

Universität zu Lübeck

Sektion Medizin

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

---

In-vitro-Untersuchungen zur initialen Bildung und  
Lokalisation von Thromben an einer neu entwickelten  
mechanischen Dreiflügel-Aortenklappenprothese

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

-Aus der Sektion Medizin-



vorgelegt von

Christian Stephan

aus Münster

Lübeck

2023

1. Berichterstatter/-in: Prof. Dr. med. Doreen Richardt, LL.M.

2. Berichterstatter/-in: Prof. Dr. med. Frank Bode

Tag der mündlichen Prüfung: 20.07.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den Lübeck, den 20.07.2023

Promotionskommission der Sektion Medizin

# Inhaltsverzeichnis

## Inhaltsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1. 1 Allgemeine Vorbemerkungen.....	1
1. 2 Anatomie der Aortenklappe.....	6
1. 3 Erkrankungen der Aortenklappe.....	8
1. 3. 1 Insuffizienz der Aortenklappe .....	9
1. 3. 2 Stenose der Aortenklappe .....	12
1. 4 Therapeutische Verfahren.....	16
1. 5 Historischer Überblick zu mechanischen Herzklappensubstituten .....	22
1. 6 Zielsetzung und Aufgabenstellung .....	25
2. Material und Methoden .....	29
2. 1 Blutgerinnung und Milchgerinnung im Vergleich .....	29
2. 2 Untersuchte Herklappenprothesen.....	33
2.2.1 Neu entwickelte Dreiflügel-Aortenklappenprothese (novel tri-leaflet mechanical heart valve prosthesis) .....	33
2. 2. 2 St. Jude Medical® Regent™ .....	39
2. 2. 3 On-X® Herzklappenprothese .....	41
2. 3 Versuchsdurchführung und Auswertung .....	43
2. 4 Statistik .....	48
3. Ergebnisse.....	49
3. 1 Neu entwickelte Dreiflügel–Aortenklappenprothese (novel tri-leaflet mechanical heart valve prosthesis) .....	49
3. 2 St. Jude Medical® Regent™ .....	54
3. 3 On-X® .....	56
3. 4 Vergleich der getesteten Herzklappenprothesen .....	59
4. Diskussion .....	61
5. Limitationen.....	70
6. Zusammenfassung .....	72
7. Literaturverzeichnis .....	74
8. Anhang.....	88
8. 1 Abbildungsverzeichnis .....	88

8. 2 Tabellenverzeichnis .....	91
8. 3 Tabellarischer Anhang.....	92
8. 4 Bildanhang.....	94
8. 5 Patent novel tri-leaflet mechanical heart valve prosthesis (Patent: US 9,775,708 B2) .....	96
8. 6 zugehörige Publikation .....	97
9. Danksagungen .....	98
10. Lebenslauf .....	99

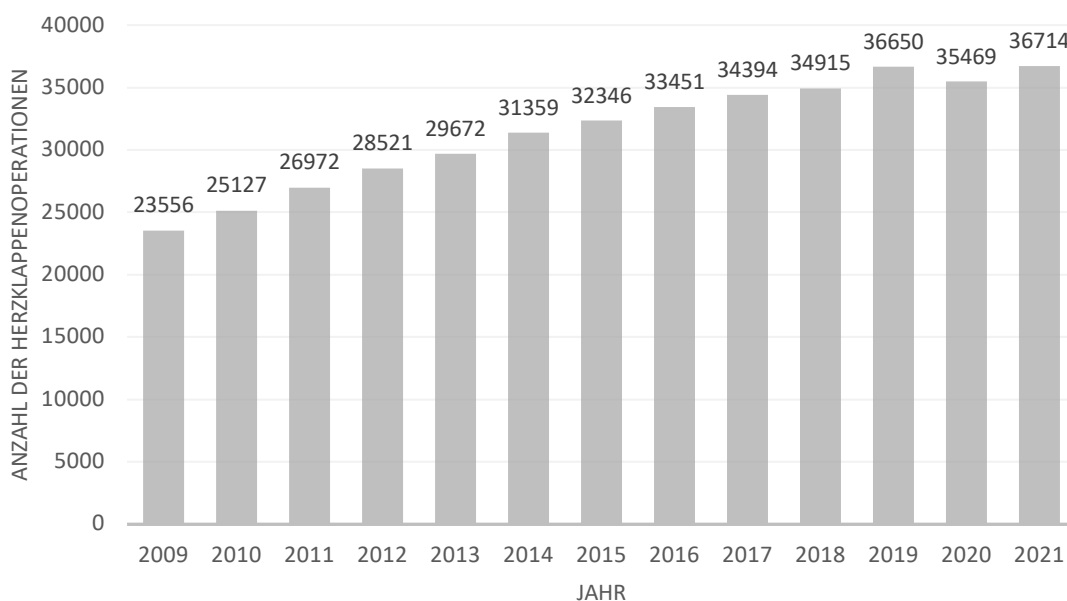
## Abkürzungsverzeichnis:

Arg	Arginin
AVR	Aortic Valve Replacement
BS	Below the Struts
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
EOA	Effective Orifice Area
Gly	Glysin
GPIb $\alpha$	Glycoprotein Ib $\alpha$
GPVI	Glycoprotein VI
HLL	Hinge Lateral Leaflet orientation
HML	Hinge Medial Leaflet orientation
INR	International Normalised Ratio
Met	Methionin
MH	Medial Hinge
MVR	Mitral Valve Replacement
PEEK	Polyetheretherketon
Phe	Phenylalanin
SJM <sup>®</sup>	St. Jude Medical <sup>®</sup> Regent <sup>™</sup>
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TiAl6V4	Titanium-Aluminium-Vanadium-Legierung (Titan Grade 5)

# 1. Einleitung

## 1.1 Allgemeine Vorbemerkungen

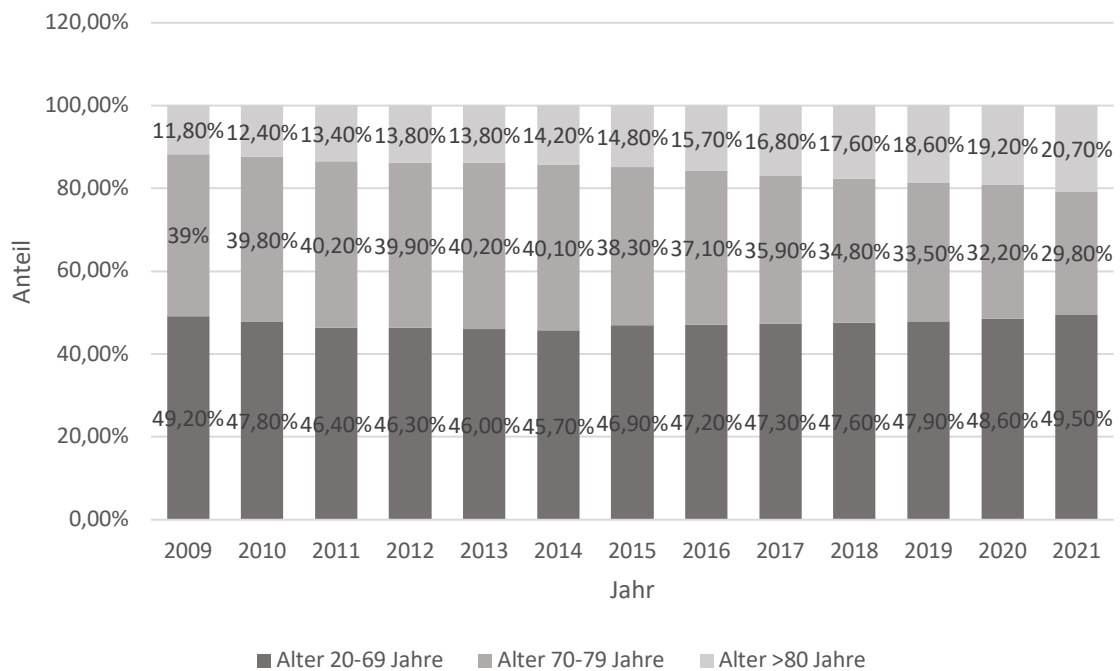
Herzklappenerkrankungen stellen eine erhebliche globale Krankheitslast dar (1). Sie sind die dritthäufigste Ursache für kardiovaskuläre Erkrankungen. Mit steigender Lebenserwartung steigt ebenfalls die Häufigkeit ihres Auftretens (2). Allein in Deutschland wurden im Jahr 2020 92.809 Operationen am Herzen durchgeführt. Davon betrafen 35.469 (38,2%) die Herzklappen (Abbildung 1. 1) (3,4).



**Abbildung 1. 1 Anzahl der in Deutschland durchgeführten Eingriffe an Herzklappen insgesamt (inkl. TAVI) 2009 - 2020. Modifiziert nach (3–5). Grafik: C. Stephan**

Der allgemeine demographische Wandel, mit einer zunehmenden Zahl älterer Menschen, spiegelt sich auch im Anteil der herzchirurgischen Patient:innen, welche zum Zeitpunkt der Operation am Herzen bereits über 70 Jahre alt sind, wider. 2020 lag dieser Anteil an allen durchgeführten Herzoperationen bei 51,4%. 19,2% der Patient:innen waren im Jahr 2020 zum Zeitpunkt des Eingriffes über 80 Jahre alt (3). Gleichzeitig wird die deutsche Bevölkerung im Schnitt immer älter. So ist die Lebenserwartung innerhalb der letzten 30 Jahre deutlich gestiegen. Nach der Webseite des Statistischen Bundesamtes destatis aus dem

Juli 2021 erhöhte sich die Lebenserwartung auf 83,4 Jahre bei Frauen bzw. 78,5 bei Männern (6). Neben hohem Lebensalter sind auch kongenitale Malformationen, wie die bicuspide Aortenklappe, ein Risikofaktor für behandlungsbedürftige Herzklappenvitien (Abbildung 1. 2) (7,8).

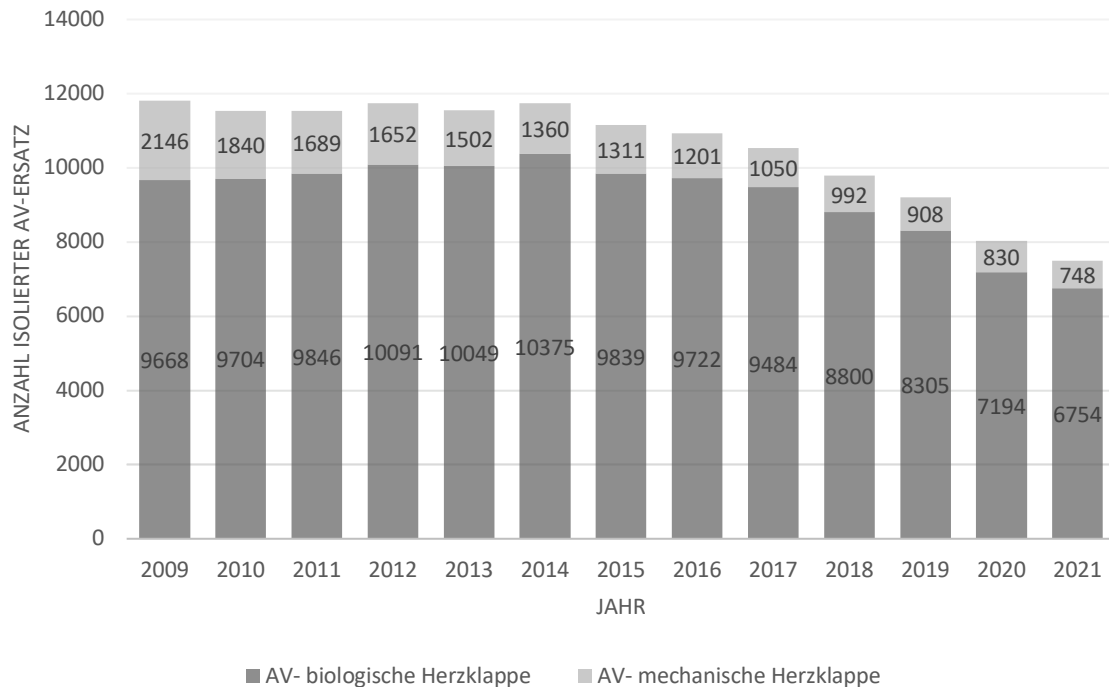


**Abbildung 1. 2 Altersverteilung bei Herzoperationen 2009 - 2020 (Patienten <20 Jahren und Schrittmacher/ implantierbare Defibrillatoren nicht eingeschlossen). Modifiziert nach (3,5,8). Grafik C. Stephan**

Beide Formen der Herzklappenfehlfunktion, Stenose und Insuffizienz, betreffen meist die Klappen des linken Herzens, die Mitral - beziehungsweise (bzw.) die Aortenklappe (5,9). Mit einer Fallzahl von 24601 im Jahr 2021 stellt die Aortenklappe den häufigsten Eingriffsort bei Eingriffen an einer einzelnen Herzklappe dar (4). Typisches Krankheitsbild ist dabei die Aortenklappenstenose, die durch eine Kalzifizierung der Klappentaschen und des Klappenrings hervorgerufen wird. Bei älteren Patient:innen geschieht dies meist im Rahmen einer allgemeinen Arteriosklerose, kann aber auch durch kongenitale Malformationen der Aortenklappe hervorgerufen werden. Betroffene zeigen dann häufig bereits in jüngeren Jahren Symptome (10). Von der Aortenklappenstenose unterscheidet

man die Aortenklappeninsuffizienz. Diese wird zum Beispiel durch prolabierende Klappentaschen oder eine Dilatation der Aortenwurzel hervorgerufen. Gemeinsam ist beiden Vitien eine Druck - und Volumenbelastung des linken Ventrikels, in deren Folge eine pathologische Hypertrophie bzw. Dilatation entstehen kann. Unbehandelt können diese zu Herzinsuffizienz führen und bedürfen häufig einer chirurgischen Intervention (11). Möglichkeiten des Ersatzes der erkrankten Herzklappe bietet ein biologischer (= Bioprothesen) oder mechanischer Herzklappenersatz. Mechanische Herzklappen besitzen im Gegensatz zu Ersatzklappen biologischen Ursprungs die Notwendigkeit einer lebenslangen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, mit den entsprechenden Risiken für thrombembolische Ereignisse und Blutungen. Zudem können sie störende Klick - Geräusche verursachen. Überlegen sind sie Bioprothesen jedoch in ihrer Haltbarkeit. Mechanische Ersatzklappen zeigen kaum nennenswerte Degenerationserscheinungen, wohingegen Bioprothesen - abhängig vom Alter des Patienten oder der Patientin bei der Implantation – in der Regel eine maximale Haltbarkeit von 10 bis 15 Jahren aufweisen (12). Die Verwendung von mechanischen Herzklappenprothesen ist in den letzten Jahren zurückgegangen, obwohl sie keinen Nachteil im Hinblick auf das Überleben liefern (Abbildung 1. 3) (12).





**Abbildung 1. 3 Isolierter Aortenklappenersatz mit biologischen bzw. mechanischen Herzklappenprothesen (2009 - 2020). AV = Atrio - Ventrikular. (Ross - OP, homograft Implantationen und TAVI nicht eingeschlossen. Modifiziert nach (3–5,8). Grafik: C. Stephan**

Auf der Basis dieser Gegebenheiten entstand das Bestreben eine mechanische Herzklappenprothese zu konstruieren, die deren positive Aspekte beibehält, gleichzeitig aber ohne die negativen Eigenschaften auskommt.

Die meist verwendeten, kommerziell erhältlichen mechanischen Aortenklappenprothesen waren damals wie heute zweiflügelig. Da die native Aortenklappe mit ihren drei Taschen ohne Zweifel die besten Eigenschaften im Hinblick auf Strömung und Thrombogenität aufweist, entstand das vorrangige Ziel das Design so nahe wie möglich an die anatomischen Gegebenheiten anzupassen. Die Entwicklung der neuen Aortenklappenprothese begann in den 1980er und Anfang der 1990er Jahre. Prägnantestes Merkmal ist dabei die Dreiflügeligkeit, im Vergleich zu den handelsüblichen Prothesen. Es entstanden erste Prototypen (Abbildung 1. 4).



**Abbildung 1. 4** Erstes Modell aus gehärtetem Knetgummi (links); Erste 1:1 - Modelle aus Messing (rechts) (13). Fotos: Prof. Dr. med. H. - H. Sievers

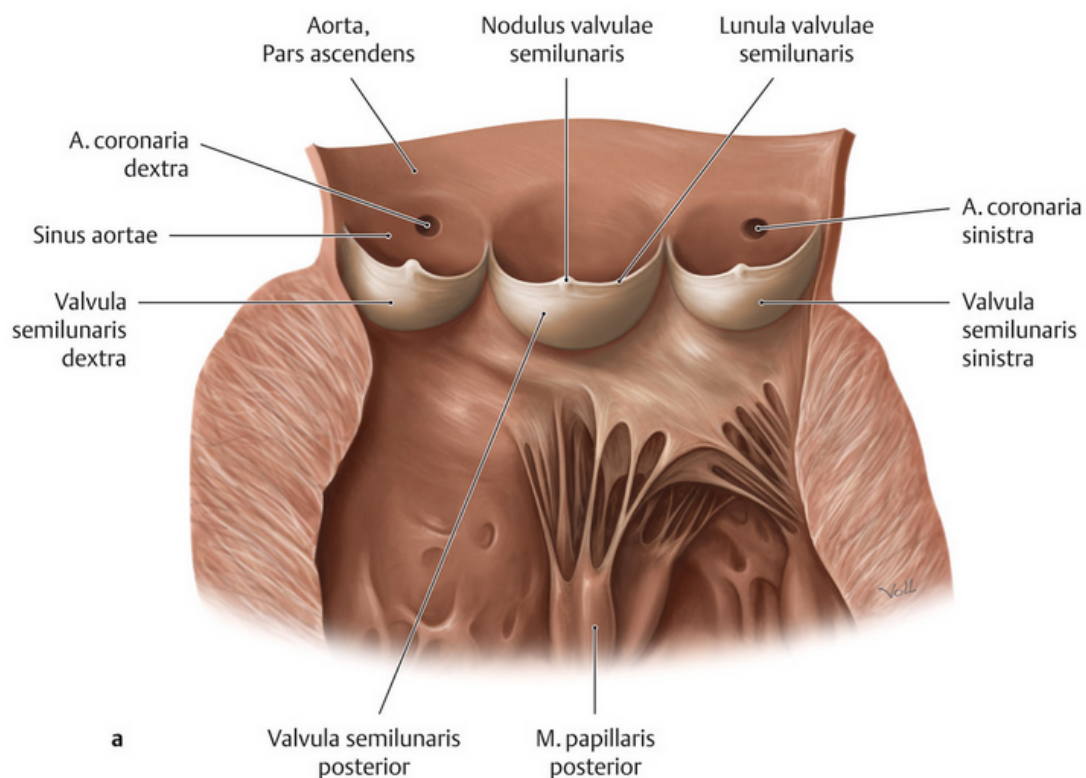
Trotz guter in - vitro Ergebnisse der ersten Prototypen, waren die darauf folgenden in - vivo Tests nicht zufriedenstellend (13,14). Die Entwicklung wurde weitergeführt, positive Designcharakteristika wurden herausgearbeitet und Materialien getestet. Durch diese Weiterentwicklung entstanden die in dieser Arbeit getesteten aktuellen Laborprototypen (Abbildung 1. 5) der neuen Dreiflügel - Aortenklappenprothese (13). Diese weisen physiologischere Flügelbewegungs - und Strömungsmuster auf und wurden in dieser Arbeit auf ihre Thrombogenität untersucht (15).



**Abbildung 1. 5** Neu entwickelte Dreiflügel - Aortenklappenprothese, in dieser Arbeit verwendetes Model. Foto: C. Stephan

## 1. 2 Anatomie der Aortenklappe

Die Aortenklappe, auch Valvula aortae genannt, befindet sich zwischen dem linken Ventrikel (Ventriculus sinister) und der Aorta. Sie verhindert den Rückstrom des Blutes aus der Aorta zurück in den linken Ventrikel und sorgt so für einen unidirektionalen Fluss. Die Aortenklappe setzt sich aus drei Taschen bzw. Valvulae semilunares zusammen, weshalb sie als Taschenklappe bezeichnet wird (16). Entsprechend ihrer Lagebeziehung zu den Abgängen der Koronararterien werden diese Taschen als Valvula semilunaris dextra, Valvula semilunaris sinistra und Valvula semilunaris posterior bezeichnet (16,17). Der freie Rand der Taschen ragt ins Lumen des Ostiums hinein. In der Mitte dieses freien Randes befindet sich eine feine, knotige Struktur, der Nodus valvulae semilunaris. Von diesem Nodus ausgehend erstreckt sich nach links und rechts entlang des freien Randes der Tasche ein Saum, welcher als Lunula valvulae semilunaris bezeichnet wird (Abbildung 1. 6).



**Abbildung 1. 6 Linksventrikulärer Ausflusstrakt mit dreitaschiger Aortenklappe. Hier aufgeschnitten und wie ein Buch aufgeklappt. Verwendet mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlags (18).**

Gemeinsam sorgen die *Noduli valvularum semilunarium* mit den *Lunulae valvularum semilunarium* für einen dichten Klappenschluss während der Diastole.

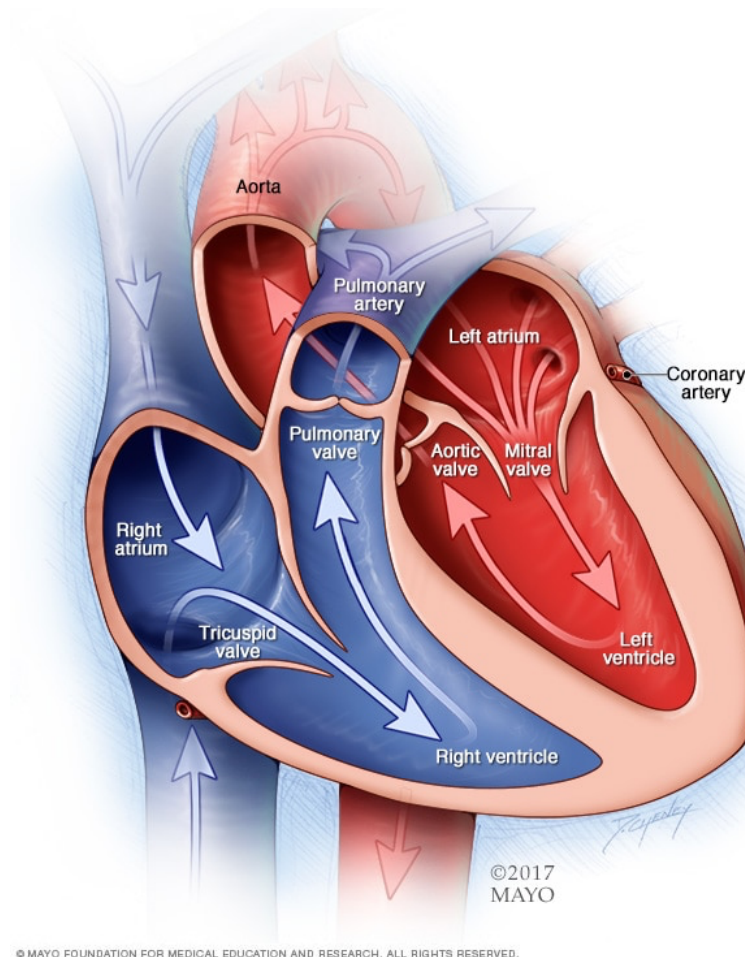
Die Bereiche, an welchen zwei Taschen miteinander verbunden sind, werden als Kommissur bezeichnet (19). In der Aortenwand sind die Taschen der Aortenklappe kronenförmig in einem Ring aus festen Bindegewebsfasern verankert, was man als anatomischen *Annulus aortae* bezeichnet. Als *Sinus aortae* werden die Räume, welche von den drei Taschen der Aortenklappe eingefasst werden mit den Vertiefungen in der Gefäßwand („Ausbuchtungen“) bezeichnet. Die Koronararterien (*Arteria coronaria dextra* und *sinistra*) entspringen im *Sinus* der zugehörigen Tasche. Sie versorgen den Herzmuskel mit Blut. (16,20). Durch die kuppelförmige Ausbuchtung der *Sinus aortae* wird ein Verlegen der Ostien der Koronararterien verhindert. Die Strömungen innerhalb der *Sinus* sorgen einerseits dafür, dass sich die *Valvulae aortae* während der Klappenöffnung nicht an die Aortenwand anlegen und andererseits für einen permanenten Fluss, wodurch ein thrombogener Verschluss der Koronarostien verhindert wird (21).

Die Aortenwurzel, auch *Bulbus aortae* genannt, setzt sich aus den oben genannten Strukturen zusammen: Dem Aortenannulus, den *Sinus aortae*, den Ostien der *Arteriae coronariae dextra* et *sinistra* und den *Valvulae aortae* (22).

Eine uneingeschränkte Funktion der Aortenklappe verhindert nahezu vollständig den Rückstrom des Blutes aus der Aorta in den linken Ventrikel. Die Klappenfunktion der Aortenklappe beeinflusst daher die Funktionstüchtigkeit des linken Ventrikel, das Herzzeitvolumen und letztendlich die gesamte Herzfunktion (19,20).

