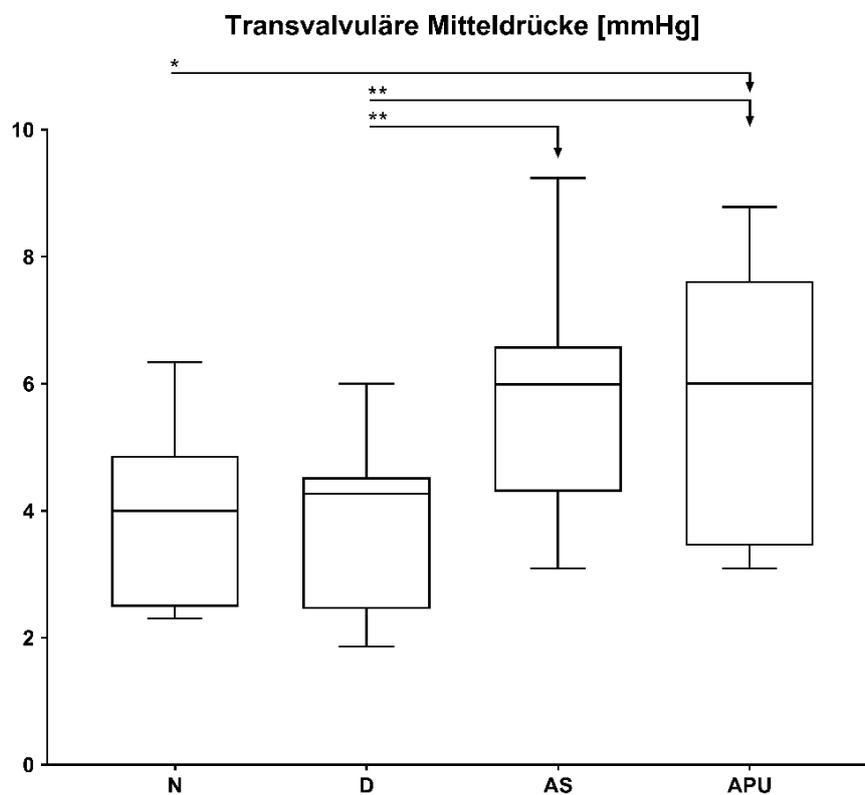


Abb. 15: Transvalvuläre Mitteldrücke der Aortenklappe; nur signifikante Unterschiede werden dargestellt. * entspricht $p < 0,05$, ** entspricht $p < 0,01$.

Die gemessenen transvalvulären Maximaldruckwerte sind in Abbildung 16 dargestellt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Maximaldrücken der nativen (N) und der dilatierten Aortenwurzel (D) gemessen werden ($p = 0,333$). Zudem konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Maximaldrücken der nativen Aortenwurzel (N) und der Aortenwurzel nach Implantation der starren Annuloplastie (AS) nachgewiesen werden ($p = 0,260$). Auch war keine signifikante Differenz der Maximaldrücke der nativen Aortenwurzel (N) zur Aortenwurzel nach Implantation der flexiblen Annuloplastie (APU) nachzuweisen ($p = 0,285$). Die Maximaldrücke der starren Annuloplastie (AS) waren gegenüber den Werten der dilatierten Aortenwurzel (D) signifikant erhöht ($p = 0,015$). Es zeigten sich zudem hochsignifikant erhöhte Maximaldrücke der flexiblen Annuloplastie (APU) gegenüber der dilatierten Aortenwurzel (D) ($p = 0,009$). Zwischen den Maximaldrücken der Aortenwurzeln nach Implantation der verschiedenen Annuloplastien (AS/APU) konnte keine signifikante Differenz nachgewiesen werden ($p = 0,859$).

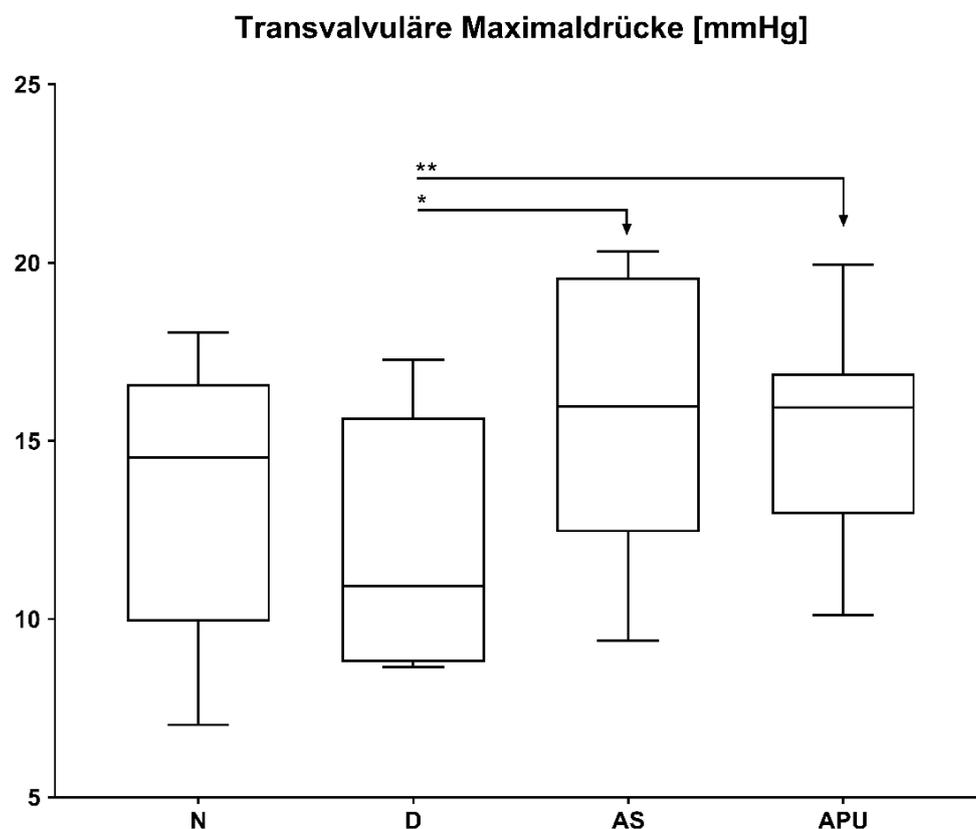


Abb. 16: Transvalvuläre Maximaldrücke der Aortenklappe; nur signifikante Unterschiede werden dargestellt. * entspricht $p < 0,05$, ** entspricht $p < 0,01$.

3.3 Effektive Klappenöffnungsfläche

Die gemessenen effektiven Klappenöffnungsflächen sind in Abbildung 17 dargestellt. Die effektiven Klappenöffnungsflächen der nativen (N) und der dilatierten Aortenwurzel (D) zeigten keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,507$). Des Weiteren konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den effektiven Klappenöffnungsflächen der nativen Aortenwurzel (N) und der Aortenwurzel nach Implantation des starren Annuloplastieringes (AS) gefunden werden ($p = 0,051$). Es zeigte sich eine signifikant verringerte effektive Klappenöffnungsfläche nach Durchführung der flexiblen Annuloplastie (APU) im Vergleich zur nativen Aortenwurzel (N) ($p = 0,021$). Die effektive Klappenöffnungsfläche nach Implantation des starren Annuloplastieringes (AS) war gegenüber der dilatierten Aortenwurzel (D) signifikant verringert ($p = 0,011$). Nach der Implantation der flexiblen Annuloplastie (APU) konnte eine hochsignifikante Reduktion der effektiven Klappenöffnungsfläche im Vergleich zur dilatierten Aortenwurzel (D) nachgewiesen werden ($p = 0,007$). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der effektiven Klappenöffnungsfläche der Aortenwurzel mit starrer Annuloplastie (AS) und der Aortenwurzel mit flexibler Annuloplastie (APU) gezeigt werden ($p = 0,514$).

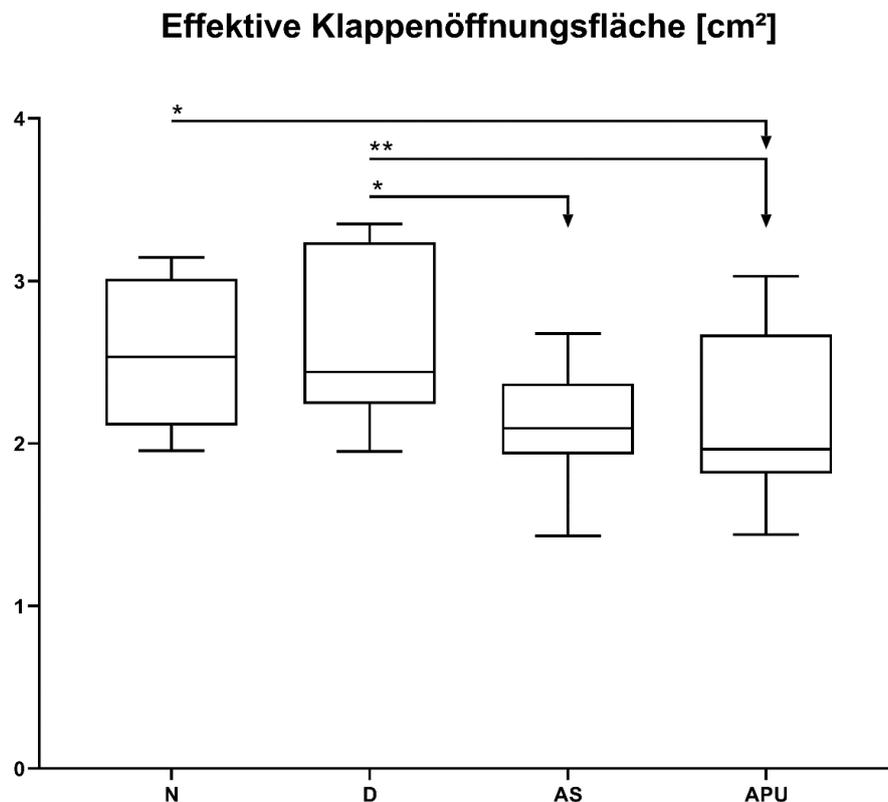


Abb. 17: Effektive Klappenöffnungsfläche der Aortenklappe; nur signifikante Unterschiede werden dargestellt. * entspricht $p < 0,05$, ** entspricht $p < 0,01$.

3.4 Visuelle Koaptation der Aortenklappe

In Abbildungen 18 ist die mittels Hochgeschwindigkeitskamera aufgenommene insuffiziente Koaptation der Aortenklappe nach Dilatation des Aortenannulus dargestellt. Nach der Dilatation des Aortenannulus war eine vollständige Koaptation der Klappentaschen nicht mehr möglich. Eine zentrale Aortenklappeninsuffizienz war die gewünschte Folge. Nach Implantation der jeweiligen Annuloplastieringe konnte auch visuell wieder ein suffizienter Klappenschluss gesehen werden.



Abb. 18: Aufnahme einer zentralen Aortenklappeninsuffizienz nach Patchdilatation des Aortenringes. Aufnahme mittels Hochgeschwindigkeitskamera. Foto: Arbeitsgruppe PD Dr. med. habil. D. Richardt

4. Diskussion

Die vorliegende in-vitro Untersuchung erfasste den Einfluss von subvalvulären, internen Annuloplastien auf eine insuffiziente, porcine Aortenwurzel nach Operation in Remodeling-Technik. In diesem Rahmen wurden zwei Annuloplastieringe hinsichtlich ihres Einflusses auf die Schließqualität bei einer insuffizienten Aortenklappe verglichen. Zehn Aortenwurzeln wurden zunächst in Remodeling-Technik klappenerhaltend operiert. Anschließend wurde der Aortenannulus artifiziell dilatiert, um eine Insuffizienz der Aortenklappe zu erzeugen. Es folgte das schrittweise Einsetzen der Annuloplastieringe. Beide Annuloplastien reduzierten hochsignifikant das Leckagevolumen der insuffizienten Aortenklappe nach Annulusdilatation. Zwischen den einzelnen Annuloplastierungen fand sich hinsichtlich der Verringerung des Leckagevolumens kein signifikanter Unterschied. Zudem wies die dilatierte Aortenwurzel nach Anbringen der Annuloplastien signifikant erhöhte transvalvuläre Druckwerte und signifikant geringere effektive Klappenöffnungsflächen auf.