### 1.3 Erkrankungen der Aortenklappe

Beim gesunden Herzen grenzen vier Herzklappen die beiden Vorhöfe und die beiden Kammern voneinander ab. Abbildung 1.7 zeigt die physiologischen Flussverhältnisse.



**Abbildung 1.7 Kammern und Klappen des menschlichen Herzens und die physiologischen Flussverhältnisse. Verwendet mit freundlicher Genehmigung der Mayo Foundation for Medical Education and Research, alle Rechte vorbehalten (23)**

Einzelne Pathomechanismen von Herzklappenerkrankungen sind noch nicht vollends verstanden und meist kommt es erst bei bereits fortgeschrittenen Symptomen zur Diagnostik. Behandelt werden schwerere Klappenerkrankungen oder - defekte in der Regel durch einen chirurgischen Klappenersatz, eine Klappenrekonstruktion oder eine interventionelle Therapie. Verbesserte mechanische und biologische Herzklappenprothesen und immer weiterentwickelte Rekonstruktionsprozeduren sowie ein verbessertes prä -, intra - und

postoperatives Management führen zu einem immer besseren Outcome bei herzchirurgischen Eingriffen. Das bedeutet geringere intraoperative Sterberaten, weniger postoperative Komplikationen und ein im Folgenden verlängertes Überleben im Vergleich zu unbehandelten Patient:innen mit der gleichen Erkrankung (24,25).

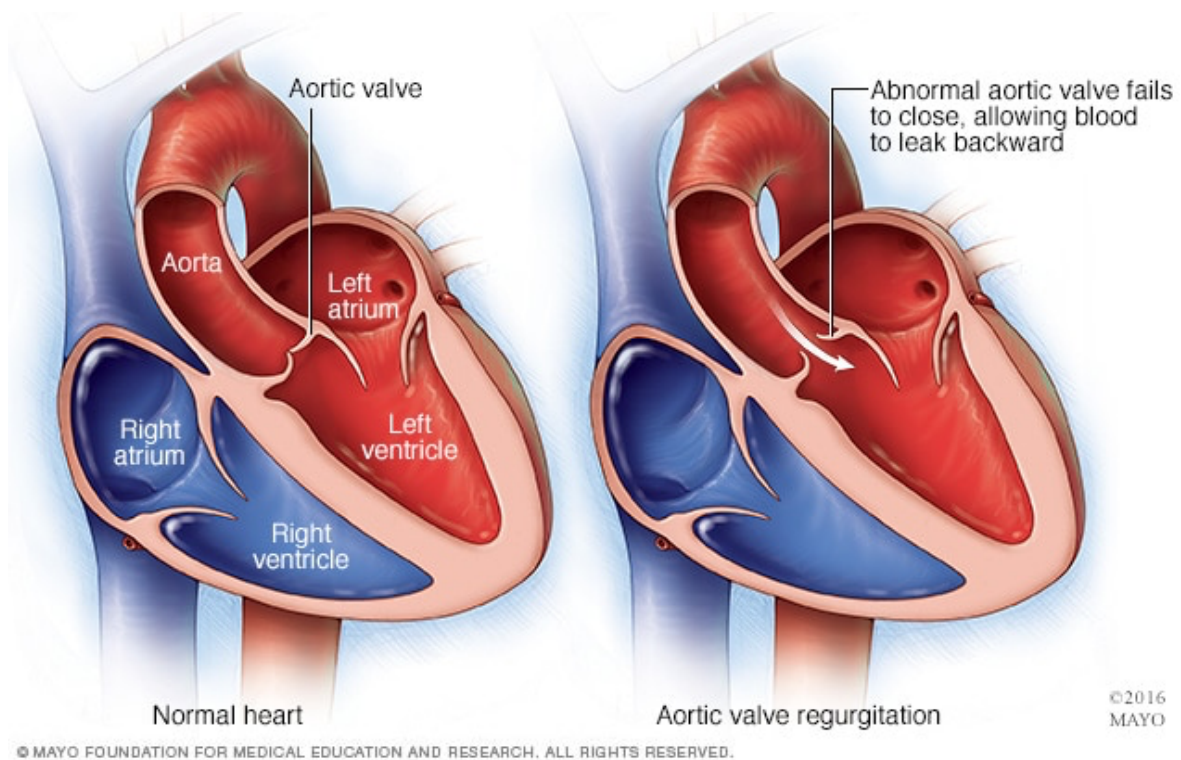
Des Weiteren hat die Einführung der minimal - invasiven Methoden ein neues Behandlungsspektrum für Patient:innen eröffnet, die zuvor auf Grund ihrer Vorerkrankungen als inoperabel galten (24,25).

Im Folgenden werden Erkrankungen der Aortenklappe sowie die entsprechenden Therapieverfahren detailliert beschrieben, da die in dieser Arbeit getestete und patentierte Herzklappenprothese für die Aortenposition konstruiert wurde (26).

### **1. 3. 1 Insuffizienz der Aortenklappe**

Die Herzklappeninsuffizienz bezeichnet eine Undichtigkeit einer Herzklappe. Hämodynamisch ist dies gekennzeichnet durch einen unzureichenden Klappenschluss mit Rückfluss von Blut, ohne Aufrechterhaltung eines unidirektionalen Flusses. Dadurch kann es insbesondere zu einer Schädigung der einzelnen Blutbestandteile, thrombembolische Ereignisse oder besonders ausgeprägte Belastungen der Klappensegel bzw. Klappentaschen kommen (9). Insuffizienzen können alle Herzklappen betreffen. Ihre Ursachen können angeboren oder erworben sein.

Eine Aortenklappeninsuffizienz ist auf einen unzureichenden Schluss oder eine Fehladaptation der Aortenklappentaschen zurückzuführen. Gründe können z.B. Veränderungen an den Klappentaschen, ihrer umgebenden Strukturen (wie der Aortenwurzel und des Aortenklappenannulus) oder auch eine Kombination beider sein. Dies ermöglicht während der Diastole einen Rückfluss des Blutes aus der Aorta in den linken Ventrikel (Abbildung 1. 8), (27).



**Abbildung 1. 8** intakte Aortenklappenfunktion (links) und Aortenklappe mit Insuffizienz (rechts).  
 Verwendet mit freundlicher Genehmigung der Mayo Foundation for Medical Education and Research, alle Rechte vorbehalten (23,28)

Die Insuffizienz der Aortenklappe wird in chronisch und akut eingeteilt. Als Ursachen einer chronischen Aortenklappeninsuffizienz gelten z.B. primäre Klappenveränderungen und die Dilatation der Aortenwurzel (29). Die Dilatation der Aortenwurzel kann beispielsweise durch altersbedingte Degenerationen oder systemische Erkrankungen wie das Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom verursacht werden. Weitere Ätiologien umfassen entzündliche und vaskulitische Erkrankungen (z.B. Lupus erythematoses, Ankylosierende Spondylitis und rheumatoide Arthritis) (31, 33–35). Einer der häufigsten Gründe für primäre Klappenveränderungen bei einer chronischen Insuffizienz ist die Degeneration von kongenitalen, bicuspiden Aortenklappen. Bei diesem angeborenen Herzklappenfehler kommt es, meist durch eine fehlende Separation der Taschen in der Embryonalphase, zu einer makroskopischen Aortenklappe mit nur zwei (im Extremfall einer) statt drei Taschen (8, 30, 36). Ebenfalls häufig ist die, ähnlich atherosklerotischen Veränderungen, zunehmende Verkalkung und abnehmende Flexibilität der Klappentaschen.

In Regionen der Welt mit einer medizinisch weniger intensiven Betreuung, ist das rheumatische Fieber mit Herzbeteiligung eine weit verbreitete Ursache für Schäden an der Aortenklappe, welche zu einer Insuffizienz führen können (31, 33, 34).

Akute Insuffizienzen der Aortenklappe sind häufig zurückzuführen auf eine infektiöse Endokarditis. Dabei werden die Taschen der Aortenklappe beschädigt, perforiert oder adaptieren auf Grund einer möglichen anhaftenden bakteriellen Vegetation nicht korrekt (31, 36). Eine weitere mögliche Ursache für eine akute Aortenklappeninsuffizienz ist eine Aortendissektion Typ A nach Stanford. Diese betrifft (unter anderem) die Aorta ascendens und kann Einfluss auf den Klappenapparat haben, da sie, je nach Ausdehnung der Dissektion, zu einer Fehladaptation, einem Prolaps und einer Insuffizienz der Klappentaschen führen kann (31). Weitere, weniger häufige, Ursachen sind die nichtbakterielle Endokarditis, die Laceration der Aorta und Komplikationen durch invasive Eingriffe wie Valvuloplastien und perkutane Ballon-Dilatationen bei Aortenisthmusstenose (30, 38, 39).

Die Folge einer Aortenklappeninsuffizienz kann eine konstante Volumenüberbelastung des linken Ventrikels, ein erhöhtes Schlagvolumen und damit verbunden ein gesteigerter systolischer Blutdruck sein. Die Kombination dieser Faktoren führt längerfristig zu einer dilatativen, exzentrischen Hypertrophie des linksventrikulären Myokards mit einem erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch. Gleichzeitig verringert sich das effektive Schlagvolumen und die Dauer der Diastole nimmt ab, was ein vermindertes Sauerstoffangebot für den Herzmuskel zu Folge hat. Dieses Missverhältnis zwischen myokardialen Sauerstoffbedarf und -angebot führt zur Ischämie und auf Dauer zur linksventrikulären Herzinsuffizienz (32,37,38).

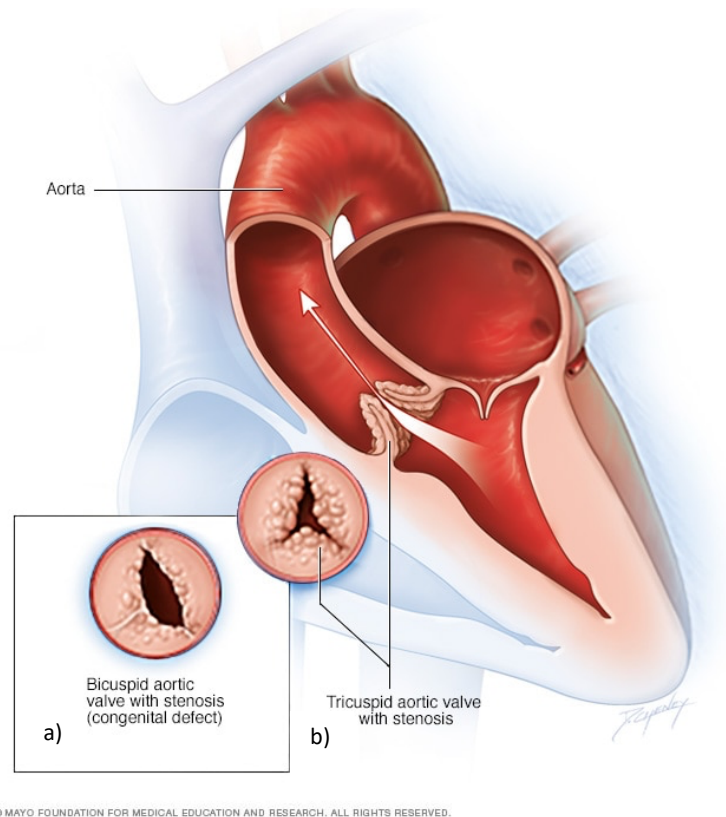


### **1. 3. 2 Stenose der Aortenklappe**

Das klinische Bild einer stenotischen Herzklappe ist das Resultat einer Verengung auf Klappenebene, kann aber auch sub- oder supra- valvulär auftreten. Am häufigsten tritt es auf valvulärer Ebene auf und ist zurückzuführen auf eine Fibrosierung oder Kalzifikation der Klappentaschen oder Kommissuren. Die Ursachen für eine stenotische Herzklappe können angeboren oder erworben sein (9).

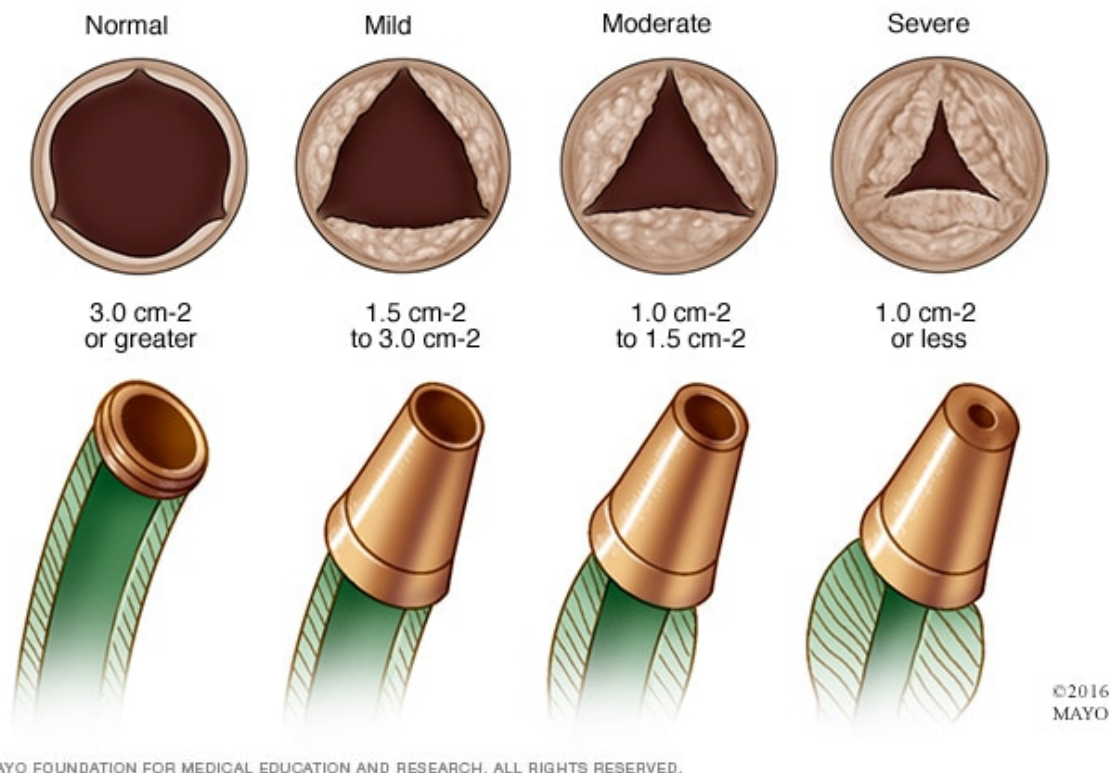
Die Aortenklappenstenose wird vor allem durch eine degenerative Kalzifikation, kongenitale Malformationen der Klappe und rheumatisches Fieber verursacht (Abbildung 1. 9). Kalzifikationen der Aortenklappe und degenerative Veränderungen sind die am häufigsten auftretenden Veränderungen der Aortenklappe beim Erwachsenen (39). Es wird davon ausgegangen, dass diese durch proliferative und entzündliche Veränderungen der Klappentaschen hervorgerufen werden, was reaktionär zur Einlagerung von Kalzium führt und eine Verdickung der Klappentaschen zur Folge hat. Diese versteifen mit zunehmender Verdickung, was die Mobilität der Klappentaschen einschränkt (6, 35, 45, 46).

Kongenitale Malformationen der Aortenklappe umfassen unter anderem bicuspidale sowie die dazuzählenden unicuspiden Herzklappen (9, 36, 47). Bicuspidale Aortenklappen werden - anders als unicuspidale Aortenklappen - oft erst im späteren Lebensverlauf symptomatisch (10). „Echte“ bicuspidale Aortenklappen bestehen aus zwei Taschen, sowohl morphologisch als auch funktionell. Die häufigste Form einer bicuspidalen Aortenklappe besteht jedoch aus drei statt zwei Entwicklungsanlagen von Taschen und Kommissuren. Vermutlich findet während der Embryonalentwicklung eine nicht ausreichende Separation von zwei Taschen-Anlagen statt (33).



**Abbildung 1. 9: Stenose der Aortenklappe. a): stenotische bicuspide Klappenveränderung durch fehlende Separation zweier Taschen. b): Stenose einer tricuspiden Aortenklappe durch degenerative Veränderungen. Verwendet mit freundlicher Genehmigung der Mayo Foundation for Medical Education and Research, alle Rechte vorbehalten (23)**

Die durch rheumatisches Fieber verursachte Aortenklappenstenose ist auf eine krankheitsbedingte Fusion der Ränder der Klappentaschen zurückzuführen. Wie bereits erwähnt, macht diese Form der Erkrankung in Industrienationen nur noch einen geringen Teil aus, stellt global aber weiterhin ein großes Problem dar (43). Die Veränderungen der Beschaffenheit der Klappentaschen führen zu einer verringerten Öffnungsfläche und diese letztendlich zu einer Flussbehinderung (Abbildung 1. 10) (32).



**Abbildung 1. 10 Progressive Verengung der aortalen Ausflussbahn. Zum Vergleich illustriert mit einer kleiner werdenden Öffnung eines Schlauchs. Verwendet mit freundlicher Genehmigung der Mayo Foundation for Medical Education and Research, alle Rechte vorbehalten (23)**

Die Zeitspanne bis zum Auftreten einer klinisch symptomatischen Stenose unterscheidet sich individuell stark, ist aber immer mit einer schweren Beeinträchtigung des Blutstroms aus der Herzkammer assoziiert. Eine Progression von einer milden hin zu einer schweren Form kann Zeitspannen zwischen Jahren oder Dekaden einnehmen. Hat ein Fortschreiten bereits begonnen, ist ein Umkehren der Veränderungen nicht mehr möglich (44). Besonders hervorzuheben sind an dieser Stelle die kongenitalen Malformationen, insbesondere die bicuspiden Aortenklappen, da diese oft bereits in jüngeren Jahren symptomatisch werden. Bei der von Sievers und Schmidtke durchgeführten Untersuchung lag das mittlere Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs auf Grund einer bicuspiden Aortenklappe bei  $53 \pm 15,4$  Jahren, weshalb für dieses Patient:innen-Kollektiv besonders langfristige Therapiekonzepte erforderlich sind (33).

Die chronische Behinderung im Ausflusstrakt des linken Ventrikels durch eine Aortenklappenstenose führt zu einer konstanten Druckbelastung des linken Ventrikels. Um

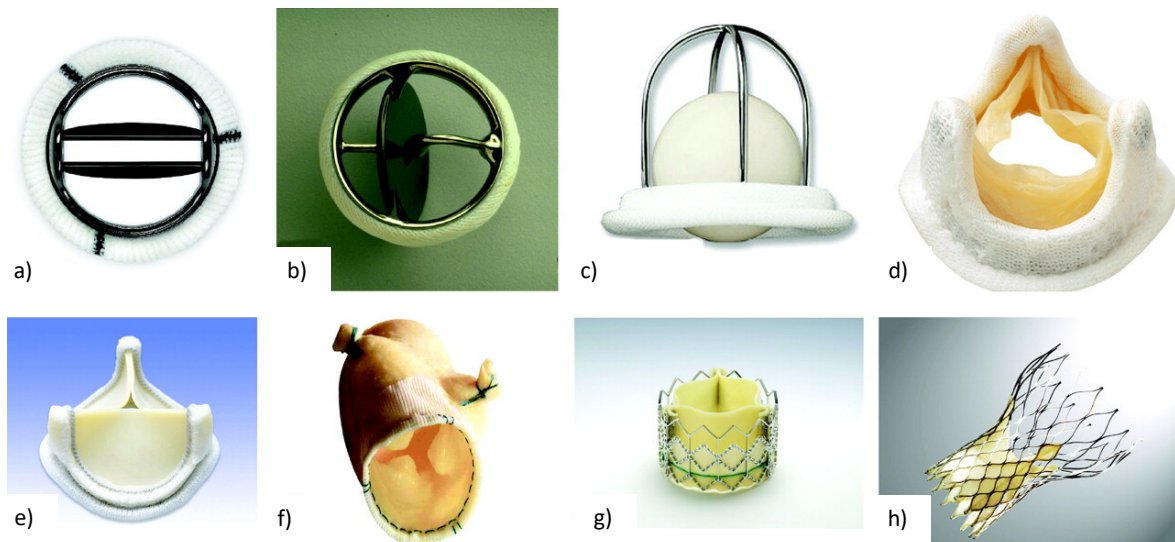
der permanenten Überbelastung entgegenzuwirken, findet ein konzentrisch-hypertropher Umbau des linksventrikulären Myokards statt. Die Hypertrophie führt zu einer verschlechterten diastolischen Funktion mit verringerter Myokarddurchblutung und erhöhtem myokardialen Sauerstoffverbrauch. Aus diesem Mismatch resultieren Ischämien. Auch eine Aortenklappenstenose führt langfristig zur linksventrikulären Herzinsuffizienz (2,7,32,45).

## 1. 4 Therapeutische Verfahren

Während des letzten Jahrhunderts gab es entscheidende Entwicklungsschritte in der Diagnostik und Behandlung von Herzklappenerkrankungen (24). Bedingt durch die schweren Folgeerkrankungen unbehandelter Klappenvitien, die in der Regel nicht ausreichende medikamentöse Behandlungsmöglichkeit sowie die Weiterentwicklung von Herzklappenprothesen, Materialien und Operationstechniken, kommen heutzutage regelhaft Klappenersatz- oder Rekonstruktionsverfahren zum Einsatz. Rekonstruktionen sind normalerweise bei Insuffizienzen, die nicht durch eine Endokarditis verursacht sind, möglich. Bei den (in Aortenklappenposition häufigeren) Stenosen ist bis auf wenige Ausnahmen eine Rekonstruktion nicht möglich und die Herzklappe muss ersetzt werden. Aus diversen Studien ist bekannt, dass Patient:innen mit einer symptomatischen Herzklappenstenose oder -insuffizienz von einem biologischen oder künstlichen Klappenersatz profitieren. Sie haben im Folgenden eine reduzierte bzw. keine Symptomatik mehr und eine verbesserte Lebensqualität im Vergleich zu Unbehandelten (30,46,47).

Als Klappenersatz stehen zwei Arten von Herzklappenprothesen zur Verfügung: biologische Herzklappenprothesen (auch Bioprothesen genannt) und künstliche Herzklappen (auch mechanische Prothesen genannt).

Im Laufe der Jahre wurden verschiedene mechanischen Herzklappenmodelle entwickelt, unter anderem Kugel-Käfig-Prothesen (z.B. Starr-Edwards ball-and-cage valve, 1962, Edwards Life Sciences, Santa Ana, CA, USA), Kippscheiben-Prothesen (z.B. Bjork-Shiley-Tilting-Disk, 1969, Shiley Co., Irvine, CA, USA) und die heute unter den mechanischen Varianten meist verwendeten Zweiflügelprothesen (z.B. St. Jude Medical®, 1978, Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) (Abbildung 1. 11) (48). Nahezu alle heute kommerziell erhältlichen Klappen sind aus pyrolytischem Kohlenstoff gefertigt oder damit beschichtet und haben einen Nahtring zur Einnaht in den Annulus (Abbildung 1. 11) (49).



**Abbildung 1. 11** Verschiedene Typen von Herzklappenprothesen. a): Zweiflügelklappe (St. Jude Medical®); b): Einflügelklappe (Medtronic Hall); c): Kugel-Käfigklappe (Starr-Edwards); d): gestentete Bioprothese vom Schwein (Medtronic Mosaik); e): gestentete Bioprothese aus Rinderperikard (Carpentier Edwards Magna); f): stentlose Bioprothese vom Schwein mit Aortenwurzel (Medtronic Freestyle); g): ballonexpandierende Katheterklappen-Bioprothese (Edwards Sapien); h): selbstexpandierende Katheterklappen-Bioprothese (CoreValve) Verwendet mit freundlicher Genehmigung der Wolters Kluwer Health, Inc. (50)

Im Gegensatz zu den natürlichen Klappen, bei denen der Blutfluss medial durch die Öffnung strömt, muss er sich bei den mechanischen Herzklappenprothesen auf Grund der Konstruktionen aufteilen und u.a. um den Verschlussmechanismus (Okkluder) herumströmen. Dadurch entstehen sowohl Bereiche mit niedrigen Fließgeschwindigkeiten als auch Bereiche mit hohen Fließgeschwindigkeiten. Durch niedrige Fließgeschwindigkeiten wird die Thrombenbildung begünstigt, zusätzlich führen die hervorgerufenen großen Geschwindigkeitsdifferenzen zu hohen Scherbelastungen auf die Erythrozyten und können diese schädigen oder zerstören. Die dadurch angetriebene Thrombozytenaktivierung begünstigt ebenfalls eine Thrombenbildung. Der Kontakt mit einer nichtphysiologischen Oberfläche, wie der der mechanischen Herzklappenprothesen, trägt ebenfalls zur Thrombenbildung bei. Dadurch erhöht sich das Risiko für thrombembolische Ereignisse. Die sich bildenden Thromben können auch zu einem Blockieren oder Verkleben der mechanischen Herzklappen bzw. deren Gelenken und somit zu einem Funktionsverlust führen (51–53). Deshalb ist bei mechanischen Herzklappen eine lebenslange Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten obligatorisch. Die

Antikoagulation erhöht ihrerseits wiederum das Risiko für Blutungsereignisse (54). Das kumulierte Risiko für Thrombembolie und Hämorrhagie beträgt etwa 4% pro Patient:innenjahr (51). Darüber hinaus steigt das Blutungsrisiko unter einer Antikoagulanzenztherapie mit zunehmendem Alter der Patient:innen (58, 59). Bei Patient:innen mit mechanischen Klappen unter Antikoagulanzenztherapie, die älter als 60 Jahre sind, ist die Wahrscheinlichkeit einer Blutung fast siebenmal höher als bei Patient:innen, die jünger als 60 Jahre sind. Die Notwendigkeit einer Antikoagulationstherapie, in der Regel mit Vitamin-K-Antagonisten, bringt eine Reihe zusätzlicher Überlegungen für Behandelnde und Patient:innen mit sich. Therapeutische Werte der Antikoagulationstherapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind schwerer zu erreichen und aufrechtzuerhalten, was sowohl an der mangelnden Therapieadhärenz, als auch an den vielfältigen Wechselwirkungen liegt, die Vitamin-K-Antagonisten mit anderen Medikamenten und der Ernährung haben. Eine Untersuchung konnte aufzeigen, dass nur 62% der Patient:innen mit einer mechanischen Klappe, die eine Antikoagulation (mit Vitamin-K-Antagonisten) erhalten, innerhalb des angemessenen INR-Bereichs (International Normalized Ratio) liegen, selbst bei angemessener Therapieadhärenz und Compliance (58, 60). Individuelle Komorbiditäten der Patient:innen beeinflussen ebenfalls die Entscheidung für einen mechanischen Klappenersatz und die damit verbundene Notwendigkeit einer Antikoagulation. Beispielsweise wird eine mechanische Klappe empfohlen, wenn der/die Patient:in bereits wegen einer anderen Erkrankung, wie Vorhofflimmern oder einer thrombotischen Störung, Antikoagulantien einnimmt (54, 61, 62). Des Weiteren müssen Patient:innen und Behandelnde auch künftige Szenarien in Betracht ziehen, in denen eine Unterbrechung der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten erforderlich wäre, wie z. B. bei chirurgischen Eingriffen oder einer Schwangerschaft (60). Patient:innen mit einer mechanischen Herzklappenprothese haben ein erhöhtes Risiko mütterlicher und fetaler Mortalität und Morbidität, insbesondere für thrombotische und hämorrhagische Komplikationen. Ein Großteil der Thrombosen von mechanischen Herzklappen tritt im ersten Trimester auf, und zwar gehäuft bei Patient:innen, die eine Form von Heparin zur Antikoagulation während der Schwangerschaft erhalten, während die Verwendung eines Vitamin-K-Antagonisten mit Fehlgeburten und fetalem Tod verbunden ist (61).