Eine Erweiterung des Aortenannulus stellt eine wichtige strukturelle Ursache einer Aortenklappeninsuffizienz dar, was bereits durch diverse Untersuchungen nachgewiesen werden konnte [95]–[99]. Insbesondere die ätiologischen Untersuchungen von Dare et al. zeigten, dass einer reinen Aortenklappeninsuffizienz in etwa der Hälfte der untersuchten Fälle eine Dilatation des Aortenannulus zugrunde lag [95]. Die darauffolgenden Untersuchungen von Grande et al. konnten eine zunehmende mechanische Belastung sowie eine unzureichende Koaptation der Aortenklappe unter der Dilatation des Aortenannulus nachweisen [98].

Im postoperativen Langzeitverlauf nach klappenerhaltendem Remodelingverfahren kann eine operationspflichtige Aortenklappeninsuffizienz entstehen [5], [44], [100]. Dieser Zustand sollte durch die Dilatation des Aortenannulus nachgebildet werden. Die für diese Arbeit durchgeführte Dilatation mit Hilfe von Patches war im Vorfeld durch Untersuchungen der Arbeitsgruppe des hiesigen herzchirurgischen Labors validiert worden und bestätigten die effektive Erzeugung einer signifikanten Aortenklappeninsuffizienz durch Patchdilatation des Aortenklappenringes [90], [92]. Nach Fixierung der Aortenpatches in Formaldehyd, zeigten diese eine höhere Rigidität und Stabilität. Die erhöhte Stabilität unterstützt möglicherweise eine effektive Dilatation des Aortenannulus in der Diastole. Dabei könnte insbesondere die erhöhte Rigidität der Aortenpatches ein Zusammenziehen und Kollabieren ebendieser während des niedrigen diastolischen Ventrikeldrucks verhindern. Im Ergebnis konnte eine signifikante Erhöhung des aortalen Leckagevolumens

durch Dilatation des Aortenannulus mit konservierten Aortenpatches und damit eine Aortenklappeninsuffizienz nachgewiesen werden.

Während klappenerhaltende Aortenwurzeloperationen erst in den 1970er Jahren durch Sir M. Yacoub, beziehungsweise in den 1980er Jahren durch T. David eingeführt wurden, gab es bereits 1958 durch Taylor et al. und 1966 durch Cabrol erste Versuche, eine Aortenklappeninsuffizienz durch externe Annuloplastien zu beheben [81], [82]. Weitere externe Annuloplastie-Verfahren wurden daraufhin entwickelt und untersucht [83]. Die Arbeitsgruppe um Reimold et al. konnte beispielsweise 1994 nachweisen, dass eine externe Annuloplastie in-vitro das aortale Regurgitationsvolumen bei Aortenklappeninsuffizienz hochsignifikant reduzieren kann [101]. Dazu schafften sie zunächst eine artifizielle Aortenklappeninsuffizienz an acht Kalbsherzen. Folgend untersuchten Reimold et al. die Veränderung des aortalen Regurgitationsvolumens nach Implantation einer externen Annuloplastie und wiesen die erwähnte hochsignifikante Reduktion des aortalen Regurgitationsvolumens nach [101]. Es ist daher anzunehmen, dass externe Annuloplastien eine therapeutische Möglichkeit zur Behandlung einer Aortenklappeninsuffizienz darstellen. Mit Entwicklung der klappenerhaltenden Aortenwurzelchirurgie wurde diese in den vergangenen Jahrzehnten zunehmend im Rahmen einer Aortenklappeninsuffizienz durchgeführt [3]. Insbesondere bei Patienten ohne pathologische Beteiligung der Aortenklappentaschen bieten klappenerhaltende Operationen einige Vorteile. Beispielsweise kann die gegenüber Klappenprothesen hämodynamisch vorteilhafte Herzklappe des Patienten erhalten werden. Des Weiteren wird der Patient keinem erhöhten thromboembolischen oder Blutungsrisiko ausgesetzt, wie es unter anderem durch die Implantation einer mechanischen Herzklappe entsteht [102]. Zudem kann auf eine lebenslange Antikoagulation verzichtet werden [103]. Die aortenklappenerhaltenden Verfahren besitzen dabei eine niedrige OP-Mortalität und sehr gute Langzeit-Überlebensdaten [104]–[107]. Zudem scheint insbesondere das hier angewandte Remodeling-Verfahren den physiologischen Ausgangszustand der Aortenklappe exzellent nachzubilden. Die Aortensinus (Sinus valsalvae) können, im Gegensatz zur Reimplantations-Technik, als „Neosinus“ reproduziert werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Klappenöffnungsgeschwindigkeit nach Remodeling-Verfahren annähernd dem physiologischen Zustand entspricht [108]. Bei der Reimplantations-Technik wurde dagegen eine signifikant erhöhte Klappenöffnungsgeschwindigkeit sowie ein unphysiologisches Auftreten der Klappentaschen an die Aortenwand nachgewiesen [108].

Die derzeit bedeutendste Langzeitkomplikation der klappenerhaltenden Aortenwurzel-

chirurgie ist das Spätaufreten einer Aortenklappeninsuffizienz. Eine relevante, postoperative Aortenklappeninsuffizienz konnte bei einem Teil der Patienten sowohl nach Reimplantations-, als auch nach Remodeling-Verfahren innerhalb von vier Jahren nachgewiesen werden [44]. Die Operation in Remodeling-Technik wies, innerhalb erster Langzeit-Follow-Up-Untersuchungen, höhere Rezidiv- und Re-Operationsraten im Vergleich zur Reimplantations-Technik auf [4], [5], [109], [110]. Neuere Review-Untersuchungen hingegen beschreiben einen sehr heterogenen Untersuchungsstand. Eine systematische Meta-Analyse von Arabkhani et al. mit über 4770 Patienten aus dem Jahr 2015 befasste sich mit den bislang erhobenen Langzeitdaten. Dabei konnten bezüglich Überlebens- und Re-Operationsrate, zwischen den beiden klappenerhaltenden Operationen, keine Unterschiede nachgewiesen werden [111].

Als wesentliche Faktoren für eine späte, postoperative Aortenklappeninsuffizienz konnten die Degeneration des Aortengewebes, die Degeneration der Aortenklappentaschen und ein zunehmender Klappenprolaps identifiziert werden [112]. Gleichzeitig scheint auch die unzureichende Stabilisierung des Aortenannulus ein Hauptaspekt für die Entstehung der postoperativen Aortenklappeninsuffizienz nach Remodeling-Technik zu sein. Leyh et al. konnten im Jahr 1999 nachweisen, dass die Dehnbarkeit der Aortenwurzel nach Operationen in Reimplantations-Technik signifikant reduziert war [108]. Bei der Reimplantations-Technik ist möglicherweise, durch das Vorbringen der Prothese bis zum Aortenannulus ohne Anbringen von Neosinus, eine höhere Stabilität gewährleistet. Es konnte zudem nachgewiesen werden, dass die präoperative Geometrie der Aortenwurzel einen Einfluss auf das postoperative Ergebnis ausübt [113]. Dafür untersuchten Kuniyama et al. 430 Patienten echokardiographisch, welche sich einer aortenklappenerhaltenden Operation unterzogen. Bei 93,3% (n = 401) dieser Patienten wurde eine Operation in Remodeling-Technik durchgeführt. Es konnte dabei ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen einem präoperativen Aortenannulusdiameter größer als 28 mm sowie der Inzidenz der späten Aortenklappeninsuffizienz nachgewiesen werden. Zudem konnte ein Aortenannulusdiameter größer als 28 mm im Rahmen dieser Untersuchung als stärkster prädiktiver Faktor für die Notwendigkeit einer Reoperation identifiziert werden [113]. Eine präoperative Erweiterung des Aortenannulus könnte demnach zu einem Stabilitätsverlust bei der Remodeling-Technik führen. Einige Untersuchungen unterstrichen in diesem Zusammenhang die Bedeutung der korrekten Patientenwahl für ein gutes Langzeit-Ergebnis [103], [114], [115]. Hanke et al. konnten ein vorteilhaftes Ergebnis für das Remodeling-Verfahren bei normalem oder nur geringfügig erweitertem Aortenannulus

nachweisen [109]. Zugleich könnte auch eine unzureichende Stabilisierung des Aortenannulus durch das Remodeling-Verfahren eine bedeutende Ursache postoperativer Aortenklappeninsuffizienz darstellen. Dementsprechend folgten Untersuchungen, welche die Notwendigkeit einer Stabilisierung des Aortenannulus nach Remodeling-Operation thematisierten [84], [89]. In Hinblick auf die hier durchgeführten Evaluationen sind diese Arbeiten als indirekte Voruntersuchungen zu betrachten.

In den 1990er Jahren begann die Arbeitsgruppe um E. Lansac et al. erstmalig externe Annuloplastien mit einer Operation in Remodeling-Technik zu kombinieren. [116], [117]. Dabei untersuchten diese den Einfluss einer externen Annuloplastie auf das Remodeling-Verfahren. Lansac et al. verwendeten externe Annuloplastieringe, welche nach Durchführung des Remodeling-Verfahrens subvalvulär von außen implantiert wurden. Das kombinierte Verfahren wurde zunächst an 187 Patienten in 14 Untersuchungszentren durchgeführt. Im Rahmen dieser Untersuchung konnte eine hochsignifikante Reduktion des Aortenannulusdiameters durch die externe subvalvuläre Annuloplastie von 27,3 mm auf 20,5 mm nachgewiesen werden [116]. Es kann angenommen werden, dass die Verringerung des Aortenannulusdiameters zu einer Verbesserung der Klappenkoaptation und somit zu einer Reduktion der Aortenklappeninsuffizienz führen kann. Gestützt wird diese These zudem durch die Untersuchungen von Reimold et al. aus dem Jahr 1994. Diese konnten eine Reduktion des Aortenannulusdiameters neben einer Reduktion des aortalen Regurgitationsvolumen nach Durchführung einer externen Annuloplastie nachweisen [101]. In den Jahren 1995 und 1996 konnten Lansac et al. eine niedrigere Reoperationsrate bei Kombination von externer Annuloplastie und Remodeling-Technik gegenüber alleiniger Operation in Remodeling-Technik aufzeigen [84], [85]. Im Jahr 2017 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Lansac et al. eine Untersuchung zur Standardisierung einer externen Annuloplastie kombiniert mit dem Remodeling-Verfahren. Es wurden 177 Patienten, welche an einer Aortenklappeninsuffizienz litten, mittels Remodeling-Operation in Kombination mit einer externen subvalvulären Annuloplastie behandelt. Als externe Annuloplastie wurde in 56 Fällen ein Dacronring sowie in 121 Fällen ein dehnbarer Annuloplastiering verwendet. Die Untersuchung zeigte eine Reduktion der Reoperationsrate innerhalb der ersten 7 Jahre unter Verwendung eines standardisierten dehnbaren externen Annuloplastieringes verglichen mit einem Dacronring [117]. Folglich ist anzunehmen, dass die Eigenschaften des verwendeten Annuloplastieringes einen ausgeprägten Einfluss auf die hämodynamischen und somit auch klinischen Langzeitergebnisse von externen Annuloplastien haben. Der Vorteil, dass die Aorta für die Fixierung eines externen

Annuloplastieringes nicht eröffnet werden muss, greift bei der Operation in Remodeling-Technik nicht, da hierbei eine Eröffnung der Aorta unumgänglich ist. Um sich dieser Problematik weiter anzunähern, werden derzeit werden zugehörige Follow-Up-Studien (CAVIAAR) durchgeführt [105]. Untersucht werden die Langzeitergebnisse nach Durchführung einer externen, subvalvulären Annuloplastie in Kombination mit einer klappenerhaltenden Operation in Remodeling-Technik. Nachteilige, klappen-assoziierte Ereignisse konnten durch Verwendung einer externen Annuloplastie, in Kombination mit der Remodeling-Technik, verringert werden [89]. Ein systematisches Review unterstrich den zunehmenden Consensus innerhalb der Literatur, die Stabilität der Remodeling-Technik durch eine externe Annuloplastie zu erhöhen [111].