Eine sehr seltene, aber schwerwiegende Komplikation der Antikoagulationstherapie mit Vitamin-K-Antagonisten bei mechanischem Herzklappenersatz sind epidurale oder subdurale Hämatome des Rückenmarks, welche schwere und irreversible motorische,

sensorische und autonome Funktionsstörungen verursachen, wenn sie nicht rechtzeitig dekomprimiert werden. Dies führt bis hin zur kompletten Querschnittslähmung. Die neurologischen Ergebnisse hängen von der Schnelligkeit der Diagnose sowie von der Entität und der Geschwindigkeit ab, mit der die Schädigung fortschreitet. Die Prognose ist bei Patient:innen mit rasch fortschreitenden neurologischen Symptomen reduziert. Lähmungen können trotz Dekompensation irreversibel sein (65, 66).

Der Vorteil der mechanischen Prothesen ist ihre ausgezeichnete Langlebigkeit, mit nahezu nicht vorhandenem Verschleiß. Patient:innen kann so eine Re-Operation erspart bleiben. Relevant ist dies besonders für jüngere Patient:innen (<55 - 65 Jahre), da vor allem in dieser Gruppe das Langzeitüberleben einer Implantation von Bioprothesen überlegen ist (57, 67–70).

Die ausgezeichnete Haltbarkeit mechanischer Klappen wurde am deutlichsten durch eine Studie veranschaulicht, bei der 575 Patient:innen zwischen 1977 und 1982 in 13 verschiedenen Zentren des US Department of Veterans Affairs nach dem Zufallsprinzip entweder einen mechanischen oder einen bioprothetischen Klappenersatz erhielten. Die Forscher fanden heraus, dass Patient:innen, die jünger als 65 Jahre waren und eine bioprothetische Klappe erhielten, 15 Jahre nach der Implantation eine höhere Rate an primärem Klappenversagen sowohl beim Aortenklappenersatz (AVR) als auch beim Mitralklappenersatz (MVR) aufwiesen als ähnlich alte Patient:innen mit mechanischem Klappenersatz (bioprothetisch vs. mechanisch  $26\% \pm 6\%$  vs.  $0\%$ ,  $p < 0,001$  für AVR und  $44\% \pm 8\%$  vs.  $4\% \pm 4\%$ ,  $p < 0,001$  für MVR). Bei Patient:innen, die älter als 65 Jahre waren, gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das primäre Klappenversagen zwischen den beiden Klappentypen, was vermutlich auf die kürzere Lebenserwartung der älteren Patient:innen zurückzuführen ist (67).

In jüngerer Zeit werden mehrheitlich Bioprothesen für den isolierten Klappenersatz verwendet (Abbildung 1. 11) (3). Sie werden nach der Herkunft des verwendeten Materials in Xenografts (auch Heterografts), Allografts (auch Homografts) und Autografts eingeteilt. Xenografts sind Transplantate, deren Spender einer anderen Spezies angehören, wie beispielsweise Herzklappensegel/-taschen oder Herzklappen aus Rinder- oder Schweineperikard. Als Allografts werden z.B. in speziellen Lösungen kryopreservierte Herzklappen von menschlichen Spendern bezeichnet und als Autograft beschreibt man den Ersatz durch eine eigene Herzklappe, wie es beispielsweise bei der Ross-Operation geschieht (Ersatz der Aortenklappe durch die körpereigene Pulmonalklappe) (68,69). Der Vorteil der Bioprothesen gegenüber den mechanischen Prothesen liegt in den günstigen



hämodynamischen Eigenschaften und der geringeren Thrombogenität im Vergleich zu mechanischen Herzklappenprothesen. Zusätzlich kann eine Antikoagulation für gewöhnlich nach einem dreimonatigem Intervall beendet werden (46).

Der Nachteil von Bioprothesen ist ihre begrenzte Lebensdauer mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Re-Operation. Dem zugrunde liegen zwei verwandte, aber unterschiedliche Prozesse. Einerseits die Verkalkung (intrinsische Mineralisierung) und andererseits der Abbau des Klappengewebes mit endgültigem Versagen und Zerreißen der Bindegewebmatrix. Durch die Bindegewebserstörung kommt es zum Umbau des biologischen Materials mit Veränderung seiner Eigenschaften, wodurch die biologische Herzklappenprothese ihre Funktion verliert (70–72). Der biologische Aortenklappen-Ersatz bei jüngeren Patient:innen (unter 55 Jahren) liefert bezüglich der Reoperationsrate zufriedenstellende Ergebnisse, während bei Patient:innen mit mechanischem Klappenersatz deutlich seltener Reoperationen durchgeführt werden. Es konnte gezeigt werden, dass das lebenslange Risiko einer Re-Operation bei einer bioprothetischen Klappe bis zu 25 % beträgt, bei einer mechanischen Klappe dagegen nur etwa 3 % (77, 78). Ebenso schreitet die Degeneration schneller voran, je jünger die Patient:innen bei der Implantation sind (65,66). Durch das junge Alter der Patient:innen und die gestiegene Lebenserwartung steigt das Re-Operationsrisiko bei dieser Patient:innen-Gruppe ebenfalls an. Chan et al. zeigten auf, dass bei Patient:innen unter 40 Jahren die 15-Jahres-Freiheit von Reoperationen nach Ersatz der Aortenklappe bei nur 34 % liegt (75).

Ein weiterer, relativ neuer Therapieansatz der letzten 10 bis 15 Jahre, ist die minimalinvasive Implantation einer Herzklappe unter Nutzung von Röntgentechnik und Kontrastmittel, die sogenannte Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI), die auch in eine bereits vorhanden Bioprothese als Valve-in-Valve Prozedur durchgeführt werden kann. Dabei wird die zusammengefaltete (= gecrimpte) Katheterklappenprothese meist über die Femoralarterie retrograd in Kathetertechnik auf die Aortenklappenebene vorgeschoben und, je nach Bauart der Katheterklappenprothese, mit dem entsprechendem Freisetzungsmechanismus entfaltet. Die TAVI-Prozedur wird vor allem zur Behandlung der Aortenklappenstenose bei Patient:innen mit hohem Operationsrisiko angewandt. Auch wenn mittlerweile ein relevanter Teil der Klappenimplantationen minimalinvasiv durchgeführt werden, gibt es zu dieser Behandlungsform bis jetzt keine, mit den offenen Operationsverfahren vergleichbaren, belastbaren Langzeitdaten mit einem größeren Patient:innenkollektiv (5,76–78).

Der Hauptgrund, sich für eine Bioprothese zu entscheiden, ist die Vermeidung einer lebenslangen Antikoagulation, was zu einer deutlichen Zunahme des Einsatzes von Bioprothesen im Vergleich zu mechanischen Klappen geführt hat, insbesondere bei Patient:innen mittleren Alters von 50-70 Jahren. Allerdings konnte eine Meta-Analyse zum Vergleich des Aortenklappenersatzes mit mechanischen und biologischen Herzklappenprothesen eine signifikante Verringerung der Sterblichkeit durch Herzklappenersatz mit einer mechanischen Herzklappenprothese bei Patient:innen zwischen 50-70 Jahren aufzeigen. Somit gibt es derzeit keine Anhaltspunkte dafür, dass die Altersgrenze für die Implantation einer Bioprothese unter 60 Jahre gesenkt werden sollte (64,79).

Generell sind und bleiben mechanische Herzklappenprothesen eine wichtige Therapieoption insbesondere für ein junges (<60 Jahren) Patient:innen-Kollektiv.

Neue Entwicklungen im Zusammenhang mit mechanischen und bioprothetischen Klappen können das Risiko-Nutzen-Verhältnis der beiden Prothesen möglicherweise erheblich verändern und dadurch den Entscheidungsprozess beeinflussen.

## 1. 5 Historischer Überblick zu mechanischen Herzklappensubstituten

Erfolgsversprechende Operationen am offenen Herzen sind erst seit der Einführung der Herz-Lungen-Maschine 1953 durch John Gibbon möglich (80). Zuvor verfolgte man einen Ansatz am geschlossenen, schlagenden Herzen. Die erste dokumentierte Herzklappenoperation ist von Tuffier 1912 durchgeführt worden. Dabei öffnete er eine Aortenklappenstenose per Finger „durch die Aortenwand“ (81). Die regelhafte digitale Kommissurtomie wurde von Baily in Philadelphia und Harken in Boston eingeführt. Für etliche Jahre blieb sie die Behandlung der Wahl bei Patient:innen mit Mitralklappenstenose (82). Der erste Ersatz einer Herzklappenprothese wurde 1952 durch Hufnagel zur Behandlung einer Aortenklappeninsuffizienz mit einer mechanischen Prothese durchgeführt. Dabei wurde die Herzklappenprothese noch nicht orthotop an den Ort der erkrankten Klappe eingesetzt, sondern heterotop in die Aorta descendens. Die Komponenten der Herzklappenprothese waren aus Plexiglas gefertigt (Abbildung 1. 12) (83–85).



**Abbildung 1. 12 Hufnagel-Prothese. Verwendet mit freundlicher Genehmigung der Division of Medicine and Science, National Museum of American History, Smithsonian Institution (85)**

Seitdem sind mechanische Klappenprothesen stetig weiterentwickelt und modifiziert worden. Harken nutzte die seinerzeit neugeschaffene Möglichkeit des Einsatzes einer Herz-Lungen-Maschine, um erstmals eine Prothese auf Annulusebene zu implantieren. Die verwendete Klappenprothese war eine Kugel-Käfig-Prothese (Harken-Soroff, Abbildung

1.13) (86). Eine hohe operative Mortalität stellte den ersten einschränkenden Faktor dar, der hauptsächlich mit der Komplexität der Operation und der perioperativen Versorgung zusammenhing. Eine Herzklappenprothese mit niedrigerem Profil, das eine einfachere und schnellere Implantation ermöglichte, schien von Vorteil zu sein. So modifizierten Starr und Edwards die Harken-Soroff-Klappenprothese durch Entfernung des zweiten Käfigs und Hinzufügen eines Nahtringes (Abbildung 1. 13) (87–89).



**Abbildung 1. 13 Harken-Soroff-Prothese (links). Mit freundlicher Genehmigung Sierra Sacramento Valley Medical Society, Medical Museum from the collection donated by the CSUS Bioengineering Dept. (88); Starr-Edwards-Prothese (rechts). Verwendet mit freundlicher Genehmigung der Division of Medicine and Science, National Museum of American History, Smithsonian Institution (89)**

Der zentrale Kugelverschluss der Kugel-Käfig-Prothesen verursacht eine Lateralisierung der Strömung und somit viele Verwirbelungen. Darüber hinaus erzeugt das hohe Profil und der große Nahtring eine eingeschränkte effektive Öffnungsfläche (EOA), weswegen eine Weiterentwicklung der mechanischen Herzklappenprothesen notwendig war (25). Ein Meilenstein der Entwicklung von mechanischen Herzklappenprothesen war 1969 die Entdeckung von pyrolytischem Kohlenstoff als Oberflächenmaterial. Ursprünglich war es für den Einsatz in der Nuklearforschung zur Einkapsulierung von nuklearen Brennstäben entwickelt worden (53, 94). Dies führte Ende der 1960er Jahre zur Entwicklung und Einführung der Kippscheibenprothesen. Die Björk-Shiley-Herzklappenprothese war die erste dieses Typs, die weitverbreitet implantiert wurde (Abbildung 1. 14) (91). Die wichtigste Komplikation, die bei diesem Design berichtet wurde, waren Thromboembolien,

welche u.a. durch eine turbulente, nicht laminare Strömung bedingt waren, was wiederum Verbesserungen des Strömungsverhaltens notwendig machten (92).

1977 implantierte Nicoloff erstmals die St. Jude Medical® - Prothese. Sie war eine der ersten Zweiflügelklappen (93–96) (Abbildung 1. 14).



**Abbildung 1. 14 Björk-Shiley-prothese (links) (95); St. Jude Medical® - Prothese (rechts). Verwendet mit freundlicher Genehmigung der Division of Medicine and Science, National Museum of American History, Smithsonian Institution (96).**

Diese Konstruktion erzeugt drei Strömungsbereiche mit einer gleichmäßigeren und laminareren zentralen Strömung. Es entstehen weniger Verwirbelungen und geringere Geschwindigkeitsdifferenzen der einzelnen Strömungsbereiche. Diese Veränderungen im Prothesendesign führten zu einer vergleichsweise besseren Hämodynamik. Zudem ermöglicht das niedrigere Profil eine einfachere Implantation (97). Bemerkenswerterweise ist das Design dieser Klappe in den letzten 45 Jahren, bis auf kleinere Modifikationen an Nahring und Gehäuse, unverändert geblieben. Mit mittlerweile mehr als 1,3 Millionen implantierten Klappen ist die St. Jude Medical® die aktuell am häufigsten verwendete mechanische Klappenprothese weltweit (98).

Bei mechanischen Herzklappen gibt es weiterhin Raum für Verbesserungen. Mit dem richtigen Design und dem richtigen Material ist es denkbar, eine mechanische Prothese zu konstruieren, welche keine lebenslange Antikoagulationstherapie mehr erfordert.

## 1. 6 Zielsetzung und Aufgabenstellung

Mechanische Herzklappenprothesen sind auf Grund ihrer Materialeigenschaften im Gegensatz zu biologischen Herzklappenprothesen ausgesprochen langlebig und zeigen nahezu keinen Verschleiß über die Dauer ihres Einsatzes. Neben dem Risiko für thrombembolische Ereignisse kann es zum Verkleben der Klappengelenke und damit der Funktionsuntüchtigkeit der Klappenprothese mit einer - in der Regel - Notfallindikation zur Reoperation kommen. Durch die zwingend dauerhaft durchzuführende Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten erhöht sich jedoch das allgemeine Blutungsrisiko mit zum Teil drastischen Konsequenzen und kann zu einer möglichen Verminderung der Lebensqualität führen (51–53). Anforderung an eine verbesserte mechanische Klappenprothese sind somit, ihren Vorteil, die langlebige Haltbarkeit, beizubehalten und gleichzeitig die negativen Aspekte, die Antikoagulationstherapie sowie das gesteigerte Risiko für thromboembolische Ereignisse und Blutungen, auszuschalten.

Aus diesem Grund wurde durch unsere Arbeitsgruppe eine neue mechanische, patentierte Dreiflügel-Aortenklappenprothese mit einer speziellen Flügelgeometrie und weiteren Veränderungen zur Reduktion der Thrombenbildung entwickelt.

Ziel dieser Arbeit ist es, eine Daten- und Sachgrundlage zu schaffen, die der Untersuchung der durchgeführten Entwicklungen dient. Durch die Identifikation von möglichen Entstehungsorten der Thromben an Flügeln, Streben oder dem Gehäuse, könnte die Weiterentwicklung der neuen Prothese vorangebracht und die Strömungseigenschaften optimiert werden, um letztlich eine mechanische Herzklappenprothese zu entwickeln, die keiner zusätzlichen oralen Antikoagulation bedarf. Daraus hervorgehend, könnte in Zukunft sowohl das Risiko für Thrombembolien als auch für Hämorrhagien minimiert und zugleich der Vorteil einer ausgezeichneten, lebenslangen Haltbarkeit bestehen bleiben.

In dieser Arbeit sollen die thrombogenen Bereiche bei den Laborprototypen der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese, unter Berücksichtigung ihrer neuartigen Konstruktion, in in-vitro Versuchen identifiziert werden.

Zur Testung der Thrombogenität wird dabei ein spezielles Gerinnungsexperiment, modifiziert nach Martin und Christiy et al., mit den Laborprototypen der neuen Dreiflügelprothese unter kontrollierten in-vitro Bedingungen durchgeführt (99,100).

Die Orte der Thrombenbildung werden dokumentiert, ihre Häufigkeitsverteilung bestimmt und als Referenz mit zwei auf dem Markt befindlichen Zweiflügelprothesen (St. Jude Medical® und On-X®) verglichen. Die zwei bereits langjährig etablierten Zweiflügel-

Herzklappenprothesen dienen dabei auch zur Evaluation und der Überprüfung im Hinblick auf verbesserte Strömungseigenschaften der neuen Prothese.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Blutgerinnung und Milchgerinnung im Vergleich

Die Ähnlichkeit zwischen den Milch- und Blutgerinnungsprozessen wurde erstmals detailliert von P. Jollès beschrieben (101). Sequenzhomologien zwischen Fibrinogen und Milchproteinen ( $\kappa$  - Casein) und Analogien zwischen den Wirkungen des Blutgerinnungsenzyms Thrombin und des Milchgerinnungsenzyms Chymosin können die Parallelen zwischen den beiden Prozessen grundsätzlich erklären (102).

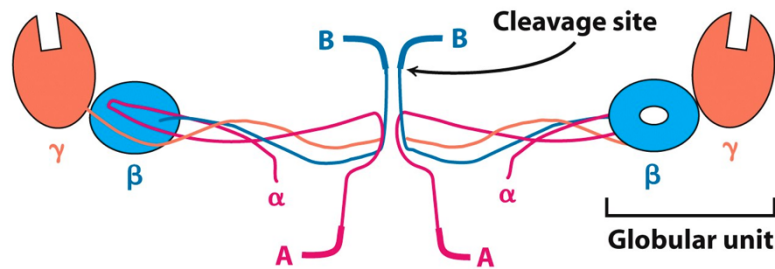
Diese Vergleichbarkeiten zwischen der Gerinnung von Milch und Blut bestehen sowohl auf mikroskopischer als auch makroskopischer Ebene (100,101). Sowohl die Milch- als auch die Blutgerinnung lassen sich in drei Phasen einteilen: Eine Induktionsphase, eine Phase der Aggregation und eine dritte Phase mit der Formung eines festen, unlöslichen Gerinnsels (99,100).

Gleichzeitig gibt es Unterschiede zwischen beiden Substraten: so muss bei der Gerinnung von Milch das Enzym von außen hinzugegeben werden, wohingegen Thrombin in inaktiver Form im Blutkreislauf vorhanden ist. Die Gerinnung von Blut im Gefäßkreislauf erfordert die Aktivierung von Thrombozyten bzw. der Gerinnungs-Kaskade. Die Gerinnung der Milch hingegen beginnt unmittelbar nach Zugabe eines Gerinnungsenzyms wie Chymosin, Rennin oder einer mikrobiellen Protease (99). Für die in dieser Arbeit beschriebenen Versuche wurde eine mikrobielle Protease, die durch kontrollierte Fermentation von *Rhizomucor miehei* gewonnen wurde, eingesetzt (103).

Ebenso ist ein Unterschied in der Komplexität der beiden Reaktionen zu beobachten. So sind im Blut wesentlich mehr Reaktionsschritte in Form einer Kaskade nötig, um eine Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin zu initiieren. Dieser Mechanismus dient als Eigenverstärkung, um den Blutverlust so gering wie möglich zu halten. Bei der Milchgerinnung hingegen sind es deutlich weniger Einzelreaktionen, die zur Gerinnung führen (101,102,104).

Milchgerinnungsenzyme üben eine Funktion aus, die der Wirkung von Thrombin auf Fibrinogen sehr ähnlich ist. Natives humanes Fibrinogen ist ein Dimer. Es besteht aus drei Arten von Peptidketten, die mit  $A\alpha$ ,  $B\beta$  und  $\gamma$  bezeichnet werden (Abbildung 2. 1).





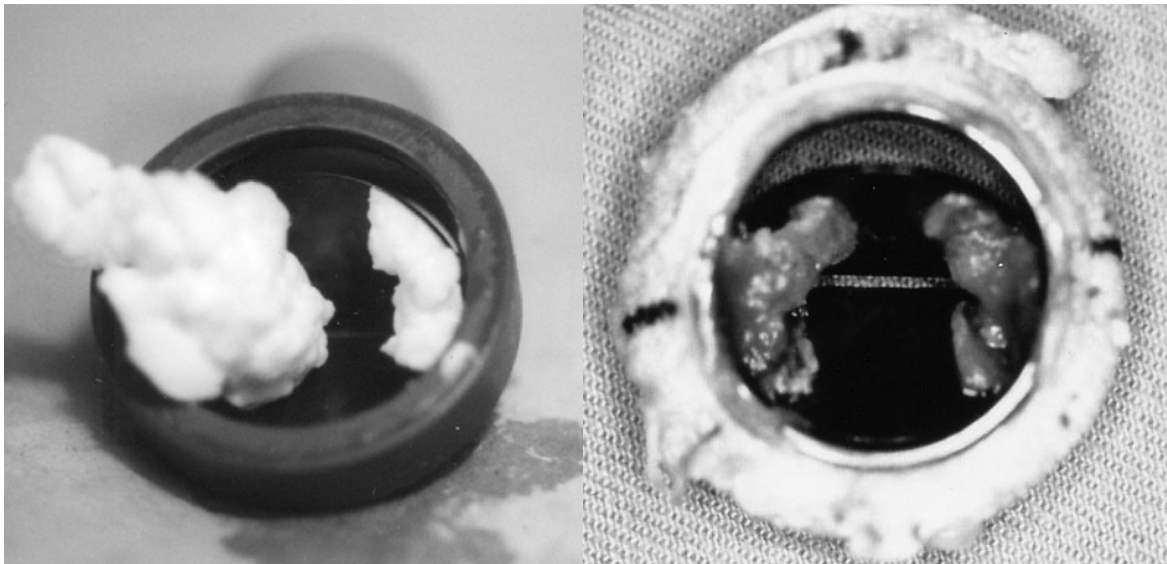
**Abbildung 2. 1 Fibrinogenstruktur eines einzelnen Fibrinogenmoleküls. Hexamerischer Proteinkomplex aus je zwei  $\alpha$ - (rosa),  $\beta$ - (blau) und  $\gamma$ - (orange) Untereinheiten. Die Untereinheiten sind über Disulfidbrücken miteinander verbunden. Cleavage site = Spaltungspunkt durch Thrombin. Globular unit = Coiled-Coil-Struktur der einzelnen Monomere mit Carboxyl-Termini. Verwendet mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags (105).**

Menschliche Fibrinogen -  $\gamma$  - Ketten, die am Blutgerinnungsprozess beteiligt sind und  $\kappa$  - Casein, das am Milchgerinnungsprozess beteiligt ist, zeigen strukturelle Ähnlichkeiten. Mehrere lange  $\kappa$  - Casein-Abschnitte, die zusammen 80% des gesamten Proteinmoleküls entsprechen, haben ihre Gegenstücke in der  $\gamma$  - Kette von Fibrinogen. Dabei nehmen 31 - 42% der Aminosäurereste sogar identische Positionen ein. Der Abschnitt des  $\kappa$  - Casein, der die Chymosin - sensitive Bindung enthält, hat ein Gegenstück sowohl in der  $\gamma$  - Kette als auch in der  $\beta\beta$  - Kette von Fibrinogen. Darüber hinaus weisen auch die sekundären Strukturen der  $\kappa$  - Caseine und der  $\gamma$  - Kette mehrere Gemeinsamkeiten auf (106). Durch die beschriebenen Ähnlichkeiten der Struktur erklärt sich das ähnliche Verhalten der beiden, in der Natur vorkommenden, Gerinnungsprozesse von Milch und Blut, auch wenn die Prozesse im Einzelnen unterschiedlich ablaufen.

Bei beiden Vorgängen kommt es zur Spaltung eines Makropeptids, um ein lösliches Glykopeptid und unlösliche Peptidreste zu bilden. Dies sind in der Milch das lösliche  $\kappa$  - Casein - Glykomakropeptid und das unlösliche para -  $\kappa$  - Casein. Im Blut erfolgt die Umwandlung vom löslichen Fibrinogen zum unlöslichen Fibrin (104). Beim Vergleich der beteiligten Komponenten werden strukturelle Ähnlichkeiten zwischen dem N - serologischen Kohlenhydratanteil der Erythrozyten und dem  $\kappa$  - Casein - Glykomakropeptid erkennbar (101).

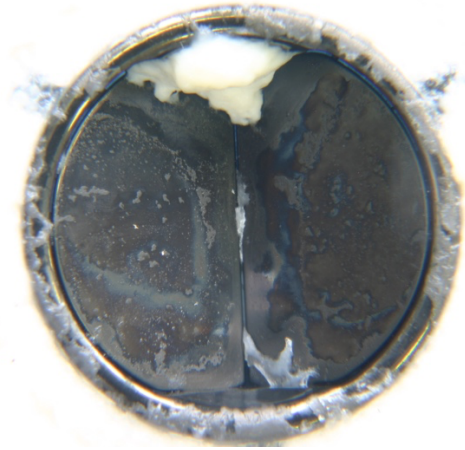
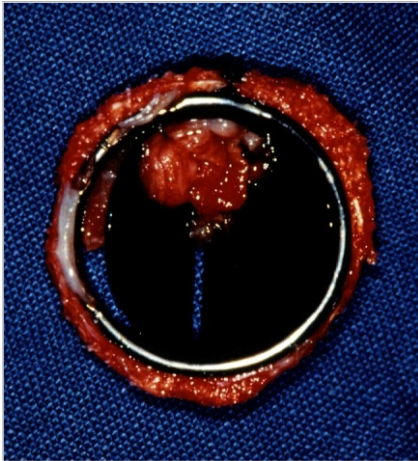
Thrombin spaltet eine Arginin-Glycin-Bindung (Arg - Gly) hochspezifisch. Gleichermäßen kommt es durch Milchgerinnungsenzyme zur Hydrolyse einer Phenylalanin - Methionin - Bindung (Phe - Met).

Die entstehenden Peptidreste werden anschließend polymerisiert, um eine feste Gel-Matrix zu formen. Die sich durch die Vernetzung bildenden Thromben zeigen ähnliche strukturelle Eigenschaften sowie ein ähnliches makroskopisches Erscheinungsbild wie Blutthromben (Abbildung 2. 2, 2. 3) (100,101).



**Abbildung 2. 2 Milchthrombus an einer mechanischen Zweiflügel-Herzklappenprothese (links); Blutthrombus an einer mechanischen Zweiflügel-Herzklappenprothese (rechts). Verwendet mit freundlicher Genehmigung der National Science Foundation, Fotos: Aimee Martin, University of Edinburgh (100,107).**

Zusätzlich hängt die Geschwindigkeit beider Reaktionen stark vom Vorhandensein von Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) - Ionen ab. Die bei der Blutgerinnung durch Thrombin katalysierte Bildung und Aggregation der Fibrinmonomere tritt in Gegenwart von Calcium - Ionen wesentlich schneller auf. Calcium - Ionen beschleunigen in gleichem Maße die Aggregationsphase der Milchgerinnung (101).



**Abbildung 2. 3 Blutthrombus an einer mechanischen Zweiflügel- Herzklappenprothese (links);  
Milchthrombus an einer mechanischen Zweiflügel- Herzklappenprothese (rechts). Fotos: Prof. Dr.  
med. H. - H. Sievers, Dr. rer.nat. M. Scharfschwerdt (links); C. Stephan (rechts)**

## **2. 2 Untersuchte Herklappenprothesen**

Vor dem Einbau wurde jede Herzklappenprothese durch einen Reinigungszyklus in einem Ultraschallbad in Aceton, demineralisiertem Wasser, Ethanol und erneutem Spülen in demineralisiertem Wasser gründlich gereinigt. Jede zu testende Herzklappenprothese wurde in einem Silikonring fixiert und in den Testaufbau integriert.

Untersucht wurde die neu entwickelte Dreiflügel-Aortenklappenprothese. Die bereits international etablierten Zweiflügel-Herzklappenprothesen St. Jude Medical® Regent™ (SJM®) (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) und On-X® (CryoLife Inc., Kennesaw, GA, USA) dienten als Kontroll - und Referenzklappen. Die Zweiflügel-Herzklappenprothesen wurden in der Größe 21 verwendet, da dies der Größe der neu entwickelten Dreiflügelklappe entsprach.

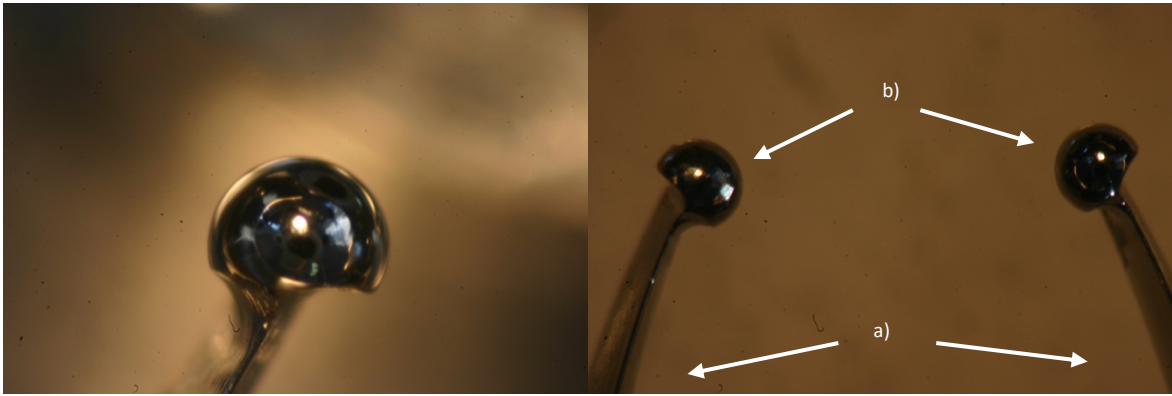
### **2.2.1 Neu entwickelte Dreiflügel-Aortenklappenprothese (novel tri-leaflet mechanical heart valve prosthesis)**

Bei der neu entwickelten Dreiflügelprothese („novel tri-leaflet mechanical heart valve prosthesis“), deren Patenthalter Prof. Dr. H. - H. Sievers ist (Patentnummer US9775708B2), handelt es sich um einen Laborprototypen für eine Aortenklappenprothese in einem präklinischen Teststadium (Abbildung 2. 4) (26).



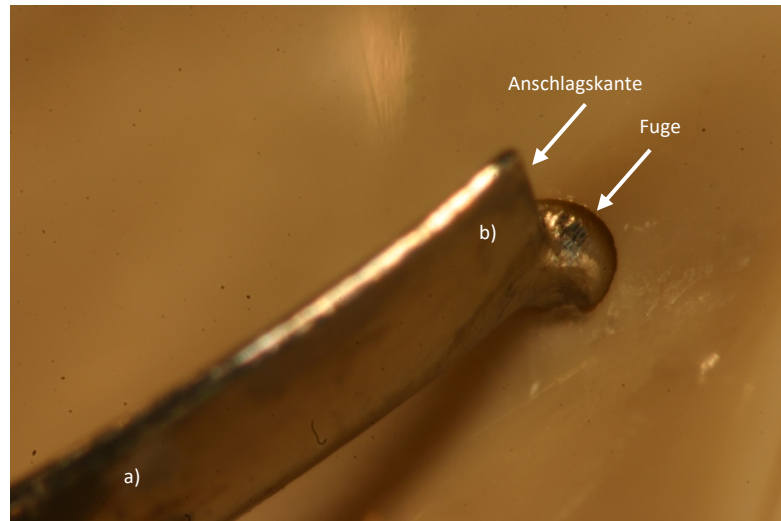
**Abbildung 2. 4** Neu entwickelte Dreiflügel-Aortenklappenprothese (novel tri-leaflet mechanical heart valve prosthesis) von ventrikelseitig, Flügel geöffnet. Foto: C. Stephan

Diese, in Abbildung 2. 4 gezeigte, mechanische Herzklappenprothese besteht aus einem Ringgehäuse aus einer Titanium–Aluminium–Vanadium-Legierung (TiAl6V4) mit drei darin angeordneten Flügeln. Die Klappenelemente sind im Inneren des Ringkörpers montiert und artikulieren mit diesem. Auch durch die kronenförmige Konstruktion des klappentragenden Teils der Prothese, wird die native Anatomie des Aortenklappenannulus und der Aortenklappe in einem höheren Ausmaß als bei anderen Klappenprothesen imitiert. Die einzelnen Flügel sind jeweils an zwei Gelenken mit dem Gehäuse verbunden. Die Gelenke bestehen gehäuseseitig aus einem Kugelkopf, der sich jeweils am freien Ende einer Strebe befindet (Abbildung 2. 5).



**Abbildung 2. 5 Gelenkkopf Detail (links); Gelenkköpfe eines Strebenpaares (rechts). a) = gehäusesseitiges Strebenende; b) = mediales Strebenende mit Kugelköpfen. Fotos: C. Stephan**

Die Streben gehen paarweise aus dem Gehäusering hervor, bilden also eine Einheit mit diesem, und erstrecken sich speichenförmig in Richtung der Mitte der Herzklappenprothese (Abbildung 2. 4). Die Kugelköpfe greifen an den Flügeln in Gelenkpfannen, die ebenfalls kugelförmig aufgebaut sind bzw. die Form eines Kugelausschnitts besitzen (Abbildung 2. 6, 2.8). Daraus ergibt sich, dass sie im Wesentlichen spielfrei ineinandergreifen können, wobei die Beweglichkeit der Klappenelemente um die Schwenkachse erhalten bleibt. Somit ist ein sehr enger oder dünner Gelenkspalt zwischen Kugelkopf und Gelenkpfanne gewährleistet, in dem sich keine Ablagerungen bilden können (Abbildung 2. 6, 2. 7, 2. 8). Die Kugelköpfe und Streben sind wie der Ringkörper einteilig aus einer Titan-Aluminium-Vanadium-Legierung (TiAl6V4) gefertigt.

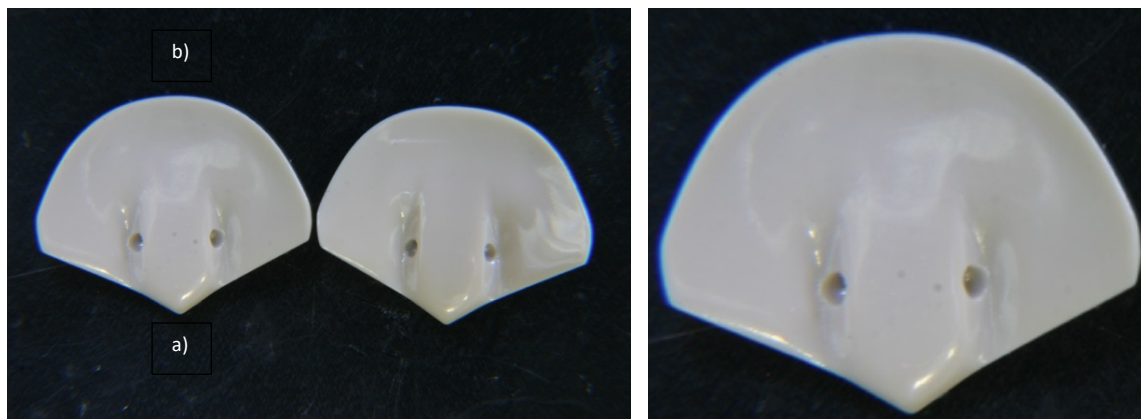


**Abbildung 2. 6 Gelenkmechanismus zwischen Strebe und Flügel. a) = Strebe gehäuseseitig, b) Strebe medial, Fuge = Spalt zwischen Kugelkopf der Strebe und Gelenkpfanne des Flügels. Foto: C. Stephan**

Die Flügel sind aus Polyether-Ether-Ether-Keton (PEEK) hergestellt (108), das eine hohe Verschleißfestigkeit aufweist und an dem sich nahezu keine Ablagerungen bilden. Die Flügelgeometrie wurde zu einer leicht geschwungenen Form optimiert, um Bereiche mit turbulenten Strömungen oder Verwirbelungen zu vermeiden und ein besseres Strömungsbild zu gewährleisten (Abbildung 2. 7) (26,108). Der maximale Öffnungswinkel beträgt  $84^\circ$  (109).



**Abbildung 2. 7 Flügel im Profil in Anströmungsrichtung/„von vorne“ betrachtet. a) = Flügelmitte, b) = laterale Flügelkante. Foto: C. Stephan**



**Abbildung 2. 8 Flügel Aufsicht von ventrikelseitig mit Gelenkpfannen. a) = nach medial orientierte Flügelkante, entspricht der Anströmungsseite; b) = zum Gehäuse orientierte Flügelkante, entspricht der Abstromseite. Fotos: C. Stephan**

Die Gelenke befinden sich auf der ventrikulären Seite der Flügel, also der Zustromseite des Blutes in die Aorta. Zusätzlich sind die Gelenke in dem medialen Ausstrombereich positioniert, um schlecht durchströmte Bereiche nahe des Gehäuserings zu vermeiden (Abbildung 2. 6). Durch den Kugel-Kopf-Mechanismus der neuen Dreiflügel-Aortenklappenprothese bildet sich zwischen den beiden artikulierenden Teilen, der Strebe bzw. dem Kugelkopf und dem Flügel, eine Fuge (Abbildung 2. 6). Diese Konstruktion der Dreiflügel-Aortenklappenprothese ermöglicht es, dass diese Fugen vollständig in der



Strömung liegen und somit einer Durchströmung ausgesetzt werden. So wird das Risiko minimiert, dass sich in den Gelenkspalten, oder an den Streben, welche die Flügel von der Gehäuseringseite aus halten, Ablagerungen ansammeln können. Die Streben sind stromlinienförmig ausgelegt. Dadurch bilden sich hinter diesen keine Toträume mit langsamen Strömungen und Verwirbelungen werden reduziert. Einziger weiterer Berührungspunkt der Flügel mit den Streben ist, bei vollständiger Öffnung der Herzklappenprothese, das Streben-Ende. Dieses fungiert als Anschlagkante für die Flügel bei der Flügelbewegung (vergleiche Abbildung 2. 6). Bei maximaler Öffnung der Flügel wird so die Flügelbewegung gestoppt. Ziel dieser geringen Kontraktflächen zwischen den Flügeln und dem Gehäuse ist es, für eine möglichst laminare Strömung und wenig Verwirbelungen zu sorgen um das Risiko für eine Thrombenbildung zu minimieren. Insgesamt ist der Gelenkbereich bei mechanischen Herzklappenprothesen einer der Hauptentstehungsorte für Thromben, weswegen er in dieser Arbeit gezielt für die neu entwickelte Dreiflügel-Aortenklappenprothese untersucht wurde (Abbildung 2. 6) (22, 111, 112).

### 2. 2. 2 St. Jude Medical® Regent™

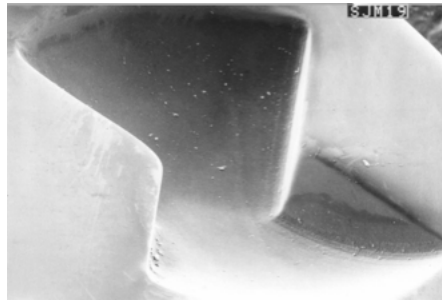
Die St. Jude Medical® Regent™ (SJM®) ist eine zweiflügelige Herzklappenprothese. Erstmals wurde sie im Oktober 1977 implantiert (94,110). Sie gehört mit über 1,3 Mio. eingesetzten Exemplaren bis heute zu den am häufigsten verwendeten Herzklappenprothesen (Abbildung 2. 9) (93,111).



**Abbildung 2. 9 St. Jude Medical® Regent™ mechanische Herzklappenprothese. Verwendet mit freundlicher Genehmigung durch Abbott Laboratories, Abbott Park, North Chicago, Illinois, USA. Verwendet mit freundlicher Genehmigung durch Abbott Laboratories, Abbott Park, North Chicago, Illinois, USA (112).**

Sowohl der Gehäusering als auch die Flügel bestehen aus einem Graphitkern mit pyrolytischem Kohlenstoffüberzug. Zusätzlich sind die Flügel mit Wolfram beschichtet, um die Sichtbarkeit bei Röntgenuntersuchungen zu verbessern (113).

Die Flügel sind im Gehäusering durch einen speziellen Gelenkmechanismus verankert. Die artikulierenden Teile entsprechen dabei kleinen Ausziehungen („Ohren“) der Flügel sowie schmetterlingsförmigen Aussparungen/Einschliffe innerhalb des Gehäuse rings. Jeder Flügel besitzt zwei „Ohren“ an den lateralen Flügelkanten (siehe Abbildung 2. 9). Entsprechend besitzt der Gehäuse ring pro Flügel zwei Aussparungen/Einschliffe. Diese sind in Abbildung 2. 10 zu sehen. Die Aussparungen dienen dabei als Drehpunkte (Abbildung 2. 10), in denen sich die „Ohren“ der Flügel bewegen (Abbildung 2. 9, 2. 10) (94). Der maximale Öffnungswinkel jedes Flügels beträgt  $85^\circ$ , der Bewegungswinkel je  $60^\circ$  (113,114)



**Abbildung 2. 10 Gelenkeinschliff St. Jude Medical® Regent™. Verwendet mit freundlicher Genehmigung durch Abbott Laboratories, Abbott Park, North Chicago, Illinois, USA (115).**

Der Öffnungswinkel beschreibt den Winkel der Flügel bei maximaler Öffnung zur horizontalen Linie. Als Bewegungswinkel beschreibt man den Winkel, in dem sich die Flügel zwischen maximal geschlossenem und maximal geöffnetem Zustand bewegen.

Durch den speziellen, an der Innenseite des Gehäuse rings liegenden, Scharniergelenkmechanismus soll einerseits ein Auswaschen der Gelenke während der Diastole gewährleistet werden, andererseits entsteht ein Flussbild mit starken Verwirbelungen während des systolischen Blutflusses, welches erst in der Schlussphase der Systole verschwindet. Durch diese Turbulenzen sowie durch Scherbelastungen erhöht sich das Risiko für Thrombusbildungen. Die somit notwendige permanente und lebenslange orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Marcumar) erhöht ihrerseits wiederum das Risiko für Blutungsereignisse (114,116,117).

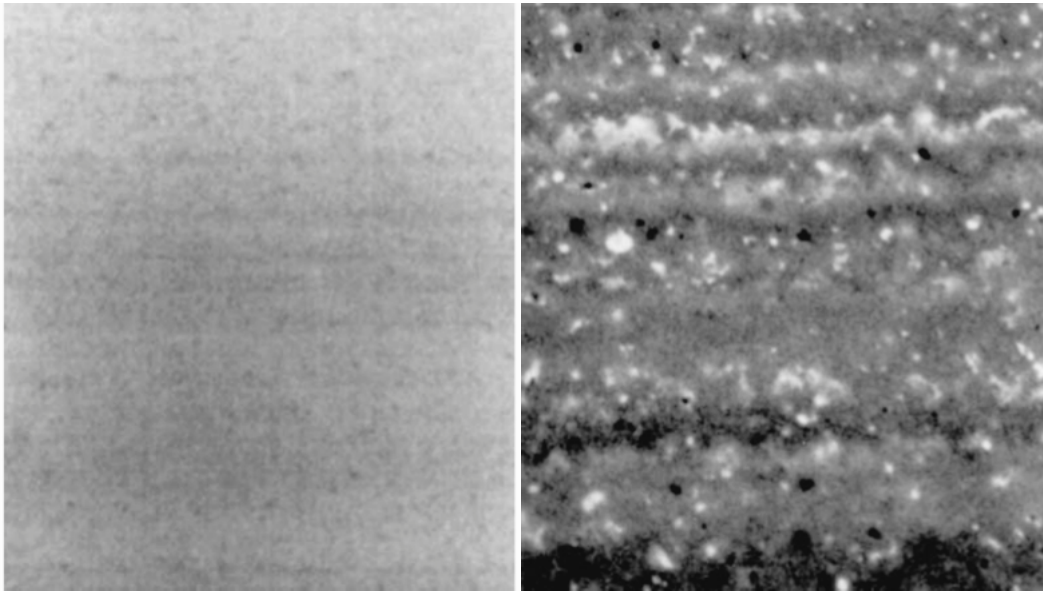
### 2. 2. 3 On-X<sup>®</sup> Herzklappenprothese

Die zweiflügelige On-X<sup>®</sup> Herzklappenprothese (CryoLife Inc., Kennesaw, GA, USA) wurde erstmals im September 1996 implantiert (Abbildung 2. 11) (118). Seitdem sind weltweit über 200.000 Implantationen vorgenommen worden (119).



**Abbildung 2. 11 On-X<sup>®</sup> Herzklappenprothese. Verwendet mit freundlicher Genehmigung durch Cryolife Inc., Kennesaw, Georgia, USA (120).**

Die On-X<sup>®</sup> Herzklappenprothese besteht aus einem speziellen reinen pyrolytischen Kohlenstoff ohne Beimischung von Silizium (119–121). Dies macht sie resistent gegen Abnutzung und gewährleistet gleichzeitig eine ausreichende Steifigkeit sowie eine Unempfindlichkeit für Thrombusbildung. Der bei anderen mechanischen Herzklappenprothesen, wie der SJM<sup>®</sup>, verwendete pyrolytische Kohlenstoff, enthält geringe Mengen an Silizium, das der Herzklappenprothese zwar ebenfalls Steifigkeit verleiht, durch seine rauere Oberflächenstruktur aber auch die Thrombozytenaggregation und die anschließende Thrombusbildung begünstigen kann (Abbildung 2. 12) (118,122)(115).



**Abbildung 2. 12 Reiner pyrolytischer Kohlenstoff der On-X<sup>®</sup> Herzklappenprothese (links); Pyrolytischer Kohlenstoff mit enthaltenem Silizium (rechts). Verwendet mit freundlicher Genehmigung durch Cryolife Inc., Kennesaw, Georgia, USA (115).**

Zur Verbesserung der Strömungseigenschaften besitzt die On-X<sup>®</sup> Herzklappenprothese ein insgesamt etwas gestrecktes Gehäuse – Design (Durchmesser zu Länge), verglichen zu dem der SJM<sup>®</sup> Herzklappenprothese. Dadurch entsteht ein Verhältnis von Öffnungsfläche zu Länge der On-X<sup>®</sup> Herzklappenprothese, welches dem nativer Herzklappen ähnelt. Für einen laminareren Zustrom in die Herzklappenprothese weist die On-X<sup>®</sup> zudem ein ausgestelltes Zuleitungsareal auf, bei dem der Zustrombereich der ventrikulären Seite leicht aufgeweitet ist. Um den Durchstrom der On-X<sup>®</sup> Herzklappenprothese möglichst laminar und homogen zu ermöglichen, haben die Flügel laut Hersteller einen maximalen Öffnungswinkel von 90°, so dass diese bei vollständiger Öffnung nahezu parallel zueinander stehen (Abbildung 2. 11, 2. 13) (114,119,123). Der effektive Bewegungswinkel beträgt 47° und ist somit kleiner als beispielsweise bei der SJM<sup>®</sup> Herzklappenprothese und anderen auf dem Markt befindlichen Herzklappenprothesen, was das Schlussvolumen verringert und somit ebenfalls für weniger Verwirbelungen des Blutstroms sorgt (114,119,123). Die On-X<sup>®</sup> Herzklappenprothese besitzt, wie die SJM<sup>®</sup>, einen im Gehäusering befindlichen Gelenkmechanismus aus einem eingeschliffenen Drehpunkt im Gehäusering sowie Flügel - „Ohren“ die sich in den Drehpunkten bewegen. Der Ausschnitt des Drehpunkts im Gehäusering ist in Abbildung 2. 12 gezeigt. Jeder Flügel besitzt zwei „Ohren“. Der Gehäusering dementsprechend zwei Drehpunkte pro Flügel.