Gleichwohl der vielversprechenden Ergebnisse durch externe Annuloplastien, sind kaum Untersuchungen zur Verwendung interner Annuloplastien bei klappenerhaltender Operation in Remodeling-Technik durchgeführt oder veröffentlicht worden. Eine Reduktion der Aortenklappeninsuffizienz ist für interne, subvalvuläre Annuloplastien im Vorfeld ebenfalls hinreichend belegt worden [118]–[121]. Es bestätigte sich eine, der externen Annuloplastie vergleichbare, Reduktion der Klappenöffnungsfläche und Verbesserung der Schlusseigenschaften [122].

Weitere in-vitro Untersuchungen an porcinen Aortenwurzeln konnten ein größeres Potenzial zur Insuffizienzreduktion bei internen, subvalvulären Annuloplastien gegenüber externen Annuloplastien belegen [92]. Folglich lag es nahe, die Anwendbarkeit und den Einfluss von internen Annuloplastien bei klappenerhaltenden Operationen zu überprüfen.

Diese Untersuchung beschäftigte sich mit dem in-vitro Einfluss von internen, subvalvulären Annuloplastien auf eine insuffiziente Aortenklappe nach Operation in Remodeling-Technik. Die erhobenen Leckagevolumina der Aortenklappe hatten im Rahmen dieser Untersuchung den höchsten Stellenwert. Sie repräsentierten direkt den diastolischen Volumenverlust durch den retrograden Fluss über die Aortenklappe. Somit stellten die Leckagevolumina einen validen Messparameter zum Vergleich der Suffizienz des Klappenschlusses dar. Eine zunehmende Insuffizienz der Aortenklappe führte zu einer Erhöhung der Leckagevolumina. Das aortale Klappenschlussvolumen gilt als Parameter für die Geometrie und Größe der Aortenwurzel. Eine Zunahme des Klappenschlussvolumens spricht für eine Erweiterung des Aortenannulus. Die gemessenen Regurgitationsvolumina stellten die Summe aus Leckage- und Klappenschlussvolumina dar. Im Rahmen der Untersuchung wurde das Regurgitationsvolumen als Parameter zur Bewertung der ventrikulären Volumenbelastung verwendet. Die mathematische Berechnung der effektiven Klappenöffnungsfläche der

Aortenklappe sowie der mittleren und maximalen Druckwerte über der Aortenklappe ergänzten die erhobenen Messwerte um weitere Parameter. Um einen Effekt der Annuloplastien auf eine insuffiziente Aortenklappe bewerten zu können, musste eine postoperative Aortenklappeninsuffizienz artifiziell geschaffen werden. Die durchgeführte Patchdilatation des Aortenannulus konnte eine signifikante Insuffizienz der operierten Aortenklappe herbeiführen. Die erhobenen Volumenmesswerte wiesen signifikant erhöhte Leckagevolumina der dilatierten Aortenwurzel gegenüber der nativen Aortenwurzel auf. Dabei nahm der Mittelwert des Leckagevolumens von -5,8 ml (nativ) auf -8,27 ml (dilatiert) zu (siehe Tabelle 1). Dieses Ergebnis konnte einen direkten Einfluss des Aortenannulusdiameters auf eine Aortenklappeninsuffizienz nach einem Remodeling-Verfahren nachweisen. Gleichzeitig bestätigte die signifikante Erhöhung des Leckagevolumens der dilatierten Aortenwurzel die Ergebnisse früherer Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe [90], [92]. Ein insuffizienter Klappenschluss, insbesondere im Zentrum der Aortenklappe, konnte auch mittels Hochgeschwindigkeitskamera nachgewiesen werden (siehe Abbildung 18). Eine visuell ausreichende Koaptation der Klappentaschen wurde nicht erreicht.

In der hier durchgeführten Untersuchung des Klappenschlussvolumens sowie der effektiven Klappenöffnungsfläche zeigte sich keine signifikante Änderung zwischen der nativen und der dilatierten Aortenwurzel. Bei unzureichender Signifikanz war allenfalls ein Trend zu höheren Klappenschlussvolumina durch Dilatation des Aortenannulus erkennbar. Infolgedessen konnte keine signifikante Änderung der Geometrie durch eine Aortenannulusdilatation innerhalb dieser Untersuchung gezeigt werden, während die Leckagevolumina der dilatierten Aortenwurzel jedoch signifikant erhöht waren. Möglicherweise deutet diese Diskrepanz auf einen nichtlinearen Zusammenhang zwischen Durchmesser des Aortenannulus, effektiver Klappenöffnungsfläche und Ausprägung der Klappeninsuffizienz hin. Dieses Ergebnis könnte ferner darauf hinweisen, dass bereits eine kleine Erweiterung des Aortenannulus zu einer messbaren Klappeninsuffizienz in-vitro möglicherweise aber auch in-vivo führen kann. Zur weiteren Untersuchung und Überprüfung dieser Hypothesen werden weitere Studien benötigt.

Darüber hinaus konnte eine signifikante Erhöhung der Regurgitationsvolumina nach Dilatation des nativen Aortenannulus nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis könnte als Erhöhung der linksventrikulären Volumenbelastung durch eine Aortenannulusdilatation sowie eine Aortenklappeninsuffizienz interpretiert werden. Es ist ausreichend belegt worden, dass eine Aortenklappeninsuffizienz zu einer Volumenbelastung des linken

Ventrikels mit konsekutiver exzentrischer Hypertrophie führt [123]. Ob eine alleinige Dilatation des Aortenannulus ohne signifikante Klappeninsuffizienz in der Lage wäre, eine höhere Volumenbelastung zu generieren, konnte durch diese Untersuchung nicht endgültig geklärt werden. Es konnte aber gezeigt werden, dass eine Aortenannulusdilatation in-vitro geeignet war, eine signifikante Aortenklappeninsuffizienz an einer porcinen Aortenwurzel nach Remodeling-Verfahren zu erzeugen.

Um den Einfluss von internen, subvalvulären Annuloplastien auf die insuffiziente Aortenklappe nach einem Remodeling-Verfahren zu evaluieren, wurden zwei Annuloplastien mit verschiedenartigen Annuloplastierungen durchgeführt. Eine hochsignifikante Reduktion des Leckagevolumens wurde für beide Annuloplastien im Vergleich zu der dilatierten Aortenwurzel nachgewiesen. Der Mittelwert des Leckagevolumens der dilatierten Aortenwurzel konnte durch Implantation der starren Annuloplastie von -8,27 ml auf -6,79 ml hochsignifikant reduziert werden. Die flexible Annuloplastie verringerte den entsprechenden Mittelwert des Leckagevolumens der dilatierten Aortenwurzel hochsignifikant auf -6,44 ml. Es ist anzunehmen, dass die Annuloplastien durch die Verengung des dilatierten Aortenannulus zu einer Verbesserung der Klappen­geometrie und folglich zu einer Verringerung der Klappeninsuffizienz geführt haben. Unterstützt wurde diese Hypothese durch die simultane signifikante Verringerung des Klappenschlussvolumens sowie der effektiven Klappenöffnungsfläche gegenüber der dilatierten Aortenwurzel durch den Einsatz der Annuloplastierung. Sowohl die starre Annuloplastie (AS), bestehend aus einem dacron-umwebtem Metallgestell, als auch die flexible Annuloplastie aus Polyurethan (APU) führten zu einer Verringerung der Klappenöffnungsflächen sowie der Klappenschlussvolumina, wobei zwischen den beiden Annuloplastiearten kein signifikanter Unterschied bestand. Beide Annuloplastien zeigten mit einer Klappenöffnungsfläche von im Mittel ca. 2,1 cm² einen normwertigen Befund, der keine stenotische Komponente aufweist.

Es konnte zudem eine signifikante Erhöhung der transvalvulären Mittel- und Maximaldrücke über der Aortenklappe nach Implantation der Annuloplastierung gezeigt werden. Dies galt sowohl für den starren als auch für den flexiblen Annuloplastierung. Ein Zusammenhang mit der stabilisierenden Funktion des Ringes für die angestrebte Wiederherstellung der Klappen­geometrie ist anzunehmen. Die Erhöhung der transvalvulären Druckwerte kann somit als zusätzlicher Hinweis auf eine Reduktion des Aortenannulusdiameters gewertet werden. Auch hier sei darauf hingewiesen, dass beide

Annuloplastien mit mittleren Druckwerten von ca. 5,8 mmHg und maximalen Druckwerten von ca. 15,5 mmHg einen normwertigen Befund ohne stenotische Komponente zeigten.

Zusammenfassend konnte die Untersuchung nachweisen, dass eine interne, subvalvuläre Annuloplastie die Insuffizienz einer in Remodeling-Technik voroperierten Aortenklappe signifikant reduzieren kann.

Zwischen den Leckagevolumina beider Annuloplastien konnten keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden. Somit bestand kein signifikanter materialspezifischer Unterschied zwischen den Annuloplastierungen bezüglich der Restleckagevolumina nach Durchführung der Annuloplastie. Gleichwohl zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Leckagevolumens nach Anbringen der starren Annuloplastie im Vergleich zur nativen Aortenklappe. Der flexible Annuloplastierung hingegen wies keine signifikante Veränderung der Leckagevolumina zum Nativzustand auf. Eine vollständige Reduktion der Leckagevolumina auf den Ausgangszustand war somit nur für den flexiblen Annuloplastierung nachweisbar. Folglich lässt sich vermuten, dass eine effektivere Reduktion der Aortenklappeninsuffizienz durch die flexible Annuloplastie erreicht werden könnte. Gestützt wird diese Annahme durch die Reduktion der Klappenschlussvolumina und effektiven Klappenöffnungsflächen nach Anbringen der internen Annuloplastien. Sowohl im Vergleich zur dilatierten als auch zur nativen Aortenwurzel konnte nach Implantation der flexiblen Annuloplastie eine hochsignifikante Reduktion der effektiven Klappenöffnungsfläche als auch des Klappenschlussvolumens nachgewiesen werden. Die Implantation der flexiblen Annuloplastie zeigte eine Reduktion der Klappenöffnungsflächen und der Klappenschlussvolumina über den Ausgangszustand hinaus ohne dabei eine stenotische Komponente aufzuweisen. Geometrisch könnte dies auf eine deutliche Verringerung des Aortenannulusdiameters hindeuten. Nach Anbringen der starren Annuloplastie wies diese keine relevante Veränderung der Klappenschlussvolumina oder der Klappenöffnungsflächen gegenüber der nativen Aortenwurzel auf. Dementsprechend scheint es möglich, dass der flexible Annuloplastierung die Geometrie des Aortenannulus stärker beeinflusst als der starre Annuloplastierung.

Möglicherweise führt die annehmbar höhere Anpassungsfähigkeit der flexiblen Annuloplastie zu einer stärkeren Verringerung des Aortenannulusdiameters. Die Eigenschaften des flexiblen Annuloplastieringes könnten zudem zu einer vorteilhafteren subvalvulären Adaption führen. Dies könnte eine effektivere Verringerung des Aortenannulusdiameters und somit der effektiven Klappenöffnungsfläche bedingen. Auch scheint es möglich, dass es aufgrund der Annuloplastie-Naht zu einer Verringerung des

flexiblen Ringdurchmessers gekommen war. Dieser Aspekt erklärt möglicherweise, warum die flexible Annuloplastie den Durchmesser über den Nativzustand hinaus reduzieren konnte. Der Durchmesser des starren Annuloplastierings kann aufgrund seiner rigiden Eigenschaften jedoch nicht durch eine Naht verändert werden. Um die Relevanz der ausgeprägteren Reduktion des Aortenannulusdiameters durch einen flexiblen Annuloplastierung zu bewerten, werden weitere Untersuchungen benötigt. Insbesondere die Langzeitstabilität des Aortenannulus nach Implantation der flexiblen Annuloplastie gilt es zu untersuchen. Der starre Annuloplastierung bietet möglicherweise den Vorteil der höheren Stabilität. Welcher dieser materialspezifischen Aspekte in-vivo potentiell vorteilhaftere Ergebnisse bringen könnte, kann derzeit noch nicht ausreichend beurteilt werden. Es wäre aber denkbar, dass durch den starren Annuloplastierung für ein späteres Valve-in-Ring-Verfahren zur Implantation einer Transkatheterklappenprothese optimale Voraussetzungen geschaffen würden, da dieser durch seine runde Form eine gute Landungszone mit gleichmäßiger Druckverteilung und folglich verbessertem Halt bieten kann [124].

Die vorliegende Untersuchung konnte in-vitro nachweisen, dass beide internen, subvalvulären Annuloplastien die Suffizienz einer in Remodeling-Technik operierten Aortenklappe wieder herstellen können. In-vivo wurde der vorteilhafte Einfluss einer externen Annuloplastie in Kombination mit einer aortenklappenerhaltenden Operation in Remodeling-Technik bereits nachgewiesen [84], [85]. Untersuchungen belegten eine signifikante Reduktion des Aortenannulusdiameters sowie eine Verringerung des Insuffizienzgrades durch die Kombination des Remodeling-Verfahrens mit verschiedenen externen Annuloplastien [84], [87]. Direkt vergleichbare in-vivo-Untersuchungen an internen Annuloplastien nach Remodeling-Operation sind jedoch bisher nicht veröffentlicht worden. Dennoch deutet der Nachweis einer signifikanten in-vitro-Reduktion der Leckage- und Klappenschlussvolumina nach Implantation der internen Annuloplastien auf potentiell vergleichbare und gegebenenfalls physiologischere Ergebnisse im Vergleich zu den externen Annuloplastien hin. Legt man diesbezüglich die Untersuchungen der Forschungsgruppe um Lansac zu Grunde, ist möglicherweise auch in-vivo eine Reduktion der Aortenklappeninsuffizienz durch eine subvalvuläre, interne Annuloplastie in Kombination mit dem Remodeling-Verfahren zu erwarten [84].

Allerdings ist die qualitative Übertragbarkeit der durchgeführten Untersuchung auf die Untersuchungen von Lansac et al. aus den Jahren 2005 und 2006 als eingeschränkt zu bewerten. Grundsätzlich gilt es zu beachten, dass die Arbeitsgruppe um Lansac ihre Ergebnisse in einer klinischen in-vivo-Untersuchung erhoben hat. Die vorliegende

Untersuchung fand ausschließlich in-vitro statt. Hinsichtlich der Methodik führten Lansac et al. die Implantation der externen Annuloplastie zeitgleich, als Kombination, zur Operation in Remodeling-Technik durch. Im Rahmen dieser Arbeit jedoch erfolgte die Durchführung der internen Annuloplastie erst nach der Operation in Remodeling-Technik und Dilatation des Aortenannulus. Die operativen Prozeduren wurden somit nacheinander durchgeführt und der Einfluss von internen Annuloplastien auf bereits insuffiziente, in Remodeling-Technik operierte, Aortenklappen evaluiert. Zudem sollten zwei verschiedene Annuloplastieringe auf ihre Eignung hinsichtlich dieses Untersuchungsziels verglichen werden. Ferner wurde untersucht, ob interne, subvalvulären Annuloplastien eine vertretbare klappenerhaltende Therapiemöglichkeit für eine rekurrende Aortenklappeninsuffizienz nach stattgehabter Remodeling-Operation darstellen könnten. Zusammenfassend unterscheidet sich das Untersuchungsziel und die verwendete Methodik dieser Arbeit merklich von den Untersuchungen um die Arbeitsgruppe von E. Lansac.

Demzufolge kann über einen möglicherweise stabilisierenden Einfluss vor Eintritt einer Aortenklappeninsuffizienz nach Remodeling-Operation derzeit nur spekuliert werden. In Anbetracht der vielversprechenden Untersuchungsergebnisse der Kombination aus externer Annuloplastie und Remodeling-Verfahren scheint es durchaus möglich, auch in-vivo einen stabilisierenden Effekt durch eine interne Annuloplastie zu generieren [84], [85].

Wie bereits vorbeschrieben, sollte dabei die bedingte Übertragbarkeit der Untersuchungsergebnisse stets berücksichtigt werden. Eine fundierte Aussage über den prophylaktischen in-vivo-Einsatz einer internen, subvalvulären Annuloplastie bei Operationen in Remodeling-Technik kann zum jetzigen Forschungszeitpunkt noch nicht getroffen werden. Dabei werden insbesondere weiterführende Untersuchungen zur Reduktion der insuffizienzbedingten Re-Operationsrate nach Kombination einer internen Annuloplastie und dem Remodeling-Verfahren benötigt.

Des Weiteren ist langfristig auch ein prophylaktischer Einsatz eines internen Annuloplastieringes für ein späteres Valve-in-Ring-Verfahren zu bedenken. Hierbei könnte der interne Annuloplastiering für die spätere Implantation einer Transkatheter-Aortenklappe genutzt werden. Vergleichbare Verfahren sind bereits für mittels Annuloplastie rekonstruierte Mitralklappen beschrieben [125].

Limitationen

Die verwendeten Materialien und Methoden dienten vornehmlich der Nachbildung einer möglichst physiologischen Kreislaufsituation. Aufgrund der anatomischen und physiologischen Ähnlichkeit zum humanen Herzen wurden porcine Herzen für die Untersuchung verwendet [126]. Auch wenn dieses Versuchsverfahren wissenschaftlich etabliert ist, so gibt es dennoch Unterschiede in der Anatomie des humanen und des porcinen Herzens, wobei das muskuläre Septum beim Schwein stärker als beim Menschen ausgeprägt ist und durch eine Verengung des Lumens den Druckgradienten erhöhen und hämodynamische Parameter verändern kann [127]. Alle Herzen wurden makroskopisch auf sichtbare Pathologien oder Anomalien überprüft, bevor sie in die Versuchsreihen eingeschlossen wurden. Bei der Durchführung der Annuloplastien fiel mehrmalig ein verdicktes Muskelseptum unterhalb der rechten Aortenklappentasche auf. Im Rahmen dieser Untersuchung konnten dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen porcinen Herzen mit und ohne verdickten Muskelseptum festgestellt werden. Anatomisch betrachtet, gab es für diese porcine Struktur kein Korrelat im menschlichen Herzen. Eine mögliche Lageveränderung einer externen Annuloplastie durch den Muskelvorsprung wird von einigen Untersuchern in Betracht gezogen [83]. Eine Lageveränderung einer internen Annuloplastie konnte im Rahmen dieser Untersuchung nicht festgestellt werden. Es gilt jedoch, diese in weiterführenden Untersuchungen zu evaluieren, um die Übertragbarkeit der Messwerte für den menschlichen Organismus genauer zu prüfen.

Der Pulsduplikator (Links-Herz-Simulator) fand bereits bei wissenschaftlichen Voruntersuchungen Verwendung und gilt als etabliertes Versuchsmodell [92], [128]. Das geschaffene Strömungs- und Druckprofil entspricht dabei in etwa dem des menschlichen Herzens [93]. Eine höhere Variabilität des Blutdrucks, wie sie in-vivo auftreten kann, ist jedoch aufgrund technischer Hürden schwer umzusetzen. Insbesondere Patienten mit einer Dilatation der Aorta ascendens zeigten in Untersuchungen eine höhere Variabilität des Blutdrucks [129]. Angesichts des konstanten Blutdruckprofils der Apparatur ist die Allgemeingültigkeit der Messwerte für den lebenden Organismus als eingeschränkt zu beurteilen.

Anstelle von Humanblut wurde isotonische Kochsalzlösung (0,9% NaCl) verwendet. Das Salz-Wasser-Gemisch zeigt keine Gerinnbarkeit sowie eine geringere biologisch-chemische Anfälligkeit im Vergleich zu Humanblut. Simultan sind durch eine niedrigere Viskosität der Kochsalzlösung andere Untersuchungsergebnisse, insbesondere höhere Leckagevolumina, zu erwarten als bei einer Messung mit Blut. Dieser Aspekt führt zu einer systematischen

Abweichung der Volumen- und Druckmesswerte. Möglicherweise könnte die höhere Viskosität des Blutes zu niedrigeren Leckagevolumina in-vivo führen. Dies hat jedoch nur eine sehr geringe Bedeutung für die durchgeführten Messungen, da die Abweichung für alle untersuchten Parameter gleichermaßen gilt und damit als systematischer Fehler zu betrachten wäre.

Die Operationsprozedur in Remodeling-Technik folgte den Grundsätzen der Beschreibung nach Sir Magdi Yacoub [77]. Entgegen der Originalprozedur wurde auf eine Reimplantation der Koronararterienknöpfe in die Dacron-Neosinus verzichtet, weil ausschließlich die Volumenfluss- und Druckparameter über der porcinen Aortenklappe erhoben wurden. Ein relevanter Messwerteeinfluss durch die Reimplantation der Koronararterien wurde im Rahmen dieser Untersuchung nicht angenommen.

5. Zusammenfassung und wissenschaftlicher Ausblick

Die Durchführung einer aortenklappenerhaltenden Operation ermöglicht den vorteilhaften Erhalt der patienteneigenen Aortenklappe und damit die Vermeidung von pharmakologischen Komplikationen und hohen Reoperationsraten. Gleichzeitig bietet sie ein vielversprechendes postoperatives Langzeit-Outcome [102], [104]–[107]. Dabei profitieren sowohl die Reimplantations-Technik nach David als auch die Remodeling-Technik nach Yacoub von sorgfältiger Patientenselektion und Indikationsstellung [103], [109], [114]. Mit zunehmender Anzahl an durchgeführten Operationen konnten jedoch bedeutende Langzeitkomplikationen im Rahmen von aortenklappenerhaltenden Verfahren festgestellt werden. Mehrere Untersuchungen belegten insbesondere eine höhere Rate an postoperativer Aortenklappeninsuffizienz und assoziierter Re-Operationsrate nach klappenerhaltendem Operationsverfahren in Remodeling-Technik [4], [5], [109], [110]. Gleichwohl wiesen aktuellere Meta-Untersuchungen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Re-Operationsrate von Remodeling-Technik und Reimplantations-Technik nach [111]. Vornehmlich scheint die Stabilität des Aortenannulus einen bedeutenden ätiologischen Faktor für die Entstehung einer postoperativen Aortenklappeninsuffizienz darzustellen. Der Erhalt oder gar die Erhöhung der Stabilität des Aortenannulus könnte folglich die postoperative Komplikationsrate nachhaltig senken. Dennoch ist die aktuelle Literatur- und Datenlage hinsichtlich Therapiemethoden und wirksamer Prophylaxe-Maßnahmen unzureichend. Die vorliegende Arbeit untersuchte den Einfluss interner, subvalvulärer Annuloplastien auf eine insuffiziente Aortenklappe nach klappenerhaltender Operation in Remodeling-Technik. Es wurden zwei durch unsere Arbeitsgruppe entwickelte Annuloplastieringe (starr versus flexibel) hinsichtlich ihres Einflusses auf die valvuläre Hämodynamik in einem Linksherz-Simulator verglichen. Verwendung fanden zehn porcine Aortenwurzeln, die klappenerhaltend in Remodeling-Technik operiert, durch Einsatz eines Patches artifiziell dilatiert und sukzessiv mit zwei unterschiedlichen Annuloplastien rekonstruiert wurden. Evaluiert wurden sowohl das Leckage-, Klappenschluss- und Regurgitationsvolumen als auch der mittlere und maximale Druckgradient über der Aortenklappe und die Klappenöffnungsfläche. Zusätzlich erfolgte eine Beurteilung des Klappenschlussverhaltens mit einer Hochgeschwindigkeitskamera.