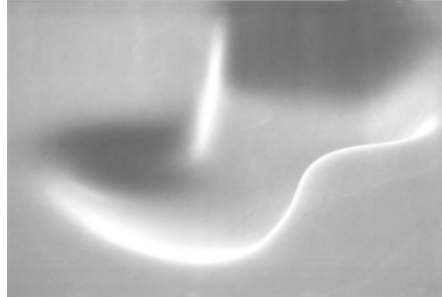


**Abbildung 2. 13 On-X<sup>®</sup> Herklappenprothese im Profil sowie im Anschnitt. Zu sehen sind die nahezu senkrechte Flügelstellung bei maximaler Öffnung (links) und der Gelenkmechanismus (rechts). Verwendet mit freundlicher Genehmigung durch Cryolife Inc., Kennesaw, Georgia, USA (115).**

Durch diese Gelenkkonfiguration entstehen Verwirbelungen beim Vorwärtsstrom des Blutes mit Scherbelastungen. Dies begünstigt, unter anderem durch die mögliche Hämolyse, die Entstehung von Thrombus-Ablagerungen sowohl im Gelenkbereich als auch im Abstrombereich der Flügel (124). Der Gelenkeinschliff (Abbildung 2. 14) ist, wie bei der anderen beschriebenen Zweiflügel-Aortenklappenprothese, auch bei der On-X<sup>®</sup> Herzklappenprothese der Hauptentstehungsort für thrombotische Ablagerungen (107,125). Für Patient:innen mit mechanischer Aortenklappenprothese empfehlen die American Heart Association sowie die European Society of Cardiology in ihren Richtlinien 2020/2021 zum Umgang mit mechanischem Klappenersatz einen Zielwert - INR von 2,5 ( zwischen 2,0 - 3,0) (59,126). Basierend auf Daten der PROACT-Studie wurde die On-X<sup>®</sup> Herzklappenprothese im Jahr 2015 von der Food and Drug Administration (FDA, Silver Spring, Maryland, USA) für Patient:innen ohne weitere thrombotische Risikofaktoren (wie z.B. Vorhofflimmern) mit einem geringeren INR Zielwert von 1,5 bis 2 zugelassen. Zwar ist die zusätzliche Einnahme von Acetylsalicylsäure (Dosierung zwischen 75 - 100mg pro Tag) notwendig, die Dosis an Vitamin-K-Antagonisten kann jedoch reduziert werden. Das herabgesetzte INR - Ziel führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung der Thrombusbildung, Blutungsereignissen und Schlaganfallraten. Trotz der vergleichsweise guten Strömungseigenschaften ist aber eine lebenslange orale Gerinnungshemmung mit Vitamin-K-Antagonisten notwendig (119,126,127).

Die Einbeziehung der On-X<sup>®</sup> Herzklappenprothese erfolgte im Rahmen der Promotion, um einen gezielten Vergleich der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese mit einer bereits für niedrige INR-Werte zugelassenen mechanischen Herzklappenprothese herzustellen, da das langfristige Entwicklungsziel, die Antikoagulation mit Vitamin-K-

Antagonisten auf ein Minimum zu reduzieren bzw. vollständig ohne Antikoagulation auszukommen, ist.



**Abbildung 2. 14 Gelenkeinschliff der On-X<sup>®</sup> Prothese. Mit freundlicher Genehmigung durch Cryolife Inc., Kennesaw, Georgia, USA (120)**

### **2.3 Versuchsdurchführung und Auswertung**

Für den Nachweis von thrombogenen Arealen und zur Verbesserung der Strömungseigenschaften der Laborprototypen der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese kam ein in - vitro Versuchsmodell zum Einsatz. Statt Blut floss in diesem Aufbau Milch durch die, das linke Herz simulierende, Versuchsapparatur. In den Aufbau war die zu testende Aortenklappenprothese sowie eine vorgeschaltetes mechanisches Korrelat einer Mitralklappe integriert. Nach enzymatischer Aktivierung durch mikrobielles Lab (Milase® Premium 220 BF, Bunte Kuh Käseeribedarf) kam es zur Eiweißausfällung und Gerinnung der Milch (103). Martin und Christy zeigten, dass durch eine Variation der Testzeit im Milchgerinnungsexperiment die Größe der Thromben beeinflusst werden kann. Durch eine adäquate Wahl der Versuchsdauer gelingt es, frühestmöglich die Thrombenbildung zu erkennen und deren Entstehungsorte zu analysieren (99,100).

Die sich an der Testklappe bildenden Thrombusformationen wurden fotografisch dokumentiert und nach ihrer Häufigkeitsverteilung an definierten Lokalisationen ausgewertet.

Der Versuchsaufbau setzt sich wie folgt zusammen (Abbildung 2. 15) (100,109,128).



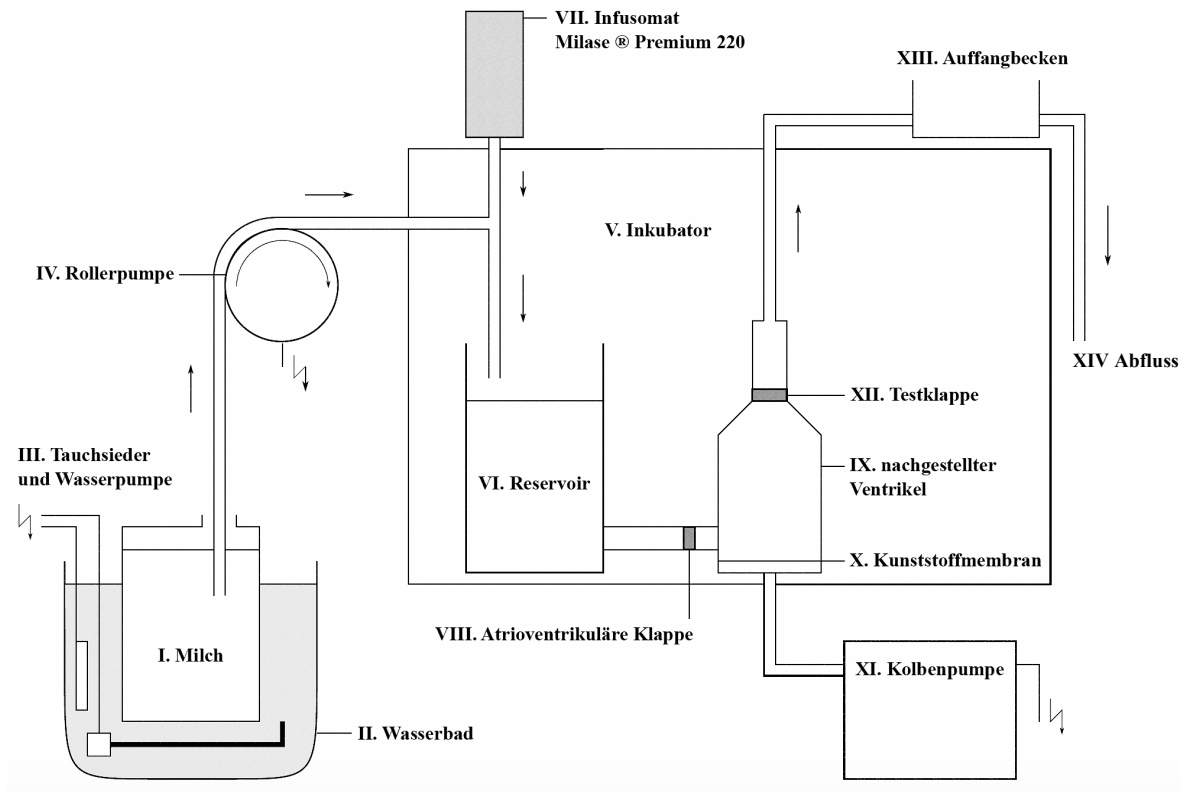


Abbildung 2. 15 Schematische Darstellung des Lübecker Versuchsaufbaus. Modifiziert nach (129)

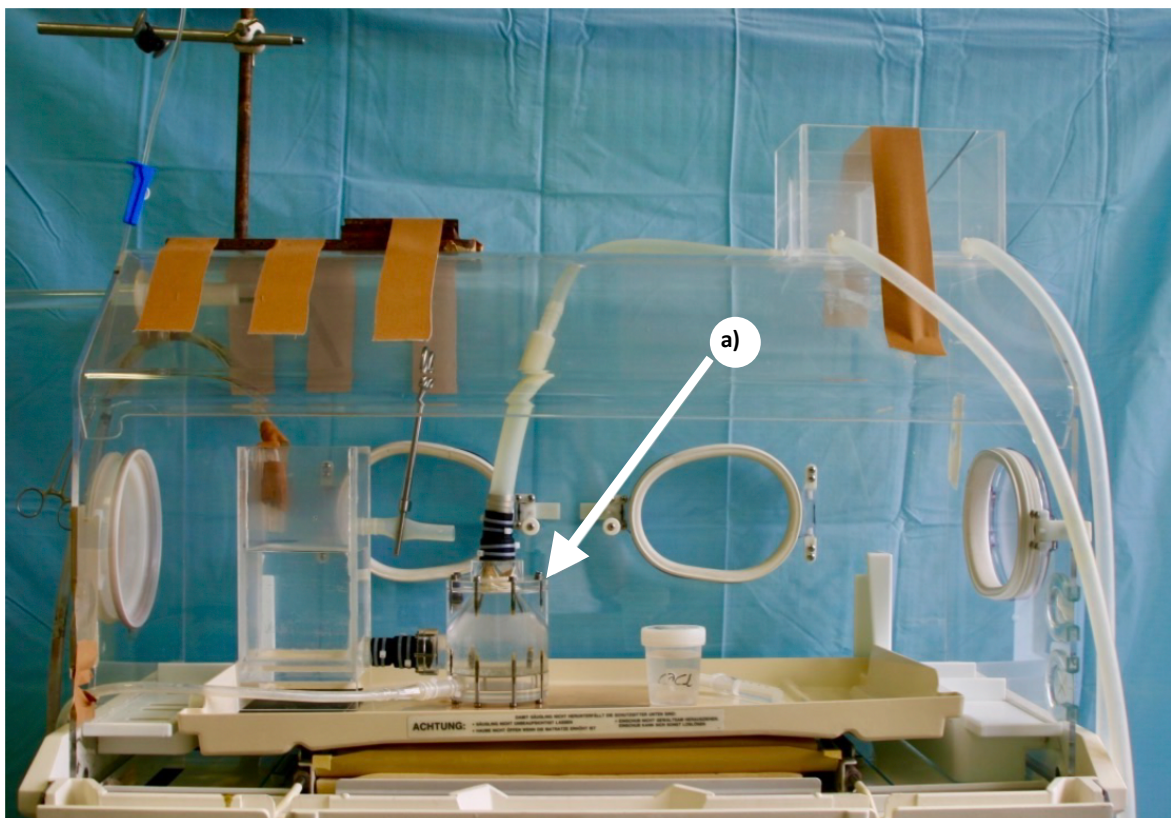
Grafik: I. Scheidler. Verwendet mit freundlicher Genehmigung

Die Temperatur hat einen großen Einfluss auf die Gerinnung der Milch (Abbildung 2. 15, I.). Basierend auf vorherigen Experimenten wurde als Temperatur - Zielwert  $37^{\circ}\text{C}$  festgelegt (100,125).

Am Morgen des Versuchstages wurde die verwendete Kuhmilch (60 Liter) frisch vom Bauernhof (Bio - Hof Falkenhusen, Groß Grönau) geholt und in einem Wasserbad (Abbildung 2. 15, II.) mit einer Temperatur von  $37^{\circ}\text{C}$  langsam erwärmt. Zur einheitlichen Erwärmung wurden Wasser und Milch mittels Umwälzpumpe (Abbildung 2. 15, III.) und elektrischem Rührwerk permanent in Bewegung gehalten (Abbildung 2. 15). Mit Erreichen des Temperatur - Zielwertes startete der Testablauf. Eine Rollerpumpe (Stöckert, München, Deutschland) (Abbildung 2. 15, IV)) beförderte die Milch aus dem Wasserbad in die Testkammer. Der erste Teil der Testkammer ist ein 1000ml großes Zuführungs - Reservoir (Abbildung 2. 15, VI.), in dem die Mischung von Lab und Milch vorgenommen wird. In dieses mündet die Zuleitung des mikrobiellen Gerinnungsenzyms (Abbildung 2. 15, VII.) welches auf einen Zulauf von 20ml pro Minute kalibriert ist. Das Enzym ist im Verhältnis

1:2 mit demineralisiertem Wasser versetzt. Durch die festgelegte Lab-Zufluss-Dosierung und -Konzentration wird eine Gerinnungszeit von 90 Sekunden bei 37°C erreicht. Die Milch wurde nun passiv über eine in Mitralposition angebrachte, artifizielle Herzklappe (St. Jude Medical® Regent™) gepumpt. Diese Mitralklappe (Abbildung 2. 15, VIII) verhindert einen übermäßigen Rückstrom entgegen der geplanten Fließrichtung des Experiments und sorgt somit für realitätsnahe Druckverhältnisse im simulierten linken Ventrikel (Abbildung 2. 15, IX).

Die sich anschließende Kammer simuliert das linke Herz (Abbildung 2. 15, IX). Sie ist besonders im Ausstrombereich an die Form des linken Ventrikels angelehnt. Der Auslass wurde oberhalb der Testkammer positioniert, um einen ausreichenden Gegendruck zum Schluss der Mitralklappe während der Systole zu generieren.



**Abbildung 2. 16 Inkubator mit a) =Testkammer. Foto: I. Scheidler. Verwendet mit freundlicher Genehmigung**

Den Boden des Ventrikels bildet eine flexible Kunststoffmembran (Abbildung 2. 15, X). Eine pneumatische Kolbenpumpe (Abbildung 2. 15, XI) bewegt diese Membran.

Die Antriebsscheibe der Kolbenpumpe ist in ihrer Form so angepasst, dass sie die Auswurfeigenschaften des linken Ventrikels simuliert. Der antreibende Elektromotor wurde auf 70 Pumpbewegungen pro Minute eingestellt. So ließ sich eine Frequenz von 70 Herzschlägen pro Minute exakt darstellen. Nach der Formel  $\text{Herzminutenvolumen} = \text{Herzfrequenz} \times \text{Schlagvolumen}$  berechnet, resultiert bei einer Herzfrequenz von 70 Schlägen pro Minute und einem Schlagvolumen von 28,6 ml ein simuliertes Herzzeitvolumen von zwei Litern pro Minute. Der genannte Aufbau befand sich innerhalb eines Inkubators (Heinen und Löwenstein, Bad Ems, Deutschland) (Abbildung 2. 15, V), um eine Versuchstemperatur von 37 °C zu halten.

Die mit Gerinnungsenzym versetzte Milch wurde über die in Aorten-Position angebrachte Testklappe (Abbildung 2. 15, XII) gespült. Nach Durchströmung der Testklappe floss die Milch in ein spezielles Auffangbehältnis (Abbildung 2. 15, XIII) und von dort durch Schlauchleitungen in den Abfluss (Abbildung 2. 15, XIV).

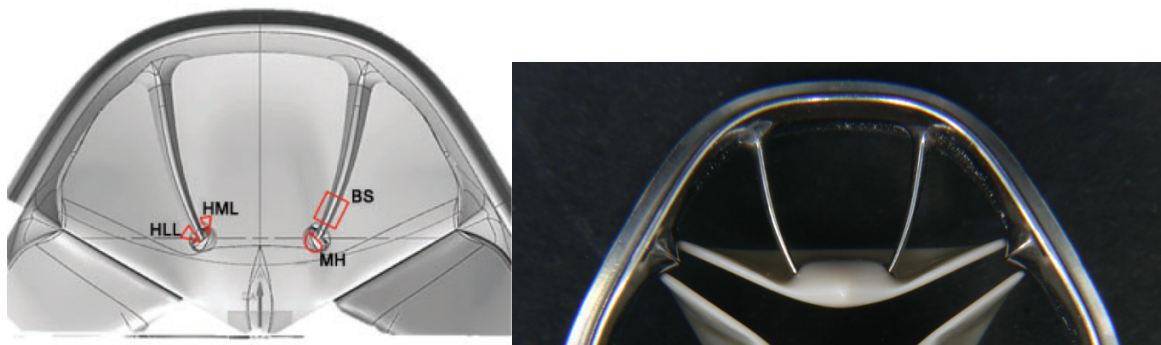
Die Versuchsdauer unterschied sich bei den verschiedenen Herzklappenprothesen leicht, da die initiale Thrombenbildung bei der Kalibrierung der einzelnen Modelle variierte.

In vorherigen, auch in der Literatur beschriebenen, Experimenten wurden die mechanischen Herzklappenprothesen mit 60 Liter labversetzter Milch, für eine Dauer von 28 Minuten durchströmt (100,125,130). Für die in dieser Arbeit durchgeführten Versuchsreihen wurde die Dauer bei der Kalibrierung auf 25 Minuten bei der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese und der St. Jude Medical® Regent™ angepasst. Für die On-X® Prothese wurde eine Ziel-Zeit von 22 Minuten festgelegt. So war eine Beobachtung der initialen Bildungsorte der Gerinnsel möglich. Nach Erreichen der Ziel-Zeit wurde die Zufuhr von mikrobiellem Gerinnungsenzym sowie Milch unmittelbar unterbrochen und der gesamte Versuchsaufbau nach Beendigung ohne Unterbrechung für einige Minuten mit sauberem Wasser durchgespült.

Im Anschluss der Versuchsdurchführung wurde der Testaufbau in seine einzelnen Bestandteile zerlegt und die zu testenden Klappen vorsichtig aus dem Simulator ausgebaut, untersucht und fotografisch festgehalten. Die bildliche Dokumentation der Thrombenablagerungen erfolgte mittels einer Spiegelreflexkamera (Canon® EOS 300D). Diese wurde per Mikroskopaufsatz auf einem optischen Mikroskop (Stemi DV4, Carl Zeiss® GmbH Jena) befestigt und Aufnahmen mit einer Nahlinse mit einer Vergrößerung von 10

Dioptrien erstellt. Nach Sichtung der Aufnahmen wurden diese lokal im JPG - Format gespeichert.

Die qualitative und quantitative Auswertung erfolgte sowohl für die Übersichts- als auch für die Detailaufnahmen. Dabei wurde die Lokalisation der Thromben an den Streben und den Gelenken sowie die Menge der Ablagerungen/Thromben bezogen auf den Ort der Ablagerung berücksichtigt. Dazu wurden die entstehenden Thromben in die vier „gefährdeten“ Kategorien eingeteilt: Diese lagen entweder unterhalb der Streben (below the Struts = BS), an den Gelenken in medialer (hinge medial leaflet orientation = HML) oder in lateraler (hinge lateral leaflet orientation = HLL) Orientierung, bezogen auf den einzelnen Flügel, und an den Gelenken zur mittleren Öffnung (medial orifice area = MH) (Abbildung 2.17).



**Abbildung 2. 17** Definierte Bereiche der Thrombusentstehung: BS = unterhalb der Streben (below the Struts), HML = an den Gelenken in medialer (hinge medial leaflet orientation) oder HLL = lateraler Orientierung (hinge lateral leaflet orientation), MH = an den Gelenken zur mittleren Öffnung (medial hinge orifice area); Links: Graphik mit den eingezeichneten Bereichen; Rechts: Fotografie der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese. Grafik modifiziert nach (108) (links) Mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press; Foto: C. Stephan (rechts)

Zum Vergleich der Ablagerungen an der St. Jude Medical® Regent™ und der On-X® Klappe wurden vorherige Untersuchungen herangezogen (128). Zur Validierung der Methode wurde ein Versuch mit der St. Jude Medical® Regent™ und zwei Versuchsdurchläufe mit der On-X® - Herzklappenprothese durchgeführt.

## 2. 4 Statistik

Die erhobenen Daten wurden als Anzahl  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Statistisch wurde die relative Häufigkeit der Thromben-Verteilung an den definierten Regionen erfasst. Zum Vergleich der Gerinnsel-Verteilungshomogenität an der untersuchten Herzklappen-Prothese wurde der Chi-Quadrat-Test mit Microsoft® Excel® Version 15.56 (Microsoft, Redmond, WA, USA) durchgeführt. Mittels des Kruskal-Wallis-Test wurde die Anzahl der Thromben in Bezug auf die Lokalisation auf signifikante Unterschiede geprüft. Mithilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests ließ sich anhand paarweiser Vergleiche in den vier Untersuchungsbereichen feststellen, ob sich die Werte signifikant voneinander unterscheiden.

Eine Signifikanz wurde mit einem p-Wert  $<0,05$  angenommen, p-Werte  $<0,001$  galten als hochsignifikant. Die statistische Bewertung wurde IBM® SPSS® Statistics Version 28 (IBM, Armonk, NY, USA) benutzt.

### 3. Ergebnisse

Alle getesteten Herzklappenprothesen wiesen am Ende eines Testdurchlaufes anhaftende Thrombusformationen auf. Bei der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese wurden diese bezogen auf ihre Lokalisation untersucht und auf ihre Verteilungshäufigkeit beurteilt. Die SJM<sup>®</sup> und On-X<sup>®</sup> Herzklappenprothesen dienten dabei, bezogen auf die Größe und Ausprägung der Thrombusformationen nach äquivalenter Testzeit, als Referenzen.

Es konnten nicht alle durchgeführten Tests in die Versuchsauswertung einbezogen werden. Grund für einen Ausschluss aus der Auswertung waren nicht beurteilbare Thrombusformationen, welche als Artefakte bezeichnet wurden. Die Entstehungsorte dieser Artefakte ließen sich nicht eindeutig identifizieren. Vermutlich bildeten sich entweder in der zu testenden Herzklappenprothese selbst durch eine in diesem Falle überschießende Milchgerinnung große Gerinnsel oder aber diese Artefakte wurden während des Versuchsdurchlaufes oder durch den Spülprozess nach Beendigung des Versuchs in die zu testende Herzklappenprothese eingespült. Diese meist sehr großen Artefakt-Gerinnsel verstopften die zu testende Herzklappenprothese und blockierten teilweise deren Mechanik. So war bei diesen Durchgängen keine genormte Versuchsdurchführung bzw. keine korrekte Auswertung möglich (Bildanhang 7. 4).

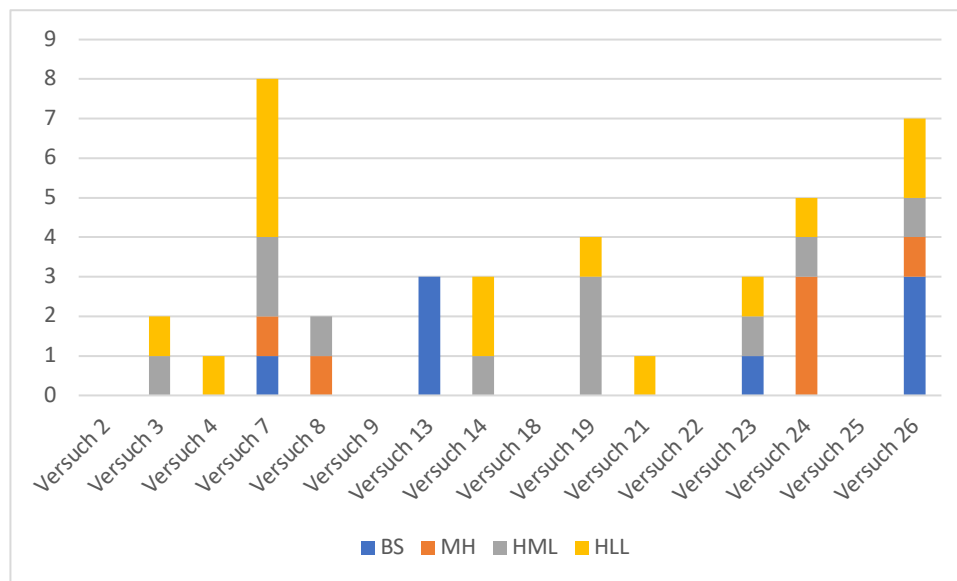
#### 3. 1 Neu entwickelte Dreiflügel–Aortenklappenprothese (novel tri-leaflet mechanical heart valve prosthesis)

Von insgesamt 23 mit der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese durchgeführten Versuchsdurchläufen konnten 16 in die Bewertung einbezogen werden. Während der Versuchsdurchläufe 1, 6, 10, 11, 15, 16 und 20 kam es zu oben beschriebener Problematik durch Artefakt-Gerinnsel.

Die Versuchsdurchläufe 1 und 11 mussten frühzeitig nach 12 bzw. 19 Minuten abgebrochen werden. Es zeigte sich eine überschießende Milchgerinnung mit sehr starker Verklumpung, wodurch kein geregelter Fluss durch den Versuchsaufbau mehr möglich war und sich u.a. durch Blockierung der Herzklappenprothesen-Mechanik ein Rückstau bildete. Versuchsdurchlauf 6 konnte auf Grund eines großen nicht auswertbaren Artefakt-Gerinnsels in der Herzklappenprothese nicht in die Auswertung eingeschlossen werden. Gleiches betraf die Versuchsdurchläufe 10, 15 und 20. Auch hier zeigten sich am Ende des

Versuchsdurchläufs jeweils große Artefakt-Gerinnsel in der zu testenden Herzklappenprothese, was eine gezielte Auswertung unmöglich machte. Nach Versuchsdurchlauf 16 war ebenfalls ein großer Artefakt-Thrombus zu identifizieren. Dieser ließ sich als vermutlich eingeschwemmtes Gerinnsel bestimmen, da er sich bei Inspektion der getesteten Herzklappenprothese leicht von dieser löste. Eine gezielte Auswertung war nicht möglich (siehe Bildanhang 7. 4).

Die in die Auswertung einbezogenen Versuchsdurchläufe, bei denen sich gut auswertbare Thrombusformationen an den zuvor definierten Bereichen zeigten, sind in Tabelle 3. 3 im tabellarischen Anhang (8. 3) sowie in Abbildung 3. 1 dargestellt. Thromben wurden in den Gelenkregionen (HLL, HML, MH) sowie an der Abstromseite der Streben (BS) gefunden. Diese waren solitär und klein, sodass der Ort ihrer Entstehung gut identifiziert werden konnte (beispielhaft Abbildung 3. 2, 3. 3 und 3. 4).