Es konnte nachgewiesen werden, dass eine interne, subvalvuläre Annuloplastie eine postoperative Aortenklappeninsuffizienz nach Remodeling-Verfahren in-vitro signifikant reduzieren kann. Der Nachweis konnte sowohl für einen starren Annuloplastierung mit Metallgerüstkern als auch für einen flexiblen Annuloplastierung aus Polyurethan erbracht

werden. Zwischen den Annuloplastierungen zeigten sich hinsichtlich der Verringerung der Aortenklappeninsuffizienz keine signifikanten Unterschiede. Im Rahmen dieser Untersuchung zeigten sich somit keine materialspezifischen Unterschiede der verwendeten Annuloplastieringe auf die Reduktion der Aortenklappeninsuffizienz. Der starre Annuloplastierung bot höhere Stabilität, während der flexible Annuloplastierung eine stärker ausgeprägte Reduktion des Aortenannulusdiameters ermöglichte. Derzeit ist keine Aussage darüber möglich, welcher dieser materialspezifischen Aspekte in-vivo vorteilhaftere Ergebnisse bringen könnte. Gleichzeitig konnte für beide Annuloplastieringe eine signifikante Zunahme des transvalvulären Mittel- und Maximaldrucks gegenüber der dilatierten Aortenklappe ohne Stenosekomponente nachgewiesen werden. Als Ergebnis dieser Studie ist anzunehmen, dass eine subvalvuläre, interne Annuloplastie auch in-vivo zu einer Reduktion der postoperativen Aortenklappeninsuffizienz führen kann. Dennoch werden zur Validierung der in-vitro Untersuchungsergebnisse weiterführende Untersuchungen benötigt. Insbesondere in-vivo Untersuchungen könnten weitere Forschungserkenntnisse zum Einsatz interner Annuloplastien in Kombination mit dem Remodeling-Verfahren erbringen. Ein kombiniertes Operationsverfahren aus klappenerhaltender Operation in Remodeling-Technik mit zeitgleicher Implantation einer internen Annuloplastie könnte zu einer niedrigeren Rate an postoperativer Aortenklappeninsuffizienz führen. Dies wiederum könnte sich in einer niedrigeren Re-Operationsrate nach Remodeling-Verfahren widerspiegeln. Zur weiteren Überprüfung dieser Annahme müssen Untersuchungen zu prophylaktischen Wirkeffekten von internen Annuloplastien auf klappenerhaltende Verfahren durchgeführt werden. Des Weiteren könnte eine derartige Ringimplantation für eine Valve-in-Ring-Prozedur bei einer späteren Transkatheterklappenimplantation genutzt und damit eine, mit einem höheren Operationsrisiko assoziierte, offene Re-Operation vermieden werden. Zusammenfassend ist anzunehmen, dass eine postoperative Aortenklappeninsuffizienz nach klappenerhaltender Remodeling-Operation durch eine interne, subvalvuläre Annuloplastie erfolgreich zu therapieren und möglicherweise bereits durch Einsatz bei der Primäroperation zu vermeiden ist.

Für den verwendeten starren Annuloplastierung liegt ein Patent mit der Patentnummer DE102011107551 (Patenthalter Prof. Dr. med. habil. Hans-Hinrich Sievers) vor.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Statistisches Bundesamt Deutschland and Robert-Koch-Institut, “Todesursachenstatistik 2019. Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes.” 2020. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene_anzahl.html (Stand: 01.07.2021).
- [2] P. Kalmar and E. Irrgang, “Cardiac surgery in Germany during 1991. A report by the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery,” *Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 40, no. 3, pp. 163–165, 1992.
- [3] A. Beckmann, R. Meyer, J. Lewandowski, A. Markewitz, and J. Gummert, “German Heart Surgery Report 2020: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery,” *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 69, no. 04, pp. 294–307, 2021.
- [4] F. S. Schoenhoff, B. Langhammer, K. Wustmann, D. Reineke, A. Kadner, and T. Carrel, “Decision-making in aortic root surgery in Marfan syndrome,” *Eur J Cardiothorac Surg*, vol. 48, no. 6, pp. 931–936, 2015.
- [5] T. E. David, C. M. Feindel, G. D. Webb, J. M. Colman, S. Armstrong, and M. Maganti, “Long-term results of aortic valve-sparing operations for aortic root aneurysm,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 132, no. 2, pp. 347–354, 2006.
- [6] L. Fedele and T. Brand, “The intrinsic cardiac nervous system and its role in cardiac pacemaking and conduction,” *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, vol. 7, no. 4. MDPI AG, pp. 1–33, 2020.
- [7] R. H. Anderson, “The surgical anatomy of the aortic root,” *Multimed. Man. Cardio-Thoracic Surg.*, no. 102, pp. 2527–2530, 2007.
- [8] L. de Kerchove and G. El Khoury, “Anatomy and pathophysiology of the ventriculo-aortic junction: implication in aortic valve repair surgery,” *Ann. Cardiothorac. Surg.*, vol. 2, no. 5, pp. 57–64, 2013.
- [9] L. Gross and M. A. Kugel, “Topographic Anatomy and Histology of the Valves in the Human Heart,” *Am. J. Pathol.*, vol. 7, no. 5, pp. 445–474, 1931.
- [10] M. Misfeld and H.-H. Sievers, “Heart valve macro- and microstructure,” *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, vol. 362, no. 1484, pp. 1421–1436, 2007.
- [11] S. J. Choo, G. McRae, J. P. Olomon, G. St George, W. Davis, C. L. Burlison-Bowles, D. Pang, H. H. Luo, D. Vavra, D. T. Cheung, J. H. Oury, and C. M. Duran, “Aortic root geometry,” *J. Heart Valve Dis.*, vol. 8, no. 4, pp. 407–415, 1999.

- [12] A. Angelini, S. Y. Ho, R. H. Anderson, W. A. Devine, J. R. Zuberbuhler, A. E. Becker, and M. J. Davies, "The morphology of the normal aortic valve as compared with the aortic valve having two leaflets," *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 98, no. 3, pp. 362–367, 1989.
- [13] M. Muriago, M. N. Sheppard, S. Y. Ho, and R. H. Anderson, "Location of the coronary arterial orifices in the normal heart," *Clin. Anat.*, vol. 10, no. 5, pp. 297–302, 1997.
- [14] K. Turner and V. Navaratnam, "The positions of coronary arterial ostia," *Clin. Anat.*, vol. 9, no. 6, pp. 376–380, 1996.
- [15] G. G. Belz, "Elastic properties and Windkessel function of the human aorta," *Cardiovasc. drugs Ther.*, vol. 9, no. 1, pp. 73–83, 1995.
- [16] I. S. Harris and B. L. Black, "Development of the endocardium," *Pediatr. Cardiol.*, vol. 31, no. 3, pp. 391–399, 2010.
- [17] M. Scott and I. Vesely, "Aortic valve cusp microstructure," *Ann Thorac Surg*, vol. 60, no. 2, pp. 391–394, 1995.
- [18] L. H. Cohn, *Cardiac surgery in the adult*. 4th Edition. New York City: McGraw-Hill Education/Medical, 2012.
- [19] Y. F. Missirlis and C. D. Armeniades, "Ultrastructure of the human aortic valve," *Acta Anat. (Basel)*, vol. 98, no. 2, pp. 199–205, 1977.
- [20] C. S. Peskin and D. M. McQueen, "Mechanical equilibrium determines the fractal fiber architecture of aortic heart valve leaflets," *Am. J. Physiol.*, vol. 266, no. 1, pp. 319–328, 1994.
- [21] J. T. Butcher, C. A. Simmons, and J. N. Warnock, "Mechanobiology of the aortic heart valve," *J. Heart Valve Dis.*, vol. 17, no. 1, pp. 62–73, 2008.
- [22] P. A. Heidenreich, J. G. Trogon, O. A. Khavjou, J. Butler, K. Dracup, M. D. Ezekowitz, E. A. Finkelstein, Y. Hong, S. C. Johnston, A. Khera, D. M. Lloyd-Jones, S. A. Nelson, G. Nichol, D. Orenstein, P. W. F. Wilson, and Y. J. Woo, "Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States," *Circulation*, vol. 123, no. 8, pp. 933–944, 2011.
- [23] V. T. Nkomo, J. M. Gardin, T. N. Skelton, J. S. Gottdiener, C. G. Scott, and M. Enriquez-Sarano, "Burden of valvular heart diseases," *Lancet (London, England)*, vol. 368, no. 9540, pp. 1005–1011, 2006.

- [24] E. J. Benjamin, M. J. Blaha, S. E. Chiuve, M. Cushman, S. R. Das, R. Deo, S. D. Ferranti, J. Floyd, M. Fornage, C. Gillespie, C. R. Isasi, M. C. Jiménez, L. C. Jordan, S. E. Judd, D. Lackland, J. H. Lichtman, L. Lisabeth, S. Liu, C. T. Longenecker, R. H. Mackey, K. Matsushita, D. Mozaffarian, M. E. Mussolino, K. Nasir, R. W. Neumar, L. Palaniappan, D. K. Pandey, R. R. Thiagarajan, M. J. Reeves, M. Ritchey, C. J. Rodriguez, G. A. Roth, W. D. Rosamond, C. Sasson, A. Towfighi, C. W. Tsao, M. B. Turner, S. S. Virani, J. H. Voeks, J. Z. Willey, J. T. Wilkins, J. H. Wu, H. M. Alger, S. S. Wong, and P. Muntner, “Heart Disease and Stroke Statistics,” *Circulation*, vol. 135, no. 10, pp. 146–603, 2017.
- [25] R. Bekeredjian and P. A. Grayburn, “Valvular heart disease,” *Circulation*, vol. 112, no. 1, pp. 125–134, 2005.
- [26] G. El Khoury, D. Glineur, J. Rubay, R. Verhelst, Y. D’Udekem D’Acoz, A. Poncelet, P. Astarci, P. Noirhomme, and M. Van Dyck, “Functional classification of aortic root/valve abnormalities and their correlation with etiologies and surgical procedures,” *Current Opinion in Cardiology*, vol. 20, no. 2, pp. 115–121, 2005.
- [27] T. Matsumura, E. Ohtaki, K. Misu, T. Tohbaru, R. Asano, M. Nagayama, K. Kitahara, J. Umemura, T. Sumiyoshi, M. Kawase, T. Ida, H. Kasegawa, and S. Hosoda, “Etiology of aortic valve disease and recent changes in Japan: a study of 600 valve replacement cases,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 86, no. 2–3, pp. 217–223, 2002.
- [28] B. Lung and A. Vahanian, “Epidemiology of acquired valvular heart disease,” *Can. J. Cardiol.*, vol. 30, no. 9, pp. 962–970, 2014.
- [29] J. Soler-Soler and E. Galve, “Worldwide perspective of valve disease,” *Heart*, vol. 83, no. 6, pp. 721–725, 2000.
- [30] P. Nataf and E. Lansac, “Dilation of the thoracic aorta,” *Heart*, vol. 92, no. 9, pp. 1345–1352, 2006.
- [31] P. Mathieu, Y. Bossé, G. S. Huggins, A. Della Corte, P. Pibarot, H. I. Michelena, G. Limongelli, M.-C. Boulanger, A. Evangelista, E. Bédard, R. Citro, S. C. Body, M. Della Nemer, and F. J. Schoen, “The pathology and pathobiology of bicuspid aortic valve,” *J. Pathol. Clin. Res.*, vol. 1, no. 4, pp. 195–206, 2015.

- [32] R. Erbel, V. Aboyans, C. Boileau, E. Bossone, R. Di Bartolomeo, H. Eggebrecht, A. Evangelista, V. Falk, H. Frank, O. Gaemperli, M. Grabenwöger, A. Haverich, B. Iung, A. J. Manolis, F. Meijboom, C. A. Nienaber, M. Roffi, H. Rousseau, U. Sechtem, P. A. Sirnes, R. S. Von Allmen, C. J. M. Vrints, J. L. Zamorano, S. Achenbach, H. Baumgartner, J. J. Bax, H. Bueno, V. Dean, C. Deaton, Ç. Erol, R. Fagard, R. Ferrari, D. Hasdai, A. Hoes, P. Kirchhof, J. Knuuti, P. Kolh, P. Lancellotti, A. Linhart, P. Nihoyannopoulos, M. F. Piepoli, P. Ponikowski, J. L. Tamargo, M. Tendera, A. Torbicki, W. Wijns, S. Windecker, M. Czerny, J. Deanfield, C. Di Mario, M. Pepi, M. J. S. Taboada, M. R. Van Sambeek, and C. Vlachopoulos, “2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases,” *European Heart Journal*, vol. 35, no. 41. Oxford University Press, pp. 2873–2926, 2014.
- [33] J. J. Woo, Y. Y. Koh, K. S. Chang, and S. P. Hong, “A case of iatrogenic aortic valve leaflet perforation after closure of a ventricular septal defect,” *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, vol. 26, no. 1, pp. 169–172, 2010.
- [34] F. Baumann, V. Makaloski, and N. Diehm, “Aortenaneurysma und -dissektion,” *Internist (Berl.)*, vol. 54, no. 5, pp. 535–542, 2013.
- [35] A. M. Booher and K. A. Eagle, “Diagnosis and management issues in thoracic aortic aneurysm,” *Am. Heart J.*, vol. 162, no. 1, pp. 38–46, 2011.
- [36] W. D. Clouse, J. W. Hallett, H. V. Schaff, M. M. Gayari, D. M. Ilstrup, and L. J. Melton, “Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms,” *JAMA*, vol. 280, no. 22, pp. 1926–1929, 1998.
- [37] E. M. Isselbacher, “Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms,” *Circulation*, vol. 6, pp. 816–828, 2005.
- [38] B. Steckmeier, “Epidemiologie der Aortenerkrankung,” *Radiologe*, vol. 41, no. 8, pp. 624–632, 2001.
- [39] D. Guo, S. Hasham, S. Q. Kuang, C. J. Vaughan, E. Boerwinkle, H. Chen, D. Abuelo, H. C. Dietz, C. T. Basson, S. S. Shete, and D. M. Milewicz, “Familial thoracic aortic aneurysms and dissections,” *Circulation*, vol. 103, no. 20, pp. 2461–2468, 2001.
- [40] S.-M. Yuan and H. Jing, “Cystic medial necrosis,” *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, vol. 26, no. 1, pp. 107–115, 2011.

- [41] V. Palmieri, J. N. Bella, D. K. Arnett, M. J. Roman, A. Oberman, D. W. Kitzman, P. N. Hopkins, M. Paranicas, D. C. Rao, and R. B. Devereux, "Aortic root dilatation at sinuses of Valsalva and aortic regurgitation in hypertensive and normotensive subjects: The Hypertension Genetic Epidemiology Network Study," *Hypertension*, vol. 37, no. 5, pp. 1229–1235, 2001.
- [42] J. Erdheim, "Medionecrosis aortae idiopathica cystica," *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.*, vol. 276, no. 1, pp. 187–229, 1930.
- [43] H.-P. Bruch, O. Trentz, and R. Berchtold, *Berchtold Chirurgie*, 5. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH, 2006.
- [44] M. Rahnavardi, T. D. Yan, P. G. Bannon, and M. K. Wilson, "Aortic valve-sparing operations in aortic root aneurysms: remodeling or reimplantation?," *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 13, no. 2, pp. 189–197, 2011.
- [45] G. Herold, *Innere Medizin*, Auflage: 2. Köln: Herold, G, 2011.
- [46] P. O. Daily, H. W. Trueblood, E. B. Stinson, R. D. Wuerflein, and N. E. Shumway, "Management of Acute Aortic Dissections," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 10, no. 3, pp. 237–247, 1970.
- [47] H. W. S. DeBakey M.E. Cooley D.A., Morris G.C. Jr., Crawford E.S., Beall A.C. Jr., "Surgical management of dissecting aneurysms of the aorta," *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 49, pp. 130–149, 1965.
- [48] M. A. McMahan and C. A. Squirrell, "Multidetector CT of Aortic Dissection," *Radiographics*, vol. 30, no. 2, pp. 445–460, 2010.
- [49] T. P. Tran and A. Khoynzhad, "Current management of type B aortic dissection," *Vasc. Health Risk Manag.*, vol. 5, pp. 53–63, 2009.
- [50] P. G. Hagan, C. A. Nienaber, E. M. Isselbacher, D. Bruckman, D. J. Karavite, P. L. Russman, A. Evangelista, R. Fattori, T. Suzuki, J. K. Oh, A. G. Moore, J. F. Malouf, L. A. Pape, C. Gaca, U. Sechtem, S. Lenferink, H. J. Deutsch, H. Diedrichs, J. Marcos y Robles, A. Llovet, D. Gilon, S. K. Das, W. F. Armstrong, G. M. Deeb, and K. A. Eagle, "The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)," *JAMA*, vol. 283, no. 7, pp. 897–903, 2000.
- [51] S. A. LeMaire and L. Russell, "Epidemiology of thoracic aortic dissection," *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 8, no. 2, pp. 103–113, 2011.
- [52] I. Mészáros, J. Mórocz, J. Szlávi, J. Schmidt, L. Tornóci, L. Nagy, and L. Szép, "Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection," *Chest*, vol. 117, no. 5, pp. 1271–1278, 2000.

- [53] E. W. Larson and W. D. Edwards, "Risk factors for aortic dissection," *Am. J. Cardiol.*, vol. 53, no. 6, pp. 849–855, 1984.
- [54] H. I. Michelena, A. D. Khanna, D. Mahoney, E. Margaryan, Y. Topilsky, R. M. Suri, B. Eidem, W. D. Edwards, T. M. Sundt, and M. Enriquez-Sarano, "Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves," *JAMA*, vol. 306, no. 10, pp. 1104–1112, 2011.
- [55] P. C. Spittell, J. A. Spittell, J. W. Joyce, A. J. Tajik, W. D. Edwards, H. V. Schaff, and A. W. Stanson, "Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 68, no. 7, pp. 642–651, 1993.
- [56] K. K. Chan and S. W. Rabkin, "Increasing prevalence of hypertension among patients with thoracic aorta dissection," *Am. J. Hypertens.*, vol. 27, no. 7, pp. 907–917, 2014.
- [57] N. S. Theivacumar, M. A. Stephenson, H. Mistry, and D. Valenti, "Diabetics are less likely to develop thoracic aortic dissection," *Ann. Vasc. Surg.*, vol. 28, no. 2, pp. 427–432, 2014.
- [58] N. S. Theivacumar, M. A. Stephenson, H. Mistry, and D. Valenti, "Diabetes mellitus and aortic aneurysm rupture," *Vasc. Endovascular Surg.*, vol. 48, no. 1, pp. 45–50, 2014.
- [59] C.-L. Tsai, C.-L. Lin, Y.-Y. Wu, D.-C. Shieh, F.-C. Sung, and C.-H. Kao, "Advanced complicated diabetes mellitus is associated with a reduced risk of thoracic and abdominal aortic aneurysm rupture," *Diabetes. Metab. Res. Rev.*, vol. 31, no. 2, pp. 190–197, 2015.
- [60] A. Bierbrauer, M. Dilger, and T. Fink, "Acute aortic dissection - vascular emergency with numerous pitfalls," *Vasa.*, vol. 37, no. 1, pp. 53–59, 2008.
- [61] J. C. Blankenship and A. K. Almquist, "Cardiovascular complications of thrombolytic therapy in patients with a mistaken diagnosis of acute myocardial infarction," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 14, no. 6, pp. 1579–1582, 1989.
- [62] J. I. Fann, J. A. Smith, D. C. Miller, R. S. Mitchell, K. A. Moore, G. Grunkemeier, E. B. Stinson, P. E. Oyer, B. A. Reitz, and N. E. Shumway, "Surgical management of aortic dissection during a 30-year period," *Circulation*, vol. 92, no. 9, pp. 113–121, 1995.
- [63] A. White, J. Broder, J. Mando-Vandrick, J. Wendell, and J. Crowe, "Acute aortic emergencies-Part 2," *Adv. Emerg. Nurs. J.*, vol. 35, no. 1, pp. 28–52, 2013.

- [64] K. Kallenbach, T. Oelze, R. Salcher, C. Hagl, M. Karck, R. G. Leyh, and A. Haverich, "Evolving strategies for treatment of acute aortic dissection type A," *Circulation*, vol. 110, no. 11, pp. 243–249, 2004.
- [65] L. H. Cohn, "Fifty years of open-heart surgery," *Circulation*, vol. 107, no. 17, pp. 2168–2170, 2003.
- [66] J. J. Livesay, G. N. Messner, and W. K. Vaughn, "Milestones in the treatment of aortic aneurysm: Denton A. Cooley, MD, and the Texas Heart Institute.," *Texas Hear. Inst. J.*, vol. 32, no. 2, pp. 130–134, 2005.
- [67] D. A. Cooley, D. E. Mahaffey, and M. E. De Bakey, "Total excision of the aortic arch for aneurysm.," *Surg. Gynecol. Obstet.*, vol. 101, no. 6, pp. 667–672, 1955.
- [68] D. A. Cooley and M. E. De Bakey, "Resection of entire ascending aorta in fusiform aneurysm using cardiac bypass," *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 162, no. 12, pp. 1158–1159, 1956.
- [69] M. W. Wheat, Jr., J. R. Wilson, and T. D. Bartley, "Successful replacement of the entire ascending aorta and aortic valve," *JAMA*, vol. 188, no. 8, pp. 717–719, 1964.
- [70] H. Bentall and A. De Bono, "A technique for complete replacement of the ascending aorta," *Thorax*, vol. 23, no. 4, pp. 338–339, 1968.
- [71] S. Maddalo, J. Beller, and A. DeAnda, "A Bentall Is Not a Bentall Is Not a Bentall: The Evolution of Aortic Root Surgery.," *Aorta (Stamford, Conn.)*, vol. 2, no. 5, pp. 169–178, 2014.
- [72] P. Zubiato and J. H. Kay, "Surgical treatment of aneurysm of the ascending aorta with aortic insufficiency and marked displacement of the coronary ostia.," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 71, no. 3, pp. 415–421, 1976.
- [73] C. Cabrol, A. Pavie, P. Mesnildrey, I. Gandjbakhch, L. Laughlin, V. Bors, and T. Corcos, "Long-term results with total replacement of the ascending aorta and reimplantation of the coronary arteries.," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 91, no. 1, pp. 17–25, 1986.
- [74] C. Cabrol, I. Gandjbakhch, and B. Cham, "Aneurysms of the ascending aorta; total replacement with reimplantation of the coronary arteries (author's transl.).," *Nouv. Presse Med.*, vol. 7, no. 5, pp. 363–365, 1978.
- [75] N. T. Kouchoukos, T. H. Wareing, S. F. Murphy, and J. B. Perrillo, "Sixteen-year experience with aortic root replacement. Results of 172 operations.," *Ann. Surg.*, vol. 214, no. 3, pp. 308–318, 1991.

- [76] T. E. David, "Aortic valve sparing operations: A review," *Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 45, no. 4, pp. 205–212, 2012.
- [77] M. H. Yacoub, "Valve-Conserving Operation for Aortic Root Aneurysm or Dissection," *Oper. Tech. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 1, no. 1, pp. 57–67, 1996.
- [78] T. E. David, "Remodeling the Aortic Root and Preservation of the Native Aortic Valve," *Oper. Tech. Card. Thorac. Surg.*, vol. 1, no. 1, pp. 44–56, 1996.
- [79] J. F. M. Bechtel, A. W. Erasmi, M. Misfeld, and H. H. Sievers, "Rekonstruktive Aortenklappenchirurgie: Ross-, David- und Yacoub-verfahren," *Herz*, vol. 31, no. 5, pp. 413–422, 2006.
- [80] E. Lansac, I. Di Centa, J. Vojacek, J. Nijs, J. Hlubocky, G. Mecozzi, and M. Debauchez, "Valve sparing root replacement: the remodeling technique with external ring annuloplasty," *Ann. Cardiothorac. Surg.*, vol. 2, no. 1, pp. 117–123, 2013.
- [81] W. J. Taylor, W. B. Thrower, H. Black, and D. E. Harken, "The surgical correction of aortic insufficiency by circumclusion," *J. Thorac. Surg.*, vol. 35, no. 2, pp. 192–205, 1958.
- [82] C. Cabrol, A. Cabrol, G. Guiraudon, and M. Bertrand, "Treatment of aortic insufficiency by means of aortic annuloplasty," *Arch Mal Coeur Vaiss*, vol. 59, no. 9, pp. 1305–1312, 1966.
- [83] H.-J. Schäfers, "Aortic annuloplasty: A new aspect of aortic valve repair," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 41, no. 5, pp. 1124–1125, 2012.
- [84] E. Lansac, I. Di Centa, S. Varnous, A. Rama, F. Jault, C. M. G. Duran, C. Acar, A. Pavie, and I. Gandjbakhch, "External aortic annuloplasty ring for valve-sparing procedures," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 79, no. 1, pp. 356–358, 2005.
- [85] E. Lansac, I. Di Centa, N. Bonnet, P. Leprince, A. Rama, C. Acar, A. Pavie, and I. Gandjbakhch, "Aortic prosthetic ring annuloplasty: A useful adjunct to a standardized aortic valve-sparing procedure?," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 29, no. 4, pp. 537–544, 2006.
- [86] E. Lansac, I. Di Centa, F. Raoux, N. Bulman-Fleming, A. Ranga, A. Abed, M. Ba, A. Paolitto, D. Letourneur, and A. Meddahi-Pellé, "An expansible aortic ring for a physiological approach to conservative aortic valve surgery," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 138, no. 3, pp. 718–724, 2009.