**Abbildung 3. 1 Absolute Anzahl sowie absolute Verteilungshäufigkeit der identifizierten Thromben an der neu entwickelten Dreiflügel – Aortenklappenprothese. Abzulesen ist die Anzahl immer von Beginn der jeweiligen farblich unterschiedlichen Säule, bis zu deren Ende. Grafik: C. Stephan**

Tabelle 3. 3 im tabellarischen Anhang (Inhaltsverzeichnis 8. 3) bietet ebenfalls eine Übersicht über die Verteilung der Thromben mit relativer Verteilungshäufigkeit an den verschiedenen Bereichen HLL, HML, MH und BS. Die Anzahl der beteiligten Streben gibt an, an wie vielen verschiedenen Streben bzw. Gelenken der Herzklappenprothese sich

Thrombusformationen bildeten. Diese konnten entweder an der gleichen Strebe an unterschiedlichen Bereichen oder aber an unterschiedlichen Streben an unterschiedlichen oder gleichen Regionen auftreten. Durchschnittlich waren  $1,938 \pm 1,806$  verschiedene Streben betroffen.



**Abbildung 3. 2:** Neue Dreiflügel-Aortenprothese mit anhaftendem Milch-Thrombus. Links: Übersicht von ventrikelseitig, rechts Detailaufnahme Thrombus HLL. Fotos: C. Stephan



**Abbildung 3. 3** links: anhaftender Milchthrombus an der Abstromseite der Strebe (BS) der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese, rechts: anhaftender Milchthrombus am Gelenkmechanismus HLL und HML. Fotos: C. Stephan



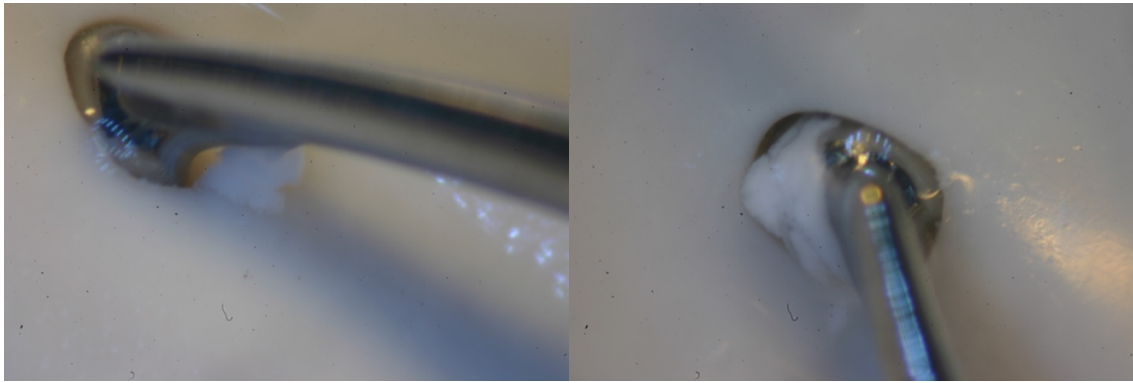


Abbildung 3. 4 Links: Exemplarisch Milchthrombus in Region BS, rechts: Milchthrombus in Region HLL. Fotos: C. Stephan

Im Durchschnitt bildeten sich  $2,375 \pm 0,946$  Thromben an der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese pro Versuchsdurchlauf bezogen auf alle vier Bereiche (HLL, HML, MH, BS).

Betrachtet man die einzelnen Bereiche, bildeten sich in der Region HLL im Durchschnitt  $0,875 \pm 1,053$  SD Thromben, für HML  $0,686 \pm 0,845$  Thromben, für MH  $0,375 \pm 0,781$  Thromben und für die Region BS  $0,5 \pm 1,000$  Thromben pro Versuchsdurchlauf.

Im Durchschnitt lag die Anzahl der Thromben aller untersuchten Bereiche der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese zu 35,9 % in der Region HLL, zu 28,2 % in der Region HML, zu 15,4 % in der Region MH und zu 20,5 % in der Region BS (Tabelle 3. 3 im tabellarischen Anhang, Abbildung 3. 4).

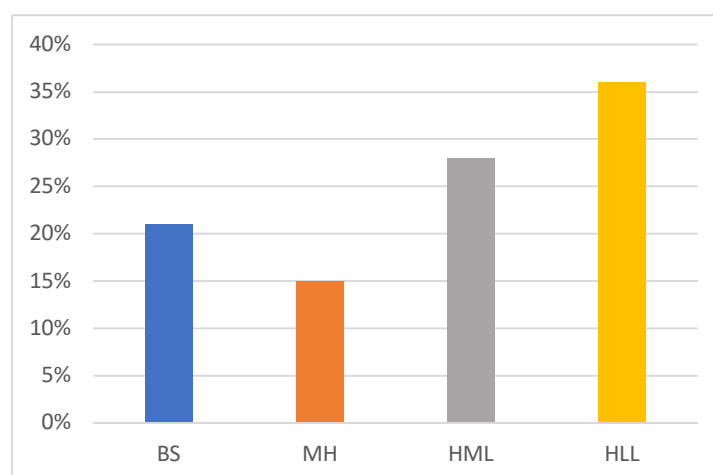


Abbildung 3. 5: Häufigkeitsverteilung der anhaftenden Milchthromben an den festgelegten Lokalisationen. BS = unterhalb der Streben (below the Struts), MH = an den Gelenken zur mittleren

Öffnung (medial orifice area HML = an den Gelenken in medialer (hinge medial leaflet orientation) oder HLL = lateraler Orientierung (hinge lateral leaflet orientation). Grafik: C. Stephan

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeitsverteilung von Thrombenablagerungen an einer bestimmten definierten Region festgestellt werden ( $p = 0,203$ ). Ebenso ergab sich kein signifikanter Unterschied der Häufigkeitsverteilung von Thromben zwischen den einzelnen Regionen (Tabelle 3. 1).

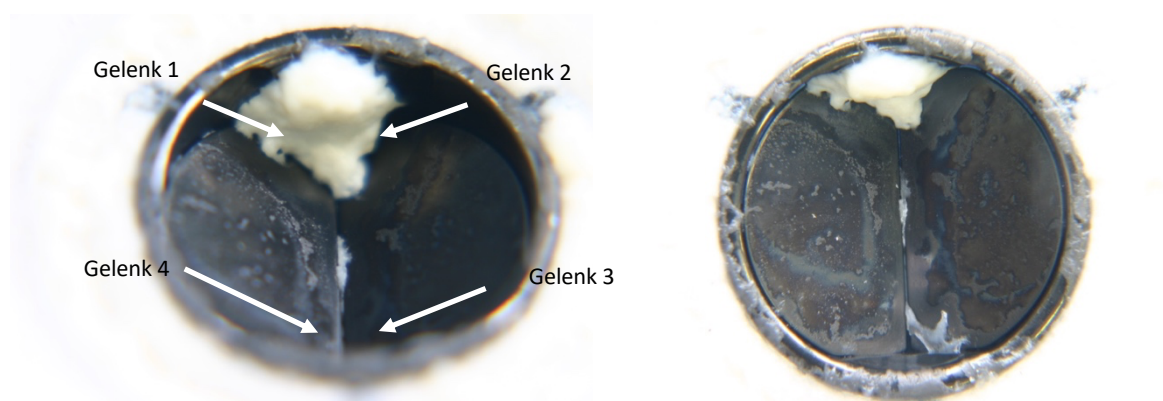
Verglichene Klappenbereiche	BS/MH	BS/HML	BS/HLL	MH/HML	MH/HLL	HML/HLL
Signifikanzwert	0,921	0,237	0,123	0,166	0,078	0,696
p						

Tabelle 3. 1 Vergleich der Lokalisation der Milchthromben in den untersuchten Klappen, angegeben ist der p-Wert, wobei ein Wert  $< 0,05$  als signifikant und ein Wert  $< 0,01$  als hochsignifikant gilt. BS = unterhalb der Streben (below the Struts), MH = an den Gelenken zur mittleren Öffnung (medial orifice area HML = an den Gelenken in medialer (hinge medial leaflet orientation) oder HLL = lateraler Orientierung (hinge lateral leaflet orientation). Grafik: C. Stephan

Es konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied bei der zusammenfassenden Beurteilung (HLL, HML, MH zusammengefasst) der Gerinnselassoziation zum Gelenk gegenüber der gelenkfernen Region BS festgestellt werden ( $p = 0,288$ ).

### 3. 2 St. Jude Medical® Regent™

Zur Validierung der Methode und der Ergebnisse der vorherigen Untersuchung wurde ein Testdurchlauf mit der St. Jude Medical® Regent™ Prothese durchgeführt (beispielhaft s. Abbildung 3. 6). Dieser konnte in die Auswertung eingeschlossen werden. Es zeigten sich zu den vorherigen Versuchen unserer Arbeitsgruppe vergleichbare Resultate (128). Nach 25 min Versuchsdauer waren Thrombusformationen zu erkennen und die vier Einzelgelenke konnten beurteilt werden, wobei die Thrombusbildung von den Gelenken bzw. den Gelenkflächen der getesteten Herzklappenprothese ausging.



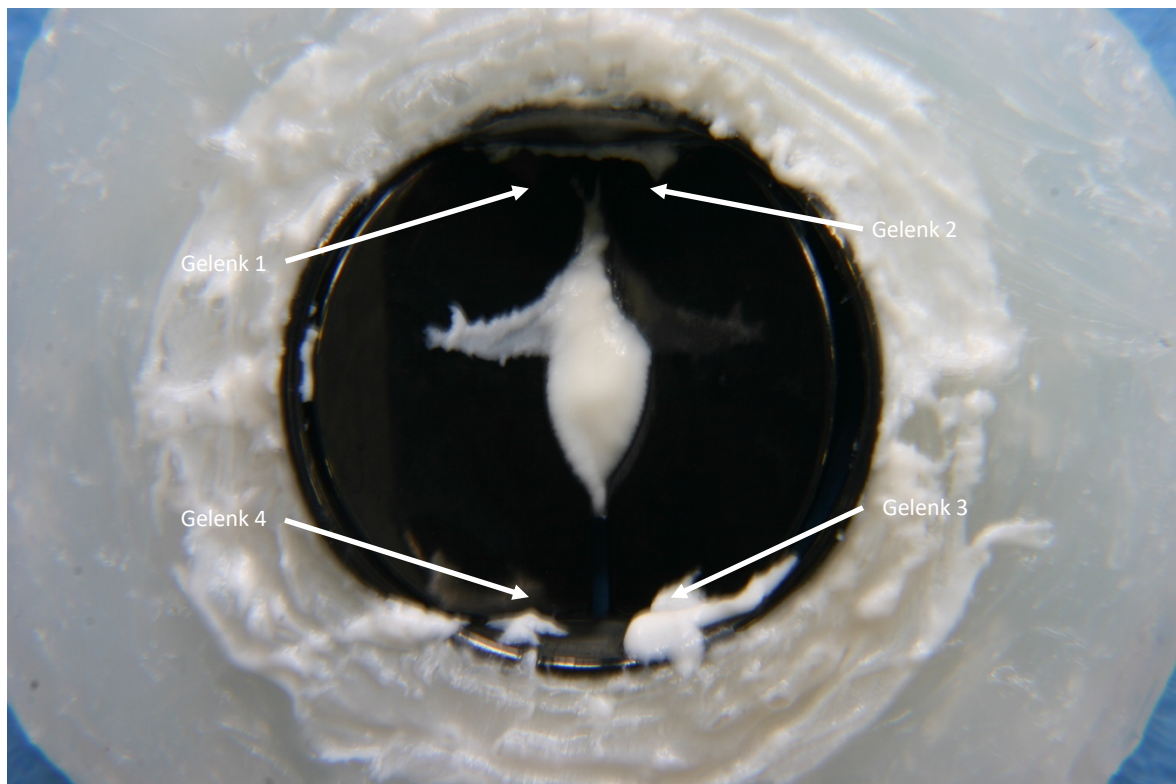
**Abbildung 3. 6 St. Jude Medical® Regent™ mit am Gelenkmechanismus anhaftendem Thrombus nach 25 min Versuchsdauer. Links: Aufsicht aortenseitig, Rechts: Blick aortaseitig. Fotos: C. Stephan**

Durch die grundlegend andere Konstruktion der zweiflügeligen St. Jude Medical® Regent™ Herzklappenprothese mussten die untersuchten Bereiche anders definiert werden. Der Fokus der Beobachtung lag vor allem auf dem Gelenkmechanismus sowie auf den Flügelkanten. Die getestete Herzklappenprothese besaß am äußeren Gehäusering eine Markierung, sodass eine eindeutige Bezeichnung der Gelenke möglich war. Am Ende des Versuchsdurchlaufes zeigten sich drei große Milchthromben an den Gelenken (Abbildung 3. 6). Besonders die Gelenke 1 und 4 waren betroffen. Hier bildete sich ein sehr großer Thrombus, welcher beide Gelenke betraf, dessen Entstehungsort aber nicht sicher auszumachen war. Makroskopisch erschien der Thrombus, als hätten sich die an den Einzel-Gelenken gebildeten Thromben nach medial fusioniert. In geringerem Maße bildete sich jeweils ein Thrombus an den Gelenken 2 und 3. Hier war eine eindeutigere Bestimmung möglich. Die Thromben gingen

vom Gelenkmechanismus aus und wuchsen nach medial. Sie waren insgesamt sehr groß und ihr Entstehungsort bei guter Beurteilbarkeit eindeutig dem Gelenkmechanismus zuzuordnen. Die Flügelkanten waren im durchgeführten Versuchsdurchlauf frei von Thrombusformationen.

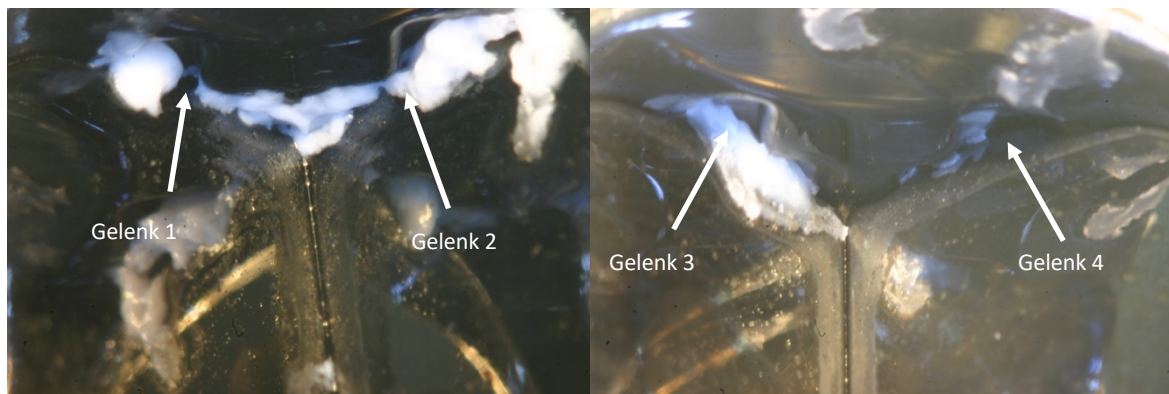
### 3.3 On-X®

Zwei Versuchsdurchläufe wurden mit der On-X® Herzklappenprothese zur Überprüfung der Methode und bereits vorhandener Ergebnisse durchgeführt (128) (beispielhaft s. Abbildung 3.7). Hierbei zeigten sich mit vorherigen Ergebnissen der Arbeitsgruppe vergleichbare Resultate. Der erste Versuchsdurchlauf musste frühzeitig nach bereits 20 Minuten und 45 Sekunden gestoppt werden, da die sich bildenden Thrombusformationen die Klappenmechanik blockierten und ein geregelter Durchfluss der Milch durch den Versuchsaufbau nicht mehr möglich war. Dieser Versuch wurde dennoch in die Auswertung einbezogen. Der zweite Versuchsdurchlauf konnte planmäßig für 22 Minuten durchgeführt werden. Nach 22 Minuten Versuchsdauer traten Thrombusformationen hauptsächlich an den Gelenkregionen auf. Des Weiteren konnten Thromben zwischen den Öffnungsflächen der Flügel und dem Prothesengehäuse lokalisiert werden. Ablagerungen befanden sich zusätzlich im Abstrombereich der Flügel.



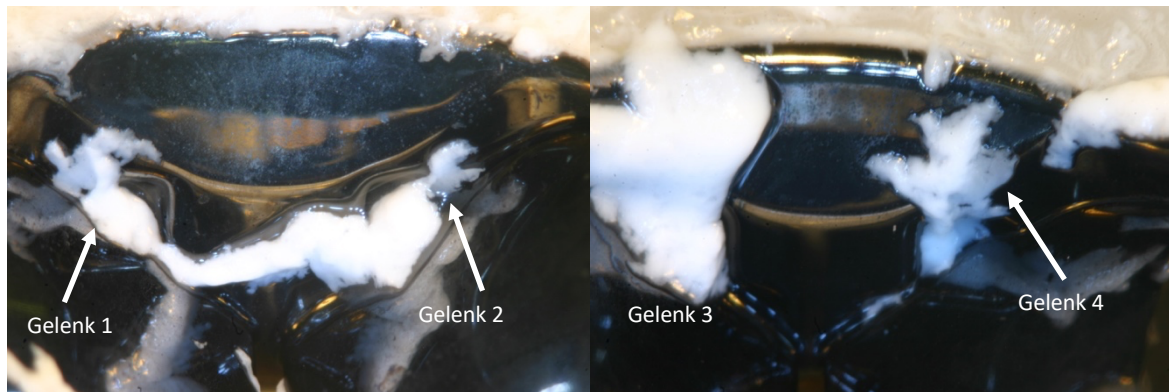
**Abbildung 3.7 On-X® mit an Gelenkmechanismus anhaftendem Thrombus nach 22 min Versuchsdauer. Blick von aortaseitig Foto: C. Stephan**

Die On-X<sup>®</sup> Herzklappenprothese besitzt eine ähnliche Konstruktion wie die SJM<sup>®</sup> - Herzklappenprothese, mit einem in den Gehäusering integrierten Gelenkmechanismus. Somit wurden hier die Gelenke und Flügelkanten beurteilt. Äquivalent zur SJM<sup>®</sup> befand sich auch bei der getesteten On-X<sup>®</sup> Herzklappenprothese eine Markierung auf der Gehäuseaußenseite, um eine eindeutige Zuordnung der Flügel sowie Gelenke gewährleisten zu können. Im ersten durchgeführten Versuchsdurchlauf mit der On-X<sup>®</sup> Herzklappenprothese zeigten sich vor allem an den Gelenken eins und zwei große solitäre Thromben. Obwohl dieser Versuchsdurchlauf wegen der folglich eingeschränkten Mechanik der Flügel vorzeitig abgebrochen wurde, wurde er in die Auswertung mit einbezogen, da der Entstehungsort der Thromben eindeutig zuzuordnen und die angestrebte Versuchszeit nahezu abgelaufen war. Die Thromben waren vom Gelenkmechanismus ausgehend und erstreckten sich zur Öffnungsfläche der Flügel nach medial. An Gelenk 3 war ein kleiner solitärer Thrombus erkennbar. Gelenk 4 zeigte keinen solitären Thrombus. Der gelenknahe Bereich der Flügel wies lediglich einen dünnen Film aus geronnener Milch auf (Abbildung 3. 8).



**Abbildung 3. 8 On-X<sup>®</sup>-Herzklappenprothese. Erster Versuchsdurchlauf, Abbruch nach 20:45 min. Gelenke 1 und 2 links; Gelenke 3 und 4 rechts. Blick jeweils von aortaseitig. Foto: C. Stephan**

Der zweite Versuchsdurchlauf verlief regelhaft über die geplante Versuchszeit von 22 Minuten. Nach Beendigung zeigten sich auch hier große Thrombusformationen an den Gelenken. Es waren dabei alle Gelenke betroffen. An den Gelenken eins und zwei wuchsen die Thromben nach medial. An den Gelenken drei und vier erstreckten sich die Thromben in Abstromrichtung (Abbildung 3. 9)



**Abbildung 3. 9 On-X®-Herzklappenprothese. Zweiter Versuchsdurchlauf, Ergebnis nach 22 min. Gelenke eins und zwei links; Gelenke drei und vier rechts. Blick jeweils von aortaseitig. Fotos: C. Stephan**

Eine Einschränkung der Beweglichkeit zeigte sich hier jedoch nicht. Zusätzlich konnten bei der Inspektion am Versuchsende an den Öffnungsflächen der Flügel Thrombusformationen festgestellt werden (Abbildung 3. 10)



**Abbildung 3. 10 On-X®-Herzklappenprothese. Zweiter Versuchsdurchlauf, Ergebnis nach 22 min. Aufsicht von ventrikelseitig mit an den Öffnungsflächen der Flügel anhaftendem Thrombus. Foto: C. Stephan**

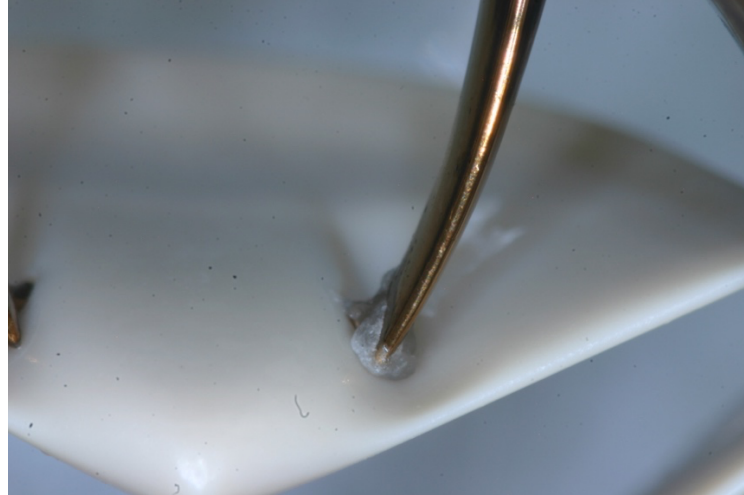
### **3. 4 Vergleich der getesteten Herzklappenprothesen**

Nach Beendigung des Versuchs zeigten sich an allen getesteten Herzklappenprothesen anhaftende Milchthromben. Bei der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese konnten Thrombusformationen in allen vier kategorisierten Untersuchungsbereichen festgestellt werden. Am häufigsten wurden diese in der Gelenkregion festgestellt, wobei der Bereich HLL am häufigsten betroffen war. Der gelenkferne Bereich BS zeigte deutlich seltener anhaftende Milchgerinnsel.

Bei den beiden Zweiflügel - Herzklappenprothesen St. Jude Medical® Regent™ und On-X® ging die Thrombusbildung ebenfalls vor allem von den Gelenkregionen aus. Diese Ergebnisse glichen sowohl den Resultaten vorheriger Versuche als auch dem Bild bei explantierten Prothesen (Abbildung 2. 2 und 2. 3) (128). Zusätzlich zeigte die On-X® - Herzklappenprothese Thrombenformationen an den Flügelkanten der Zustromseite (Abbildung 3. 10). Besonders ist, dass bei einem Versuchsdurchlauf mit der On-X® - Herzklappenprothese die Mechanik der Flügel durch die anhaftenden Gerinnsel so eingeschränkt wurde, dass keine ausreichende Bewegung mehr möglich war und der Durchfluss stark behindert wurde. Bei keinem der mit der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese durchgeführten Versuchsdurchläufe trat ein ähnliches Ereignis auf.



Makroskopisch imponierten bei den getesteten Zweiflügel-Herzklappenprothesen sehr große Milchthromben. Das Erscheinungsbild der Gerinnsel an der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese zeigte sich überwiegend klein (Abbildung 3. 11)



**Abbildung 3. 11 neu entwickelte Dreiflügel–Aortenklappenprothese mit kleinen anhaftenden Milchthromben in den Regionen HLL und HML. Foto: C. Stephan**

## 4. Diskussion

Herzklappenerkrankungen betreffen jedes Jahr eine Vielzahl von Patient:innen. So wurden in Deutschland im Jahr 2021 etwa 35.000 Klappenimplantationsverfahren eingesetzt, um erkrankte Herzklappen zu behandeln (3,4). Dabei ist die häufigste behandlungsbedürftige Herzklappenerkrankung die Aortenklappenstenose (30). Muss die Herzklappe ersetzt werden, stehen prinzipiell zwei Klappenprothesentypen zur Verfügung: Biologische Herzklappenprothesen verschiedener Herkunft oder mechanische Herzklappenprothesen. Der größte Vorteil der mechanischen Herzklappenprothese ist ihre hervorragende Lebensdauer. Es hat sich gezeigt, dass mechanische Klappenprothesen eine Lebensdauer von mehr als 30 Jahren haben, was zu einer lebenslangen Freiheit von erneuten Operationen infolge einer Klappendegeneration führen kann (131). Hammermeister et al. konnten nachweisen, dass bei unter 65-jährigen Patient:innen, die einen bioprothetischen Herzklappenersatz der Aorten- oder Mitralklappe erhielten, ein primäres Klappenversagen durch eine Klappendegeneration in den ersten 15 Jahren nach der Implantation häufiger auftrat als nach einem mechanischem Klappenersatz (67).

Einer der Hauptnachteile des mechanischen Klappenersatzes ist die Notwendigkeit einer lebenslangen, sorgfältigen Antikoagulation, da alle mechanischen Herzklappen anfällig für Thrombusbildungen sind. Grund dafür sind hohe Scherbelastungen, das Vorhandensein von Stagnationsarealen und eine Auftrennung der Strömung durch den Aufbau der bisher verfügbaren Klappenprothesen (131–133). Eine lebenslang fortzuführende Antikoagulation kann, insbesondere für bestimmte Patient:innengruppen, problematisch werden. Dazu zählen unter anderem ältere Menschen mit erhöhtem Sturzrisiko und daraus folgender Blutung, junge Patient:innen mit Kinderwunsch, bestimmte Berufe und Hobbies oder Patient:innen mit schlechter Therapieadhärenz (134). Zudem steigt das Blutungsrisiko aufgrund der Antikoagulation mit dem Alter des/der Patient:in. Es besteht nicht nur ein erhöhtes Blutungs- oder Thromboserisiko im Zusammenhang mit einer lebenslangen Antikoagulation einer mechanischen Herzklappenprothese, sondern die Aufrechterhaltung der Kumarin- Therapie (= Vitamin- K- Antagonisten) erfordert oft eine erhebliche Änderung des Lebensstils, durch die bekannten Nachteile der Vitamin- K- Antagonisten wie Wechselwirkungen mit verschiedenen Lebensmitteln und Medikamenten. Die Nicht-Vitamin- K- abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAK) sind derzeit bei allen Patient:innen mit mechanischer Herzklappen-Prothese kontraindiziert und nicht zugelassen. Die RE- ALIGN- Studie, in der der Einsatz von Dabigatran bei Patienten mit mechanischem

Herzklappenersatz verglichen wurde, musste sogar vorzeitig abgebrochen werden, da es bei mit Dabigatran antikoagulierten Patienten im Vergleich zu den mit Vitamin- K-Antagonisten antikoagulierten Patienten vermehrt zu Schlaganfällen und schweren Blutungs- Komplikationen gekommen war (135,136). Zusätzlich kommt es in der Regel zu einem Klick- Geräusch beim Klappenschluss der Prothese, das als störend und die Lebensqualität mindernd empfunden werden kann. Für bestimmte Patient:innen können diese Faktoren problematisch sein und die Implantation einer mechanischen Herzklappenprothese trotz deren Vorteile ausschließen (55).

Daher war es Ziel dieser Arbeit mit den durchgeführten Untersuchungen die Entwicklung einer Herzklappenprothese voranzubringen, die keine dieser negativen Eigenschaften aufweist.

Die mögliche Thrombusbildung an der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese wurde mit einem in - vitro Versuch untersucht. Dabei kam ein - durch die Lübecker Arbeitsgruppe modifiziertes - Versuchsprotokoll nach Martin und Christy zum Einsatz. Dieses verwendet durch ein Enzym zur Gerinnung aktivierte Milch als Blutanalogon um thrombogene Bereiche zu identifizieren (99,100).

Jollès zeigte 1975 auf, dass eine Ähnlichkeit zwischen Blut- und Milchgerinnseln besteht (101). Lewis und MacLeod wiesen erstmals 1983 nach, dass eindeutige Analogien zwischen der Gerinnselablagerung an mechanischen Herzklappen von Milch- und Hämatothromben bestehen (130). Darauf basierend zeigten Martin und Christy, dass Milch, welche durch Zugabe von proteolytischem Enzym zur Gerinnung gebracht wird, große Ähnlichkeiten mit der Blutgerinnungsreaktion aufweist und somit eine Alternative zur Verfügung steht. Sie wiesen außerdem nach, dass sich die Größe der Gerinnsel durch Variation der Testzeit veränderten (99,100).

Sowohl bei der Blut- als auch bei der Milchgerinnung kommt es zur enzymatischen Spaltung von Makropeptiden, was zur Freisetzung von unlöslichen Peptidresten führt, welche polymerisieren und eine Gel- Matrix bilden. Im Blut wird dieser Prozess durch Thrombin induziert. Dieses spaltet Fibrinogen, was die Gerinnungsreaktion in Gang setzt. In der Milch wird ein ähnlicher Prozess durch tierisches Lab oder mikrobielle Proteasen angestoßen, die  $\kappa$ -Casein spalten. Zu Beginn beider Gerinnungsreaktionen bzw. Thrombenbildungen werden die Peptidreste vor allem durch ionische Wechselwirkungen (van-der-Wals-Kräfte) zusammengehalten. Daraus ließ sich folgern, dass das weitere Wachstum der Gerinnsel/Thromben vor allem von der sie umgebenden Flussdynamik abhängt, und weniger

von der fortschreitenden Aktivierungsreaktion. Besonders scheint dies auf Aortenklappenstenosen und auch auf mechanische Herzklappen zuzutreffen, bei denen durch ihr Design die Flussdynamik beeinflusst wird (137,138).

Durch den verwendeten in - vitro Versuchsaufbau wurde eine kontrollierte Umgebung geschaffen, um die initiale Entstehung von Thromben an der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese zu beobachten. Dieser orientierte sich an bereits abgelaufenen Studien, welche die Vergleichbarkeit belegen (99,100,130). Das Ziel war ein möglichst frühes Stadium der Gerinnselbildung zu beobachten, in dem die Thromben definiert erkennbar, aber noch klein genug sind, um eine möglichst feine örtliche Lokalisation zu ermöglichen. Bei der Kalibrierung der Testzeit wurde festgestellt, dass sich bei der neu entwickelten Dreiflügel- Aortenklappenprothese im ursprünglich festgelegten Intervall nicht immer gut auswertbare Gerinnselablagerungen zeigten. Deswegen musste die Testzeit für die neu entwickelte Dreiflügel-Aortenklappenprothese angepasst, optimiert und von anfänglich 28 auf 25 Minuten herabgesetzt werden. Für die Testintervalle der SJM<sup>®</sup> Regent<sup>™</sup> und On-X<sup>®</sup> wurde basierend auf bereits abgelaufenen Studien eine Testzeit von 25 bzw. 22 Minuten festgesetzt. Dort hatte sich gezeigt, dass diese Testzeiten zuverlässig auswertbare Ergebnisse lieferten. Ein Unterschied in der Testzeit lässt grundsätzlich die Vermutung zu, dass dies auch einen Unterschied in der Thrombogenität bedeuten könnte. Ein längeres Testintervall könnte somit Zeichen einer geringeren Thrombogenität sein. Daraus ließe sich wiederum ableiten, dass die neu entwickelte Dreiflügel-Aortenklappenprothese eine geringere Thrombogenität als die zum Vergleich getestete On-X<sup>®</sup> Herzklappenprothese aufweist. Dieser Annahme stünde die Tatsache entgegen, dass die On-X<sup>®</sup> Herzklappenprothese bereits für Patient:innen (ohne weitere Risikofaktoren) für INR-Werte zwischen 1,5- 2,5 zugelassen ist (126). Ob eine frühere oder später Thrombusbildung im Milchgerinnungsexperiment letztendlich gleichzusetzen ist, mit einer erhöhten bzw. verringerten Thrombogenität kann nicht endgültig bewiesen werden. Bereits verfügbare Literaturwerte aus in - vitro und in - vivo Studien, welche verschiedene Zweiflügel-Herzklappenprothesen verglichen, deuten eine solche Vermutung an, nach Abschluss des Milchgerinnungsexperiments wiesen jedoch alle getesteten Klappen Thrombusformationen auf (128) (139) (140). Besonders hervorzuheben ist hier noch einmal die Größe der sich ablagernden Milchthromben. Diese Messgröße wurde zuvor nicht fest definiert, es zeigte sich jedoch bei den zur Validierung durchgeführten Tests (mit SJM<sup>®</sup> Regent<sup>™</sup> und On-X<sup>®</sup>) makroskopisch deutlich größere Thromben.

Hinsichtlich der Häufigkeit der Verteilung der Thrombusformationen, an den zuvor definierten Bereichen der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese, ließen sich keine Unterschiede feststellen. Der Bereich HLL war mit 35,9 % am häufigsten gegenüber HML mit 28,2 %, MH mit 15,4 % und BS mit 20,5 % betroffen. Dies hatte in der statistischen Auswertung keine Signifikanz. Es lässt sich aus diesen Ergebnissen ableiten, dass die vor der durchgeführten Versuchsreihe definierten Bereiche die Hauptentstehungsorte möglicher Gerinnselbildung an der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenprothese sind. Hervorzuheben sind dabei die Gelenkbereiche HLL und HML, an denen sich in der Häufigkeitsverteilung am beständigsten Milchthromben ablagerten. Auch der Bereich MH, welcher als Anschlagkante für die Flügel der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese fungiert, bestätigte sich als Ort einer möglichen Thrombusentstehung. Ebenso, wenn auch wesentlich seltener, zeigten sich Thromben im Abstrombereich der Streben (BS). An den Flügeln selbst zeigten sich in keinem der mit der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese durchgeführten Versuche Anhaftungen. Die neu entwickelte Dreiflügel-Aortenklappenprothese besitzt im Unterschied zu den hier genannten Zweiflügel-Herzklappenprothesen eine spezielle Flügelgeometrie mit drei Flügeln, welche leicht geschwungen sind. Diese, einem Rochen ähnelnde, Geometrie der Flügel zeigt ein sehr gutes Strömungsprofil. Die Wahrscheinlichkeit von Verwirbelungen, welche zur Gerinnselbildung führen, wird dadurch reduziert. Darüber hinaus führt das neuartige Flügeldesign zu verringerten Strömungsgeschwindigkeit bzw. -differenzen um den Flügel und zu einem verringerten maximalen Druck, was sich positiv auf die Scherbeanspruchung und die Thrombogenität der Prothese auswirken kann (108,109). Die flache Geometrie der Flügel der Zweiflügel-Herzklappenprothesen führt hingegen zu höheren Scherkräften an den Flügelkanten auf Grund der größeren Differenz der Fließgeschwindigkeit zwischen dem Strom des Mediums und den Flügelkanten, was letztendlich in einer erhöhten Thrombogenität resultiert (108). Auch in einem, in der in dieser Arbeit durchgeführten, Testdurchlauf mit der On-X<sup>®</sup>-Herzklappenprothese zeigten sich Milchgerinnsel an den Flügeln (vgl. Ergebnis 3.3).

Des Weiteren ist der Gelenkmechanismus der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese mittig in den systolischen Fluss verlagert. Der so in den medialen Ausstrombereich verlagerte Gelenkmechanismus steht im Gegensatz zu dem in das Gehäuse integrierten der Zweiflügel-Herzklappenprothesen. Die Gelenke werden dadurch homogener und laminarer umströmt (15). Es findet ein komplettes Anströmen der Gelenkmechanismen während der Systole und nicht während der Diastole statt (108). Somit wird kein

rückwärtsgerichteter Strom zum Ausspülen der Gelenke benötigt. Es entstehen weniger Verwirbelungen sowie geringere Geschwindigkeitsdifferenzen der einzelnen Strömungsbereiche, was die Thrombogenität in diesem Bereich der neuen Prothese herabsetzt. Bei Zweiflügel- Herzklappenprothesen stellt der Gelenkeinschliff im Gehäuse ein Stagnationsareal dar. Diese sollen durch den diastolischen Rückfluss, auch ‚washout-flow‘ genannt, ausgewaschen werden (124). Untersuchungen der Thrombenbildung bei zweiflügeligen Klappen ergaben allerdings Ablagerungen auch an den Abstromseiten der Gelenke sowie abstromseitig zwischen der Flügelkante und dem Prothesengehäuse. Ähnliche Ergebnisse konnten auch in diesen Versuchen und bei Patient:innen, bei denen die getesteten Zweiflügel- Herzklappenprothesen explantiert wurden, beobachtet werden (128,141). Daraus kann abgeleitet werden, dass die Bildung von Thromben bei zweiflügeligen Herzklappenprothesen nicht ausschließlich durch ein Rückwärtsfließen während der Diastole zustande kommt, sondern auch durch ungünstiges Anströmen während des vorwärts gerichteten systolischen Flusses. Derzeit sind noch keine detaillierten Flussanalysen verfügbar, möglich ist aber, dass es im Abstrombereich der Flügel Regionen mit langsamen Fließgeschwindigkeiten oder sogar stagnierendem Fluss gibt (142). Außerdem kommen die Außenkanten der Flügel sowohl während der Diastole als auch während der Systole in engen Kontakt mit dem Prothesengehäuse. Nach dem Gesetz von Hagen - Poiseuille ist die Fließgeschwindigkeit einer Flüssigkeit am Rand eines Rohres niedriger als im mittleren Bereich (143,144). Daraus abgeleitet sind Verwirbelungen und langsamer Fluss in Gehäusenähe und damit das Risiko der Gerinnselbildung wahrscheinlicher (144–146).

Zudem entsteht während der Diastole, vor allem an den Gelenken, eine hohe Scherbelastung der Erythrozyten. So kommt es während des ‚leakage-flow‘ zu Drücken von bis zu 503 Pascal an der lateralen Flügelkante, 611,5 Pascal entlang der Flügeloberfläche und 486,5 Pascal in der Gelenkregion (147,148). Drücke zwischen 50 und 150 Pascal führen zu einer subletalen bzw. ab 400 Pascal zu einer letalen Schädigung der Erythrozyten. Eine Schädigung bzw. Zerstörung der Erythrozyten führt wiederum zur Thrombozytenaktivierung (110). Vorherige Untersuchungen konnten nachweisen, dass bereits Scherbelastungen zwischen 10-100 Pascal, abhängig von der Zeit der die Erythrozyten dieser Belastung ausgesetzt sind, eine Thrombozytenaktivierung auslösen können. Diese verstärkt die Adhäsion mit Fibrinogen. Erhöhte Scherkräfte während der Diastole können somit die Hämolyse begünstigen und zur Thrombusbildung führen (145,146). Eine Thrombozytenaktivierung findet ebenso in der Systole statt. Dies ist bedingt

durch eine Kombination aus Scherkräften und Verformungsbelastungen, die auf die Erythrozyten wirken. Des Weiteren führen auch niedrige Fließgeschwindigkeiten um die Flügel zur Thrombozytenaktivierung und erhöhen so das Risiko für eine Thrombenbildung (142).

Gleichzeitig führen die hohen Scherkräfte und Belastungen aber auch zur Reduzierung von Thrombozytenadhäsions-Rezeptoren (GPIIb/IIIa und GPVI). Diese Reduzierung der Adhäsionsrezeptoren führt zu einer reduzierten Fähigkeit der Blutplättchen mit dem von-Willebrand-Faktor und Kollagen zu binden. Resultat ist eine verringerte Fähigkeit zur normalen Hämostase mit erhöhtem Blutungsrisiko. Dieses Paradoxon liefert eine Teilerklärung, weshalb es bei Patient:innen mit mechanischem Herzklappenersatz sowohl zu thrombembolischen als auch zu Blutungsereignissen kommt (149).

Hauptursache für das vermehrte Auftreten von Blutungsereignissen ist jedoch die zwingend notwendige Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bei mechanischen Herzklappenprothesen. Da viele Faktoren, wie Medikamenten-Interaktionen, genetische Variationen im Metabolismus der Medikamente oder die Ernährung Einfluss auf die Gerinnung bzw. International Normalized Ratio (INR) nehmen, kann eine zuverlässige Einstellung des Zielwertes (INR abhängig vom individuellen Patient:innenrisiko und Klappentyp zwischen 1,5- 4,0) problematisch sein (150,151).

Nach allen abgeschlossenen Untersuchungen zeigten alle Herzklappenprothesen an den beschriebenen Regionen Gerinnselanhaftungen, jedoch in unterschiedlicher Intensität. Bei den beiden Zweiflügel-Herzklappenprothesen, St. Jude Medical® Regent™ und On-X®, ging die Thrombusbildung vor allem von den Gelenkregionen aus. Diese Ergebnisse glichen sowohl den Resultaten vorheriger Versuche als auch dem Bild bei explantierten Prothesen (128,141). Bei einem Versuchsdurchlauf mit der On-X® war die Mobilität der Flügel auf Grund der großen Thromben eingeschränkt und die Prothese nicht mehr voll funktionsfähig. Bei der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese zeigten sich vor allem Gerinnselablagerungen im Umfeld der Gelenke. Ebenso zeigten in einigen Versuchen die Streben Anhaftungen. Die festgestellten Thromben waren klein und meist solitär. Die Flügelbeweglichkeit war bei keinem Versuchsdurchlauf durch Thrombusbildung eingeschränkt.

Dies lässt darauf schließen, dass diese Bereiche der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese noch weiter optimiert werden können. Das Strömungsbild um die Streben könnte in einem nächsten Schritt noch einmal genauer betrachtet werden, da Thromben im Abstrombereich einen langsamen Fluss oder Verwirbelungen in diesem

Bereich nahelegen und Scherbelastungen eher unwahrscheinlich sind. Einerseits könnte die Strebenform weiter optimiert werden, um ein laminareres Strömungsbild um die Streben herum zu erzeugen. Andererseits ist es denkbar, dass es während des Endes der Systole bzw. zu Beginn der Diastole auf Grund der sich schließenden Flügel zu einem langsamen Fluss oder gar Stagnation kommt. Um dies zu vermeiden, ist es wichtig sicherzustellen, dass es optimaler Weise zu keinem Kontakt zwischen Flügeln und Streben während des gesamten Flusszyklus kommt. Ein weiterer oft betroffener Bereich ist die laterale Gelenkregion (HLL). Hier deutet die vermehrte Thrombenbildung ebenfalls auf ein noch nicht vollständig optimiertes Flussbild hin. Auch hier können langsame Flüsse oder Verwirbelungen Grund für Stagnation und somit Thrombenbildung sein. Eine Schädigung von Erythrozyten ist in diesem Bereich unwahrscheinlich. Auf Grund der engen Fuge ist es nahezu ausgeschlossen, dass Erythrozyten zerstört werden, was die Thrombozyten-Aktivierung in Gang setzen und die Gerinnungsreaktion anstoßen würde. Es ist aber durchaus denkbar, dass in diesem Bereich während der vollständigen Öffnung der Klappe in der Systole beim Umströmen des Gelenks unterschiedliche Strömungsgeschwindigkeiten oder Turbulenzen entstehen, welche eine Thrombusbildung begünstigen, auch wenn vorangegangene Untersuchungen dem entgegenstehen könnten (109). Möglich ist auch, dass es an der Anschlagkante, am Ende der Strebe, durch den Kontakt des Flügels mit der Strebe zu einem ungünstigen Strömungsverhältnis kommt und so im dahinter liegenden Bereich, der lateralen Gelenkregion, ein langsamer Fluss, Stagnation oder Verwirbelungen entstehen können. Für die Weiterentwicklung der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese und der Optimierung ihres Designs könnten in weiteren Schritten z.B. Flussanalysen durchgeführt werden. Im Idealfall würde der Aufbau der Prothese ohne Kontakt der zwei Komponenten (Flügel und Strebe) auskommen.

Insgesamt ergibt sich aus diesen Beobachtungen aber, dass der Fluss durch die neu entwickelte Dreiflügel-Aortenklappenprothese, verglichen mit den zweiflügeligen Klappen, homogener abläuft und es weniger Verwirbelungen sowie Bereiche mit niedrigen Strömungsgeschwindigkeiten gibt (109).

Zur weiteren Untersuchung und Optimierung beschrieben Zhang et al. eine neue Technik zur Visualisierung von Auswaschungsmerkmalen in den Gelenkbereichen mechanischer Klappen. Eine kolloidale Suspension auf Milchbasis wurde dabei als Hochkontrast-Tracer verwendet. Sie wurde direkt in die Gelenkbereiche von mechanischen Herzklappen eingebracht und anschließend bei verschiedenen Durchflussraten ausgewaschen. So ließen sich Übersichten der charakteristischen Auswaschungsmuster erstellen. Eine solche



Untersuchung könnte dazu dienen, auch bei der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese Auswaschungsmuster zu erkennen und problematische Bereiche herauszuarbeiten, da sich die Gelenkregionen als ein Hauptentstehungsort der Thromben offenbarten. Ähnliche Untersuchungen wären ebenfalls für die Streben denkbar. Obwohl in den letzten Jahren computergestützte Simulationen entwickelt wurden, um die Flüssigkeitsdynamik in der Gelenkregion zu modellieren, könnte die direkte Visualisierung helfen, die vorgenommenen Modifikationen der Prothese zu validieren und zu verbessern (141).

Auf Basis der Ergebnisse dieser Arbeit führten Schaller et al. eine in-vivo Studie mit der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese durch (108,109). Dabei implantierten sie die neu entwickelte Dreiflügel-Aortenklappenprothese bei vier weiblichen Schafen und ersetzten so die Aortenklappen durch die neue mechanische Dreiflügel-Aortenklappenprothese, ohne dass eine postoperative Antikoagulation, sondern lediglich eine Thrombozyten-Aggregationshemmung erfolgte. Zusammenfassend zeigen die vorgestellten vorläufigen Ergebnisse der Untersuchung von Schaller et al. eine sehr gute Hämodynamik der neuen Klappe und eine sehr niedrige Rate an thrombembolischen Ereignissen unter ausschließlicher Blutplättchenhemmung mit Aspirin 250mg einmal täglich. Allerdings sind bei einer in-vivo Untersuchung auch immer Limitationen zu beachten. Die Autoren erwähnen unter anderem, dass die Anzahl der Tiere in dieser Studie gering und die Dauer der Nachbeobachtung lediglich 90 Tage bzw. ein Jahr betrug. Dieser Zeitraum erweist sich als zu kurz um eine längerfristige und vollständige Bewertung der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese zu gewährleisten. Aufgrund der begrenzten Ressourcen fehlte eine Vergleichsgruppe. Des Weiteren unterscheiden sich der Blutgerinnungsprozess, Herzklappenfunktion sowie Herzgröße und -form zwischen verschiedenen (Säugetier-) Spezies. Somit sind die Ergebnisse aus Tierversuchen nicht uneingeschränkt für den menschlichen Organismus zu verwenden (99,100,152). Einschränkungen betreffen auch den Nachweis von Klappenthrombosen während des Zeitraums der Nachuntersuchung. Die echokardiographische Beobachtung der Klappenbewegung als einziger Parameter ist aufgrund des metallenen Klappenrings schwierig, was eine Beobachtung des Versuchsfortschritts erschwerte. Der Versuch konnte nur zu bestimmten Zeitpunkten gestoppt werden, da zur Explantation das betreffende Schaf getötet werden musste. Somit ist ein Fortführen des Versuchs nicht ohne weiteres möglich. Die Inspektion der Klappen nach der Explantation zeigte jedoch keine makroskopischen oder mikroskopischen Anzeichen einer Klappen-Thrombose (152).

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit zeigen zusammenfassend, dass eine Verlegung der Gelenke in den systolischen Blutstrom das Risiko für Gerinnselbildung an diesem Ort reduzieren kann. Zusätzlich kann davon ausgegangen werden, dass Bereiche mit niedrigen Fließgeschwindigkeiten und stagnierendem Fluss durch das neue Design der Prothese seltener sind (108). Computergesteuerte Flussanalysen unserer Arbeitsgruppe belegen eine überwiegend homogene, laminare Strömung im anatomischen Flussmodell (109).

Obwohl die Thromben nach unterschiedlicher Versuchsdauer auftraten, wiesen letztendlich alle getesteten Klappen Thrombenanhaftungen auf. So lässt sich daraus eher ableiten, dass es sich nicht um einen Unterschied in der Entstehung handelt, sondern vielmehr um ein unterschiedliches Wachstum. Die stattfindende Thrombenbildung ist möglicherweise auf ein noch nicht vollständig optimiertes Flussmuster während der Systole zurückzuführen, da es während der Diastole zu praktisch keinem relevanten Fluss mehr durch die neu entwickelte Dreiflügel-Aortenklappenprothese kommt. Die Gelenke sind nach wie vor Ziel der Weiterentwicklung. Andere Teile der Klappe waren hingegen völlig frei von Gerinnselbildung. Regelmäßig haben die festgestellten Thromben an den Gelenkregionen nicht zu einer Einschränkung der Flügelbeweglichkeit geführt, wie es teilweise bei den Zweiflügel-Herzklappenprothesen der Fall war.

Persepektivisch sollten weitere Studien zur Verbesserung der hier getesteten neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese folgen um das Flussbild gegebenenfalls weiter zu optimieren und die herausragenden Eigenschaften zu bestätigen. Langfristig könnten so, zum Vorteil der Patient:innen, thrombotische und embolische Ereignisse mit ihren entsprechenden Konsequenzen bei der Verwendung einer mechanischen Herzklappenprothese verhindert werden.

## 5. Limitationen

Viele Aspekte haben Einfluss auf die Milchzusammensetzung als organisches Produkt. Dazu zählen z.B. Gesundheitszustand des Tieres, Phase der Laktation und Melkintervall. Ein weiterer Einflussfaktor ist das Futter der Kühe. Dieses unterscheidet sich jahreszeitlich, was wiederum etliche physikalisch-chemische Bestandteile der Milch beeinflusst (153,154). Ebenso sollte die Möglichkeit eines systematischen Fehlers kritisch geprüft werden. Bei einem systematischen Fehler liefert eine Wiederholung des Experiments nicht zwangsweise unterschiedliche Ergebnisse (155). Im Fall der durchgeführten Untersuchung ist die Milch ausschließlich von einer konstanten Kuhherde bezogen worden, was zu einem in der Zusammenschau systematischen Fehler führen könnte.