- [87] M. Wuliya, G. Sleilaty, I. Di Centa, N. Khelil, A. Berrebi, D. Czitrom, L. Mankoubi, M. Noghin, M. C. Malergue, G. Chatellier, M. Debauchez, and E. Lansac, “An expansible aortic ring to preserve aortic root dynamics after aortic valve repair,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 47, no. 3, pp. 482–490, 2015.
- [88] S. H. Cho, D. H. Kim, and Y. T. Kwak, “Valve-sparing root replacement: Aortic root remodeling with external subvalvular ring annuloplasty,” *Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 49, no. 6, pp. 489–492, 2016.
- [89] E. Lansac, O. Bouchot, E. Arnaud Crozat, R. Hacini, F. Doguet, R. Demaria, A. Leguerrier, J. Jouan, D. Chatel, S. Lopez, T. Folliguet, C. Acar, P. Leprince, T. Langanay, O. Jegaden, J. P. Bessou, B. Albat, C. Latremouille, J.-N. N. Fabiani, G. Fayad, J. P. Fleury, B. Pasquet, M. Debauchez, I. Di Centa, and F. Tubach, “Standardized approach to valve repair using an expansible aortic ring versus mechanical Bentall,” *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 149, no. 2, pp. 37–45, 2015.
- [90] D. Richardt, B. Bucsky, E. I. Charitos, H. H. Sievers, and M. Scharfschwerdt, “A novel rigid annuloplasty ring for aortic valve reconstruction: An in vitro investigation,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 97, no. 3, pp. 811–815, 2014.
- [91] M. A. Sarsam and M. Yacoub, “Remodeling of the aortic valve anulus,” *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 105, no. 3, pp. 435–438, 1993.
- [92] M. Scharfschwerdt, M. Pawlik, H. H. Sievers, and E. I. Charitos, “In vitro investigation of aortic valve annuloplasty using prosthetic ring devices,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 40, no. 5, pp. 1127–1130, 2011.
- [93] M. Scharfschwerdt, M. Misfeld, and H.-H. Sievers, “The influence of a nonlinear resistance element upon in vitro aortic pressure tracings and aortic valve motions.,” *ASAIO J.*, vol. 50, no. 5, pp. 498–502, 2004.
- [94] A. P. Yoganathan, Z. He, and S. Casey Jones, “Fluid Mechanics of Heart Valves,” *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 6, no. 1, pp. 331–362, 2004.
- [95] A. J. Dare, J. P. Veinot, W. D. Edwards, H. D. Tazelaar, and H. V Schaff, “New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990.,” *Hum. Pathol.*, vol. 24, no. 12, pp. 1330–1338, 1993.
- [96] L. J. Olson, R. Subramanian, and W. D. Edwards, “Surgical pathology of pure aortic insufficiency: a study of 225 cases.,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 59, no. 12, pp. 835–41, 1984.

- [97] B. Waller, J. Howard, and S. Fess, "Pathology of aortic valve stenosis and pure aortic regurgitation a clinical morphologic assessment," *Clin. Cardiol.*, vol. 17, no. 2, pp. 85–92, 1994.
- [98] K. J. Grande, R. P. Cochran, P. G. Reinhall, and K. S. Kunzelman, "Mechanisms of aortic valve incompetence: finite element modeling of aortic root dilatation.," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 69, no. 6, pp. 1851–1857, 2000.
- [99] T. Friedman, A. Mani, and J. A. Elefteriades, "Bicuspid aortic valve: clinical approach and scientific review of a common clinical entity," *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, vol. 6, no. 2, pp. 235–248, 2008.
- [100] G. B. Luciani, G. Casali, A. Tomezzoli, and A. Mazzucco, "Recurrence of aortic insufficiency after aortic root remodeling with valve preservation.," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 67, no. 6, pp. 1849–52, 1999.
- [101] S. C. Reimold, S. F. Aranki, E. S. Caguioa, S. D. Solomon, V. Birjiniuk, L. H. Cohn, and R. T. Lee, "An External Aortic Root Device for Decreasing Aortic Regurgitation: In Vitro and In Vivo Animal Studies," *J. Card. Surg.*, vol. 9, no. 3, pp. 304–313, 1994.
- [102] N. D. Patel, E. S. Weiss, D. E. Alejo, L. U. Nwakanma, J. A. Williams, H. C. Dietz, P. J. Spevak, V. L. Gott, L. A. Vricella, and D. E. Cameron, "Aortic Root Operations for Marfan Syndrome: A Comparison of the Bentall and Valve-Sparing Procedures," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 85, no. 6, pp. 2003–2011, 2008.
- [103] D. Tian, M. Rahnavardi, and T. D. Yan, "Aortic valve sparing operations in aortic root aneurysms: remodeling or reimplantation?," *Ann. Cardiothorac. Surg.*, vol. 2, no. 1, pp. 44–52, 2013.
- [104] M. H. Yacoub, P. Gehle, V. Chandrasekaran, E. J. Birks, A. Child, R. Radley-Smith, T. E. David, G. Ziemer, and M. B. Mitchell, "Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 115, no. 5, pp. 1080–1090, 1998.
- [105] E. Lansac, I. Di Centa, G. Sleilaty, O. Bouchot, E. Arnaud Crozat, D. Blin, C. Acar, and M. Debauchez, "An aortic ring to standardise aortic valve repair: Preliminary results of a prospective multicentric cohort of 144 patients," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 38, no. 2, pp. 147–154, 2010.
- [106] T. E. David, M. Maganti, and S. Armstrong, "Aortic root aneurysm: Principles of repair and long-term follow-up," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 140, no. 6, pp. 14–19, 2010.

- [107] F. A. Kari, K.-N. Doll, W. Hemmer, M. Liebrich, H.-H. Sievers, D. Richardt, H. Reichenspurner, C. Detter, M. Siepe, M. Czerny, and F. Beyersdorf, "Survival and freedom from aortic valve-related reoperation after valve-sparing aortic root replacement in 1015 patients," *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 22, no. 4, pp. 431–438, 2016.
- [108] R. G. Leyh, C. Schmidtke, H. H. Sievers, and M. H. Yacoub, "Opening and closing characteristics of the aortic valve after different types of valve-preserving surgery.," *Circulation*, vol. 100, no. 21, pp. 2153–2160, 1999.
- [109] T. Hanke, E. I. Charitos, U. Stierle, D. Robinson, A. Gorski, H.-H. Sievers, and M. Misfeld, "Factors associated with the development of aortic valve regurgitation over time after two different techniques of valve-sparing aortic root surgery.," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 137, no. 2, pp. 314–319, 2009.
- [110] L. Liu, W. Wang, X. Wang, C. Tian, Y. H. Meng, and Q. Chang, "Reimplantation versus remodeling: A meta-analysis," *J. Card. Surg.*, vol. 26, no. 1, pp. 82–87, 2011.
- [111] B. Arabkhani, A. Mookhoek, I. Di Centa, E. Lansac, J. A. Bekkers, R. De Lind Van Wijngaarden, A. J. J. C. Bogers, J. J. M. Takkenberg, R. van Lind Wijngaarden, A. J. J. C. Bogers, and J. J. M. Takkenberg, "Reported outcome after valve-sparing aortic root replacement for aortic root aneurysm: A systematic review and meta-analysis," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 100, no. 3, pp. 1126–1131, 2015.
- [112] T. Oka, Y. Okita, M. Matsumori, K. Okada, H. Minami, H. Munakata, T. Inoue, A. Tanaka, T. Sakamoto, A. Omura, and T. Nomura, "Aortic Regurgitation After Valve-Sparing Aortic Root Replacement: Modes of Failure," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 92, no. 5, pp. 1639–1644, 2011.
- [113] T. Kunihara, D. Aicher, S. Rodionychewa, H. V. Groesdonk, F. Langer, F. Sata, and H. J. Schäfers, "Preoperative aortic root geometry and postoperative cusp configuration primarily determine long-term outcome after valve-preserving aortic root repair," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 143, no. 6, pp. 1389–1395, 2012.
- [114] T. E. David, "Aortic Valve Sparing in Different Aortic Valve and Aortic Root Conditions," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 68, no. 6, pp. 654–664, 2016.
- [115] H.-J. Schäfers, A. Raddatz, W. Schmied, H. Takahashi, Y. Miura, T. Kunihara, and D. Aicher, "Reexamining remodeling," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 149, no. 2, pp. 30–36, 2015.

- [116] E. Lansac, I. Di Centa, R. Escande, M. Ba, N. Kellil, E. A. Crozat, E. Portocarrero, A. Abed, A. Paolitto, M. Debauchez, and A. M.- Pellé, “An Expandible Aortic Ring for a Standardized and Physiological Approach of Aortic Valve Repair,” *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 138, no. 3, pp. 718–724, 1992.
- [117] E. Lansac, I. Di Centa, G. Sleilaty, S. Lejeune, A. Berrebi, P. Zacek, and M. Debauchez, “Remodeling root repair with an external aortic ring annuloplasty,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 153, no. 5, pp. 1033–1042, 2017.
- [118] S. Y. Hahm, S. J. Choo, J. W. Lee, J. B. Seo, T. H. Lim, J. K. Song, J. K. Shin, and M. G. Song, “Novel technique of aortic valvuloplasty,” *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 29, no. 4, pp. 530–536, 2006.
- [119] J. L. Schomburg, M. T. Lahti, G. R. Ruth, and R. W. Bianco, “Internal Aortic Annuloplasty: A Novel Technique,” *J. Investig. Surg.*, vol. 24, no. 5, pp. 222–226, 2011.
- [120] J. S. Rankin, L. A. Beavan, and W. E. Cohn, “Technique for aortic valve annuloplasty using an intra-annular ‘hemispherical’ frame,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 142, no. 4, pp. 933–936, 2011.
- [121] D. Mazzitelli, C. Stamm, J. S. Rankin, C. Nöbauer, J. Pirk, B. Meuris, P. S. Crooke, A. Wagner, L. A. Beavan, C. D. Griffin, D. Powers, B. Nasser, C. Schreiber, R. Hetzer, and R. Lange, “Hemodynamic outcomes of geometric ring annuloplasty for aortic valve repair: A 4-center pilot trial,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 148, no. 1, pp. 168–175, 2014.
- [122] L. de Kerchove, R. Vismara, A. Mangini, G. B. Fiore, J. Price, P. Noirhomme, C. Antona, and G. El Khoury, “In vitro comparison of three techniques for ventriculo-aortic junction annuloplasty,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 41, no. 5, pp. 1117–1124, 2012.
- [123] G. Maurer, “Aortic regurgitation,” *Heart*, vol. 92, no. 7, pp. 994–1000, 2006.
- [124] M. Andreas, M. Russo, S. Kuwata, N. Cesarovic, C. Wang, A. Guidotti, M. Lipiski, J. S. Rankin, E. Regar, M. Taramasso, F. Maisano, and A. Weber, “Transcatheter aortic valve-in-ring implantation: feasibility in an acute, preclinical, pilot trial,” *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 28, no. 6, pp. 908–915, 2019.
- [125] A. Long and P. Mahoney, “Transcatheter Mitral Valve-in-Valve and Valve-in-Ring Replacement in High-Risk Surgical Patients: Feasibility, Safety, and Longitudinal Outcomes in a Single-Center Experience,” *J. Invasive Cardiol.*, vol. 30, no. 9, pp. 324–328, 2018.

- [126] P. P. Lelovas, N. G. Kostomitsopoulos, and T. T. Xanthos, “A comparative anatomic and physiologic overview of the porcine heart,” *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.*, vol. 53, no. 5, pp. 432–438, 2014.
- [127] S. J. Crick, M. N. Sheppard, S. Y. Ho, L. Gebstein, and R. H. Anderson, “Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure,” *J Anat*, vol. 193, no. 1, pp. 105–119, 1998.
- [128] A. Erasmi, H.-H. H. Sievers, M. Scharfschwerdt, T. Eckel, and M. Misfeld, “In vitro hydrodynamics, cusp-bending deformation, and root distensibility for different types of aortic valve-sparing operations: Remodeling, sinus prosthesis, and reimplantation,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 130, no. 4, pp. 1044–1049, 2005.
- [129] M. B. Karataş, G. İpek, Y. Çanga, B. Güngör, K. S. Özcan, E. Arugaslan, Z. Y. Günaydin, G. Durmuş, T. Onuk, K. Kalenderoğlu, E. Akdeniz, and O. Bolca, “Assessment of Short-term Blood Pressure Variability in Patients With Ascending Aortic Dilatation,” *Clin. Cardiol.*, vol. 38, no. 12, pp. 757–762, 2015.

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
Abb.	Abbildung
AI	Aortenklappeninsuffizienz
APU	Flexibler Annuloplastierung aus Polyurethan
AS	Starrer Annuloplastierung mit Metallgerüstkern
BAA	Bauchaortenaneurysma
CAVIAAR	Conservative Aortic Valve surgery for aortic Insufficiency and Aneurysm of the Aortic Root
CMN	Zystische Medianekrose Erdheim-Gsell
D	Dilatierte Aortenwurzel nach Remodeling-Operation
EOA	Effective orifice area
g	Gramm
Hz	Hertz
IMH	Intramurales Hämatom
kg	Kilogramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule; Torr
N	Native Aortenwurzel nach Remodeling-Operation
NaCl	Kochsalzlösung
Pa	Pascal
PAU	Penetrierendes Aortenulcus
PTFE	Polytetrafluorethylen
TAA	Thorakales Aortenaneurysma
TVP Max	Transvalvulärer Maximaldruck der Aortenklappe
TVP Mean	Transvalvulärer Mitteldruck der Aortenklappe
VClose	Schlussvolumen der Aortenklappe
VLeak	Leckagevolumen der Aortenklappe
VReg	Regurgitationsvolumen der Aortenklappe
vs	Versus

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Zeichnung der longitudinal eröffneten Aortenwurzel	3
Abb. 2: Histologie einer Aortenklappentasche im Längsschnitt	5
Abb. 3: Stanford-Klassifikation der Aortendissektion	10
Abb. 4: Darstellung der Remodeling-Technik nach Yacoub	13
Abb. 5: Starrer Annuloplastierung aus Metall mit Dacronummantelung (AS).....	18
Abb. 6: Flexibler Annuloplastierung aus Polyurethan (APU).....	19
Abb. 7: Präparierte Aortenwurzel ohne Operation in Remodeling-Technik.....	20
Abb. 8: Nativer Untersuchungszustand der präparierten Aortenwurzel.....	22
Abb. 9: Darstellung einer Patchdilatation des nativen Aortenannulus	23
Abb. 10: Originaldarstellung des verwendeten Pulsduplikators	25
Abb. 11: Detaillierte Schemadarstellung des verwendeten Pulsduplikators	27
Abb. 12: Leckagevolumina der Aortenklappe.....	30
Abb. 13: Klappenschlussvolumina der Aortenklappe	31
Abb. 14: Regurgitationsvolumina der Aortenklappe.....	32
Abb. 15: Transvalvuläre Mitteldrücke der Aortenklappe.....	33
Abb. 16: Transvalvuläre Maximaldrücke der Aortenklappe	34
Abb. 17: Effektive Klappenöffnungsfläche der Aortenklappe	35
Abb. 18: Zentrale Aortenklappeninsuffizienz nach Patchdilatation des Aortenringes	36

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Leckagevolumina der Aortenklappe in ml.	66
Tabelle 2: Schlussvolumina der Aortenklappe in ml	67
Tabelle 3: Regurgitationsvolumina der Aortenklappe in ml	68
Tabelle 4: Transvalvuläre Mitteldrücke der Aortenklappe in mmHg	69
Tabelle 5: Transvalvuläre Maximaldrücke der Aortenklappe in mmHg.....	70
Tabelle 6: Effektive Klappenöffnungsflächen der Aortenklappe in cm ²	69

7.4 Rohdaten

Tabelle 1: Leckagevolumina der Aortenklappe in ml.

Abkürzungen: Aortenwurzel (A), nativer Zustand (N), dilatierter Zustand (D), starre Annuloplastie (AS), flexible Annuloplastie (APU), Mittelwert (MW), Median, Standardabweichung (STABW)

A	N	D	AS	APU
A01	-7,62	-9,68	-9,80	-7,36
A02	-5,71	-6,58	-3,77	-3,96
A03	-7,24	-11,71	-8,48	-10,38
A04	-10,67	-13,07	-11,01	-10,66
A05	-5,07	-6,28	-5,56	-4,61
A06	-4,63	-8,79	-6,93	-7,27
A07	-4,43	-5,71	-4,57	-4,29
A08	-4,04	-5,60	-4,50	-4,63
A09	-5,17	-9,21	-7,64	-7,62
A10	-3,42	-6,10	-5,69	-3,58
MW	-5,80	-8,27	-6,79	-6,44
MEDIAN	-5,12	-7,69	-6,31	-5,95
STABW	2,05	2,52	2,29	2,49

Tabelle 2: Schlussvolumina der Aortenklappe in ml.

Abkürzungen: Aortenwurzel (A), nativer Zustand (N), dilatierter Zustand (D), starre Annuloplastie (AS), flexible Annuloplastie (APU), Mittelwert (MW), Median, Standardabweichung (STABW)

A	N	D	AS	APU
A01	-6,83	-7,63	-6,56	-6,10
A02	-10,37	-19,74	-12,88	-11,96
A03	-15,12	-19,40	-23,37	-12,72
A04	-10,23	-9,10	-9,32	-9,67
A05	-13,57	-14,04	-11,33	-7,32
A06	-10,91	-9,47	-8,80	-7,68
A07	-11,25	-15,50	-9,69	-11,35
A08	-17,73	-13,21	-9,23	-12,14
A09	-11,76	-15,62	-12,00	-10,39
A10	-12,52	-13,43	-9,05	-9,61
MW	-12,03	-13,71	-11,22	-9,89
MEDIAN	-11,51	-13,74	-9,50	-10,03
STABW	2,82	3,90	4,40	2,14

Tabelle 3: Regurgitationsvolumina der Aortenklappe in ml.

Abkürzungen: Aortenwurzel (A), nativer Zustand (N), dilatierter Zustand (D), starre Annuloplastie (AS), flexible Annuloplastie (APU), Mittelwert (MW), Median, Standardabweichung (STABW)

A	N	D	AS	APU
A01	-14,45	-17,31	-16,36	-13,46
A02	-16,08	-26,49	-16,65	-15,93
A03	-22,36	-31,12	-31,85	-23,10
A04	-20,90	-22,18	-20,33	-20,33
A05	-18,64	-20,33	-16,89	-11,92
A06	-15,54	-18,25	-15,72	-14,95
A07	-15,68	-21,21	-14,26	-15,64
A08	-21,77	-18,81	-13,73	-16,77
A09	-16,93	-24,83	-19,64	-18,01
A10	-15,94	-19,53	-14,74	-13,19
MW	-17,83	-22,01	-18,02	-16,33
MEDIAN	-16,51	-20,77	-16,50	-15,78
STABW	2,74	4,09	5,04	3,24

Tabelle 4: Transvalvuläre Mitteldrücke der Aortenklappe in mmHg.

Aufgrund einer technischen Fehlmessung konnte der Mitteldruckwert der starren Annuloplastie (AS) der Datenreihe A03 nicht berücksichtigt werden. Abkürzungen: Aortenwurzel (A), nativer Zustand (N), dilatierter Zustand (D), starre Annuloplastie (AS), flexible Annuloplastie (APU), Mittelwert (MW), Median, Standardabweichung (STABW)

A	N	D	AS	APU
A01	3,74	3,06	3,09	5,71
A02	2,43	1,86	3,63	3,52
A03	2,30	2,18		3,09
A04	2,50	4,29	5,98	5,75
A05	3,98	6,00	6,52	6,26
A06	4,02	4,26	6,36	7,73
A07	6,20	4,40	4,97	6,85
A08	6,34	4,27	6,66	7,58
A09	4,33	2,54	5,99	3,22
A10	4,42	4,92	9,24	8,78
MW	4,03	3,78	5,83	5,85
MEDIAN	4,00	4,26	5,99	6,00
STABW	1,35	1,25	1,71	1,90

Tabelle 5: Transvalvuläre Maximaldrücke der Aortenklappe in mmHg.

Aufgrund einer technischen Fehlmessung konnte der Maximaldruckwert der starren Annuloplastie (AS) der Datenreihe A03 nicht berücksichtigt werden. Abkürzungen: Aortenwurzel (A), nativer Zustand (N), dilatierter Zustand (D), starre Annuloplastie (AS), flexible Annuloplastie (APU), Mittelwert (MW), Median, Standardabweichung (STABW)

A	N	D	AS	APU
A01	16,11	11,23	9,40	15,90
A02	7,03	8,65	14,15	11,90
A03	10,64	10,31		16,07
A04	18,04	15,48	19,38	15,99
A05	14,05	12,60	15,97	15,96
A06	15,62	17,28	17,32	19,35
A07	15,02	8,75	10,72	13,29
A08	12,16	10,63	14,78	19,94
A09	18,03	8,80	20,32	10,11
A10	7,76	16,19	19,79	15,31
MW	13,44	11,99	15,76	15,38
MEDIAN	14,54	10,93	15,97	15,93
STABW	3,74	3,09	3,68	2,87

Tabelle 6: Effektive Klappenöffnungsfläche der Aortenklappe in cm².

Aufgrund einer technischen Fehlmessung konnte die effektive Klappenöffnungsfläche der starren Annuloplastie (AS) der Datenreihe A03 nicht berücksichtigt werden. Abkürzungen: Aortenwurzel (A), nativer Zustand (N), dilatierter Zustand (D), starre Annuloplastie (AS), flexible Annuloplastie (APU), Mittelwert (MW), Median, Standardabweichung (STABW)

A	N	D	AS	APU
A01	2,37	2,42	2,45	1,98
A02	3,01	3,28	2,68	2,67
A03	3,01	3,23		2,68
A04	3,14	2,28	1,93	1,96
A05	2,69	2,14	2,09	2,15
A06	2,39	2,52	1,93	1,74
A07	1,96	2,46	2,29	1,91
A08	2,01	2,33	1,97	1,84
A09	2,68	3,35	2,24	3,03
A10	2,15	1,95	1,43	1,44
MW	2,54	2,59	2,11	2,14
MEDIAN	2,54	2,44	2,09	1,97
STABW	0,41	0,48	0,34	0,47

8. Danksagungen

Bedanken möchte ich mich bei Allen, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben. Insbesondere bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. habil. Hans-Hinrich Sievers für die Bereitstellung eines interessanten Forschungsthemas, der Zuweisung eines zuverlässigen Betreuers und der benötigten Materialien.

Zudem möchte ich herzlichst meiner Doktormutter Frau Privatdozentin Dr. med. habil. Doreen Richardt und auch Herrn Privatdozent Dr. med. habil. Boris Nasserri danken, die mich mit Geduld und ruhiger Hand durch den gesamten Dissertationsprozess geführt haben und immer ein offenes Ohr für mich hatten. Des Weiteren will ich Herrn Dipl.-Ing. Dr. rer. hum. biol. Michael Scharfschwerdt danken für die tatkräftige Unterstützung, effiziente Problemlösung und exzellente Laborleitung, welche einen einwandfreien Untersuchungsablauf ermöglicht haben.

Zum Schluss möchte ich meinen Eltern, Benilde Leal und Dipl.-Ing. José Francisco dos Reis danken, welche mir mit ihrem unendlichen Zuspruch und ihrer stets fürsorglichen Unterstützung überhaupt ermöglichten diesen Weg zu gehen.

Vielen Dank!