Der hier verwendete, etablierte und durch vorherige Untersuchungen anerkannte Versuchsaufbau, ahmt die Bedingungen des linken, menschlichen Herzens nach. Dies geschieht im Hinblick auf Druck-, Volumen- und Flussverhältnisse sowie die Temperatur des menschlichen Herzens. Dennoch handelt es sich um ein in-vitro Modell, welches stets in seiner Vergleichbarkeit mit einem in-vivo Versuch begrenzt ist. Zu beachten ist eine nicht vollständige Übertragbarkeit dieser Testdurchführung auf physiologische Flussbedingungen. Die Testkammer unterscheidet sich in ihrer physischen Beschaffenheit vom menschlichen Herzen, auch wenn sie in Volumen und Funktion dem linken Ventrikel eines menschlichen Herzens nachempfunden ist. Unphysiologisch veränderte Strömungsverhältnisse könnten die Thrombogenität ungünstig beeinflussen. Dennoch sind alle Tests unter denselben Bedingungen durchgeführt worden, was eine sehr gute Vergleichbarkeit untereinander erlaubt. Außerdem ist nur eine kleine Klappengröße getestet worden. Eine Prothese mit größerem Durchmesser könnte sich in einer weiter verbesserten Flussdynamik widerspiegeln (94,109).

Milch gilt bereits seit 1983 als optimales Versuchsmedium-Analagon zu Blut und ist bei der Untersuchung der Thrombogenität von mechanischen und biologischen Herzklappen anerkannt (130). Trotz der langjährigen Erfahrung mit dem verwendeten und etablierten Versuchsaufbau unterscheiden sich der Blutgerinnungsprozess und die Milchgerinnung in physikalischen und chemischen Eigenschaften (100). Die menschliche Hämostase wird durch Thrombin katalysiert, welches die Peptidbindung des Fibrinogen spaltet. Bei der Milchgerinnung geschieht die proteolytische Spaltung durch Chymosin, welches  $\kappa$ -Casein spaltet. Dennoch ist Vollblut (z.B. Mensch/Schwein) als Medium für einen in-vitro Versuch nicht geeignet. Vollblut würde durch Kontakt mit der großen Oberfläche des

Versuchsaufbaus z.B. des Schlauchmaterials unmittelbar durch dessen unphysiologische Beschaffenheit, im Vergleich zum Endothel der Gefäßwand, gerinnen (156). Durch die notwendige Antikoagulation des Vollblutes wäre ein kontrollierter Versuchsablauf auf Grund der schlechten, nicht zuverlässigen Steuerbarkeit nicht durchführbar (99,130,157). Ebenso unpraktikabel wäre die Verwendung von Vollblut für den Versuchsdurchlauf durch die extrem hohen Kosten, die benötigten Mengen an Blut, die problematische Reinigung der Versuchsanlage und des Labores und die speziebedingten Unterschiede in der Zusammensetzung des Blutes.

Außerdem hat diese Studie Einschränkungen in Bezug auf die Bildung von Thromben durch Scher- oder Verformungsbelastungen der Erythrozyten.

Die Ergebnisse der Gerinnelbildung sollten kritisch hinterfragt werden, da das in-vitro Experiment womöglich eine nicht reelle Thrombusbildung aufzeigt. Nichtsdestotrotz zeigte die verwendete Testdurchführung sehr ähnliche Ergebnisse zwischen den erhaltenen Resultaten und den Befunden von explantierten Zweiflügel-Herzklappenprothesen (128,141).

## 6. Zusammenfassung

Eine ideale Herzklappenprothese sollte einer nativen Klappe möglichst nahe kommen und folgende Eigenschaften aufweisen: lebenslange Haltbarkeit, hervorragende Hämodynamik, einfache Implantierbarkeit, keine Notwendigkeit einer Antikoagulationstherapie und kein Risiko für thromboembolische Ereignisse (55).

Mit dieser Arbeit wurde eine neu konstruierte, patentierte mechanische Dreiflügel-Aortenklappenprothese auf ihre Thrombogenität untersucht. Sie besitzt ein neues und innovatives Design, bei dem die Gelenke und deren Drehpunkte mittiger im Ausstrombereich der linksventrikulären Ausflussbahn platziert sind. So werden Stagnationsareale vermieden, was die Thrombogenität reduziert.

Besonders der Gelenkeinschliff stellt bei den sich derzeit auf dem Markt befindenden Zweiflügel-Herzklappenprothesen ein Stagnationsareal dar. Dies soll durch das neue Design der Dreiflügelklappe verhindert und die Thrombogenität herabgesetzt werden (124). Das wesentliche Ziel dieser Arbeit war, die Verbesserungen und speziellen Design-Charakteristika der neu entwickelten mechanischen Herzklappenprothese zu evaluieren, noch vorhandene kritische Stellen zu lokalisieren und zu identifizieren, um so ggf. noch weitere Anpassungen im Design voranzutreiben.

Dazu kam ein etabliertes Gerinnungsexperiment und ein, durch die Lübecker Arbeitsgruppe modifiziertes, Versuchsprotokoll nach Martin und Christy zum Einsatz (99,100). Die Untersuchungen stellen die ersten in vitro Resultate verglichen mit den konventionellen Zweiflügel-Herzklappenprothesen St. Jude Medical® Regent™ und On-X® dar. Durch den Versuchsaufbau und -ablauf konnten annähernd physiologische Fluss- und Druckverhältnisse sichergestellt werden.

Die neu entwickelte Dreiflügelprothese zeigt erste vielversprechende in-vitro Ergebnisse mit überwiegend kleinen Ablagerungen. Daraus lassen sich gute Strömungsverhältnisse der Herzklappe besonders um die Gelenke ableiten. Vorherige Untersuchungen konnten aufzeigen, dass dort ein Hauptentstehungsort für die Thrombenbildung bei mechanischen Herzklappenprothesen liegt (128,142). Dennoch ist zu berücksichtigen, dass die Klappe sich noch in einem Entwicklungsstadium befindet. Deshalb wird das Design der Prothese kontinuierlich optimiert und weiterentwickelt. Weitere Untersuchungen sind bereits geplant. Bereits durchgeführte in-vivo Experimente im Tiermodell lieferten vielversprechende Resultate über das Verhalten des neuen Designs (152).

Erste Ergebnisse dieser Arbeit sind im Journal „*Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*“ (Volume 28, Issue 5, May 2019, Pages 689–694) publiziert worden (Anhang 7.3) (108).

Für die Dreiflügel-Aortenklappenprothese liegt ein Patent vor. Prof. Dr. med. H. - H. Sievers ist Patentinhaber der in dieser Arbeit beschriebenen neuen mechanischen Herzklappenprothese (Patent: US 9,775,708 B2) (26).

## 7. Literaturverzeichnis

1. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol.* 2014 Sep;30(9):962–70.
2. Coffey S, Cairns BJ, Iung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart.* 2016 Jan;102(1):75–85.
3. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Gummert J. German Heart Surgery Report 2020: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;69(4):294–307.
4. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Blaßfeld D, Böning A. German Heart Surgery Report 2021: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;Aug;70(5):362–76.
5. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Harringer W. German heart surgery report 2018: The annual updated registry of the german society for thoracic and cardiovascular surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67(05):331–44.
6. Nowossadeck E, von der Lippe E, Lampert T. Entwicklung der Lebenserwartung in Deutschland – aktuelle Trends. *J Heal Monit Robert Koch-Institut.* 2019;4(1):41–8.
7. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, Pibarot P. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2(16006).
8. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Gummert J. German Heart Surgery Report 2019: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68(4):263–76.
9. Vaideeswar P, Butany J. Valvular Heart Disease (Chapter 12). In: *Cardiovascular Pathology (Fourth Edition)*. fourth Edi. 2016. p. 485–528.
10. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(25):2789–2800.
11. Mihaljevic T, Sayeed M, Stamou S, Paul S. Pathophysiology of Aortic Valve Disease. In: Cohn LH (Hrsg): *Cardiac Surgery in the Adult* 30 Aufl. 2008. p. 825–40.
12. Fiedler AG, Tolis G. Surgical Treatment of Valvular Heart Disease: Overview of Mechanical and Tissue Prostheses, Advantages, Disadvantages, and Implications for Clinical Use. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20(1):7.

13. Sievers H-H. Mechanische Herzklappenprothese ohne Marcumar. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2016;30:425–427.
14. Sievers H-H, Scheewe J, Bernhard A. Eine neuartige dreiflügelige mechanische Herzklappenprothese. Druckgradienten und Strömungsmuster in stationärer Strömung. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie Herz-, Thorax-, Gefäßchir.* 1991;5:91–6.
15. Oechtering TH, Sieren M, Schubert K, Schaller T, Scharfschwerdt M, Panagiotopoulos A, Fujita B, Auer C, Barkhausen J, Ensminger S, Sievers HH, Frydrychowicz A. In vitro 4D Flow MRI evaluation of aortic valve replacements reveals disturbed flow distal to biological but not to mechanical valves. *J Card Surg.* 2019;34(12):1452–7.
16. Aust G, Engele J, Kirsch J, Aumüller G, Conrad A. Duale Reihe Anatomie. In: *Duale Reihe Anatomie*. 2nd ed. Thieme; 2010. p. 528–31.
17. Hraška V, Photiadis J. Angeborene Anomalien des linksventrikulären Ausflusstrakts. In: Ziemer G, Haverich A, editors. *Herzchirurgie*. 3rd ed. Springer, Berlin, Heidelberg; 2010. p. 421–59.
18. Schünke M, Voll M, Wesker K, Schulte E, Schumacher U. Gefäßklappen der Ausflussbahn (Aorten- und Pulmonalklappe) [Internet]. [cited 2020 Jun 13]. Available from: <https://eref.thieme.de/cockpits/clAna0001clRettungsdienst0001/0/coAna00025/4-5725>
19. Schubert SA, Ghanta RK. Aortic valve anatomy: Implications for transcatheter aortic valve replacement. In: Ailawadi G, Kron I, editors. *Catheter Based Valve and Aortic Surgery*. 1st ed. Springer, New York, NY; 2016. p. 1–10.
20. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Organe des Kreislaufsystems und ihre Leitungsbahnen. In: *Prometheus Lernatlas der Anatomie - Innere Organe*. 3rd ed. Thieme; 2012. p. 88–126.
21. Schmid C. *Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie*. 3rd ed. Springer, Berlin, Heidelberg; 2007. 88–113 p.
22. Loukas M. Heart. In: *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 41st ed. Elsevier; 2016. p. 994–1023.
23. Mayo Clinic Rochester Minnesota; Aortic Valve Disease [Internet]. 2017 [cited 2020 Jun 13]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/aortic-valve-disease/symptoms-causes/syc-20355117#dialogId41543472>



24. Sharma S, Mehra A, Rahimtoola SH. Valvular Heart Disease: A Century of Progress. *Am J Med.* 2008;121(8):664–73.
25. Chaikof EL. The development of prosthetic heart valves - Lessons in form and function. *N Engl J Med.* 2007;357(14):1368–71.
26. Sievers H (assignee). Heart Valve Prosthesis. US Patent 9,775,708 B2 [Internet]. USA; US9775708B2, 2017. Available from: <https://patents.google.com/patent/US9775708B2/en>
27. Kern MJ, Lim MJ. Aortic Regurgitation. In: Kern MJ, Lim MJ, Goldstein JA, editors. *Hemodynamic Rounds: Interpretation of Cardiac Pathophysiology from Pressure Waveform Analysis: Fourth Edition.* John Wiley & Sons; 2018. p. 101–18.
28. Minnesota; MCR. Mitral Valve Disease [Internet]. 2017 [cited 2020 Jun 13]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/mitral-valve-regurgitation/symptoms-causes/syc-20350178>
29. Kim M, Roman MJ, Cavallini MC, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Effect of hypertension on aortic root size and prevalence of aortic regurgitation. *Hypertension.* 1996;(28):47–52.
30. Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO. Valvular heart disease: Diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(5):483–500.
31. Bekerredjian R, Grayburn PA. Valvular heart disease: Aortic regurgitation. *Circulation.* 2005;112(1):125–134.
32. Mrcic Z, Hopkins SP, Antevil JL, Mullenix PS. Valvular Heart Disease. *Prim Care - Clin Off Pract.* 2018;45(1):81–94.
33. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(5):1226–33.
34. Mann T, McLaurin L, Grossman W, Craige E. Assessing the Hemodynamic Severity of Acute Aortic Regurgitation Due to Infective Endocarditis. *N Engl J Med.* 1975;293(3):108–13.
35. Kardaras FG, Kardara DF, Rontogiani DP, Sioras EP, Christopoulou-Cokkinou V, Lolas CT, Anthopoulos LP. Acute aortic regurgitation caused by non-bacterial thrombotic endocarditis. *Eur Heart J.* 1995;16(8):1152–4.
36. Yeo TC, Ling LH, Ng WL, Chia BL. Spontaneous aortic laceration causing flail aortic valve and acute aortic regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(1):76–8.
37. Carabello BA. Progress in mitral and aortic regurgitation. *Curr Probl Cardiol.*

- 2003;(43):457–75.
38. Rigolin VH, Bonow RO. Hemodynamic Characteristics and Progression to Heart Failure in Regurgitant Lesions. *Heart Fail Clin.* 2006;2(4):453–60.
  39. Fedak PWM, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation.* 2002;106(8):900–4.
  40. Coffey S, Cairns BJ, Iung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart.* 2016;102(1):75–85.
  41. Sverdlov AL, Ngo DT, Chapman MJ, Ali OA, Chirkov YY, Horowitz JD. Pathogenesis of aortic stenosis: not just a matter of wear and tear. *Am J Cardiovasc Dis.* 2011;1(2):185–99.
  42. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart.* 2000;83(1):81–5.
  43. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol.* 2011;22(3):67–84.
  44. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med.* 2014 Aug;371(8):744–56.
  45. Ramos J, Monteagudo JM, González-Alujas T, Fuentes ME, Sitges M, Peña ML, Carrasco-Chinchilla F, Echeverría T, Bouzas A, Forteza Alberti JF, Mesa D, De La Hera JM, Zamorano JL. Large-scale assessment of aortic stenosis: facing the next cardiac epidemic? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018 Oct;19(10):1142–8.
  46. Huang G, Rahimtoola SH. Prosthetic Heart Valve. *Circulation.* 2011 Jun 7;123(22):2602–5.
  47. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Creager MA, Curtis LH, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;148(1):1–132.
  48. Dasi LP, Simon HA, Sucusky P, Yoganathan AP. Fluid mechanics of artificial heart valves. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009;36(2):225–37.
  49. Ely JL, Emken MR, Accuntius JA, Wilde DS, Haubold AD, More RB, Bokros JC. Pure pyrolytic carbon: Preparation and properties of a new material, on-X® carbon for mechanical heart valve prostheses. *J Heart Valve Dis.* 1998;7(6):626–32.
  50. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: Selection of the optimal prosthesis

- and long-term management. *Circulation*. 2009;119(7):1034–48.
51. Akins CW. Results with mechanical cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(6):1836–44.
  52. Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz AJ, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN. Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;312(13):1323–9.
  53. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994;89(2):635–41.
  54. Iung B, Rodes-Cabau J. The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: Certainties and uncertainties. *Eur Heart J*. 2014;35(42):2942–9.
  55. Rahimtoola SH. Choice of Prosthetic Heart Valve in Adults. An Update. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2413–26.
  56. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med*. 1998;105(2):91–9.
  57. Richardt D, Tselodub S, Sievers HH. Should We Check Patient's Compliance More Carefully before Implantation of a Mechanical Aortic Valve Prosthesis? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;65(1):1–110.
  58. de Vincentiis C, Kunkl AB, Trimarchi S, Gagliardotto P, Frigiola A, Menicanti L, Di Donato M. Aortic Valve Replacement in Octogenarians: Is Biologic Valve the Unique Solution? *Ann Thorac Surg*. 2008;85(4):1296–301.
  59. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2021 Oct 1;60(4):727–800.
  60. Hung L, Rahimtoola SH. Prosthetic heart valves and pregnancy. *Circulation*. 2003;107(9):1240–1246.
  61. Van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TPE, Merz WM, Golland S, Gabriel H,

- Lelonek M, Trojnarowska O, Al Mahmeed WA, Balint HO, Ashour Z, Baumgartner H, Boersma E, Johnson MR, Hall R, Ferrari R, Maggioni AP, Marelli A, Webb G, et al. Pregnancy in Women with a Mechanical Heart Valve. *Circulation*. 2015;132(2):132–142.
62. Kosarchuk J, Lewis C, Pham MH. Massive Acute Spinal Subdural Hematoma Causing Sudden Onset Paraplegia in a Patient on Anticoagulation. *Case Rep Surg*. 2020;1–8.
63. Hayashi I, Shimamura Y, Maehara M. Paraplegia due to spinal epidural hematoma after mitral valve surgery: Report of a case. *Surg Today*. 2011;41(5):704–6.
64. Rodríguez-Caulo EA, Macías D, Adsuar A, Ferreiro A, Arias-Dachary J, Parody G, Fernández F, Daroca T, Rodríguez-Mora F, Garrido JM, Muñoz-Carvajal I, Barquero JM, Valderrama JF, Melero JM. Biological or mechanical prostheses for isolated aortic valve replacement in patients aged 50-65 years: the ANDALVALVE study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019 Jun;55(6):1160–7.
65. Suri RM, Schaff H V. Selection of aortic valve prostheses: Contemporary reappraisal of mechanical versus biologic valve substitutes. *Circulation*. 2013;128(12):1372–1380.
66. Tselodub S, Pieper B, Stock S, Sievers H, Richardt D. Long-Term (up to 21 Years) Follow Up after Biological and Mechanical Aortic Valve Replacement in Younger Patients. *J Heart Valve Dis*. 2017;26(5):528–36.
67. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: Final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1152–8.
68. Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet*. 1967;4(2):956–8.
69. Carpentier A. The surprising rise of nonthrombogenic valvular surgery. *Nat Med*. 2007;13(10):1165–8.
70. Côté N, Pibarot P, Clavel MA. Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. *Curr Opin Cardiol*. 2017;21(2):123–9.
71. Vesely I, Barber JE, Ratliff NB. Tissue damage and calcification may be independent mechanisms of bioprosthetic heart valve failure. *J Heart Valve Dis*. 2001;10(4):471 – 477.

72. Thubrikar MJ, Deck JD, Aouad J, Nolan SP. Role of mechanical stress in calcification of aortic bioprosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86(1):115 – 125.
73. van Geldorp MWA, Eric Jamieson WR, Kappetein AP, Ye J, Fradet GJ, Eijkemans MJC, Grunkemeier GL, Bogers AJJC, Takkenberg JJM. Patient outcome after aortic valve replacement with a mechanical or biological prosthesis: Weighing lifetime anticoagulant-related event risk against reoperation risk. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(4):881–6.
74. Puvimanasinghe JPA, Steyerberg EW, Takkenberg JJM, Eijkemans MJC, Van Herwerden LA, Bogers AJJC, Habbema JDF. Prognosis after aortic valve replacement with a bioprosthesis: Predictions based on meta-analysis and microsimulation. *Circulation.* 2001;103(11):1535–41.
75. Chan V, Malas T, Lapierre H, Boodhwani M, Lam BK, Rubens FD, Hendry PJ, Masters RG, Goldstein W, Mesana TG, Ruel M. Reoperation of left heart valve bioprostheses according to age at implantation. *Circulation.* 2011;124(11):75–80.
76. Murray MIK, Hofmann E, De Rosa R, Mas-Peiro S, Seppelt P, Walther T, Zeiher AM, Fichtlscherer S, Vasa-Nicotera M. Life beyond 5 Years after TAVI: Patients' Perceived Health Status and Long-Term Outcome after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Interv Cardiol.* 2019;(10025):1–7.
77. Cerrato E, Nombela-Franco L, Nazif TM, Eltchaninoff H, Søndergaard L, Ribeiro HB, Barbanti M, Nietlispach F, De Jaegere P, Agostoni P, Trillo R, Jimenez-Quevedo P, D'Ascenzo F, Wendler O, Maluenda G, Chen M, Tamburino C, Macaya C, Leon MB, et al. Evaluation of current practices in transcatheter aortic valve implantation: The WRITTEN (WoRldwIde TAVI ExperieNce) survey. *Int J Cardiol.* 2017;228(12):640–7.
78. Puri R, Chamandi C, Rodriguez-Gabella T, Rodés-Cabau J. Future of transcatheter aortic valve implantation-evolving clinical indications. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(1):57–65.
79. Diaz R, Hernandez-Vaquero D, Alvarez-Cabo R, Avanzas P, Silva J, Moris C, Pascual I. Long-term outcomes of mechanical versus biological aortic valve prosthesis: Systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(3):706-714.e18.
80. Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med.* 1954;37(3):171–85.

81. Tuffier T. État actuel de la chirurgie intrathoracique. *Trans Int Congr Med.* 1913. *Surg* 1914. 1913;2:249.
82. Baily C. The surgical treatment of mitral stenosis (mitral commissurotomy). *Dis Chest.* 1949;15(4):377–93.
83. Butany J, Ahluwalia MS, Fayet C, Munroe C, Blit P, Ahn C. Hufnagel valve: The first prosthetic mechanical valve. *Cardiovasc Pathol.* 2002;11(6):351–3.
84. Hufnagel CA. Surgical correction of aortic insufficiency. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1955;35(5):673–83.
85. National Museum of American History. Hufnagel Intracardiac Valve [Internet]. [cited 2020 Jul 17]. Available from: [https://americanhistory.si.edu/collections/search/object/nmah\\_1196369](https://americanhistory.si.edu/collections/search/object/nmah_1196369)
86. Harken DE, Soroff HS, J. TW, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1960;40(6):744–62.
87. Gödje OL, Fischlein T, Adelhard K, Nollert G, Klinner W, Reichart B. Thirty-year results of Starr-Edwards prostheses in the aortic and mitral position. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(3):613–9.
88. Harken-Soroff, 1960 [Internet]. [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://www.flickrriver.com/photos/sachistory/popular-interesting/>
89. National Museum of American History. Starr-Edwards ball and cage valve [Internet]. 1966 [cited 2020 Jul 17]. Available from: [https://americanhistory.si.edu/collections/search/object/nmah\\_1726277](https://americanhistory.si.edu/collections/search/object/nmah_1726277)
90. Bokros JC. Carbon in prosthetic heart valves. *Ann Thorac Surg.* 1989;48(3 Suppl.):49–50.
91. Björk VO. The improved björk-shiley tilting disc valve prosthesis. *Scand Cardiovasc J.* 1978;12(2):81–4.
92. Rudolph K, Galvez C, Chang J, Wu A, Gölkel C, Sündermann SH, Kielstein H. Body donation as a grateful gift for a long and active life with a Björk-Shiley valve. *J Card Surg.* 2020;35(10):2811–3.
93. Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical Heart Valves: 50 Years of Evolution. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(6):2230–9.
94. Emery RW, Krogh CC, Arom K V., Emery AM, Benyo-Albrecht K, Joyce LD, Nicoloff DM. The St. Jude medical cardiac valve prosthesis: A 25-year experience with single valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(3):776–82.

95. National Museum of American History. Bjork-Shiley artificial heart valve [Internet]. [cited 2020 Jul 17]. Available from: [https://americanhistory.si.edu/collections/search/object/nmah\\_1726288](https://americanhistory.si.edu/collections/search/object/nmah_1726288)
96. National Museum of American History. Medical, St. Jude [Internet]. 1976 [cited 2020 Jul 17]. Available from: [https://americanhistory.si.edu/collections/search/object/nmah\\_1726248](https://americanhistory.si.edu/collections/search/object/nmah_1726248)
97. Toole JM, Stroud MR, Kratz JM, Crumbley AJ, Bradley SM, Crawford FA, Ikonomidis JS. Twenty-Five Year Experience With the St. Jude Medical Mechanical Valve Prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(5):1402–9.
98. Emery RW, Arom K V., Kshetry V V., Kroshus TJ, Von Rueden TJ, Kersten TE, Lillehei TJ, Nicoloff DM, Erickson CA. Decision-making in the choice of heart valve for replacement in patients aged 60-70 years: Twenty-year follow up of the St. Jude Medical aortic valve prosthesis. *J Heart Valve Dis.* 2002;11(1 Suppl.):37–44.
99. Martin AJ, Christy JRE. Evaluation of an in-vitro thrombosis assessment procedure by application to the medtronic parallelmand st. jude medical valves. *J Heart Valve Dis.* 2004;13(4):667–75.
100. Martin AJ, Christy JRE. An in-vitro technique for assessment of thrombogenicity in mechanical prosthetic cardiac valves: Evaluation with a range of valve types. *J Heart Valve Dis.* 2004;13(3):509–20.
101. Jollès P. Structural aspects of the milk clotting process. Comparative features with the blood clotting process. *Mol Cell Biochem.* 1975;7(2):73–85.
102. Jollès P, Caen JP. Parallels between milk clotting and blood clotting: opportunities for milk-derived products. *Trends Food Sci Technol.* 1991;2:42–3.
103. Brady J. Microbielles Lab 1 Liter flüssig [Internet]. Bunte Kuh Käsereibedarf Jay Brady Hinterdorfstraße 18 D-36154 Hosenfeld Hainzell. [cited 2020 Jun 17]. Available from: <https://kaesereibedarf.de/shop/lab/lab-microbielles-fluessig-1-liter/>
104. Keggen LA, Black MM, Lawford P V., Hose DR, Strachan JR. The use of enzyme activated milk for in vitro simulation of prosthetic valve thrombosis. *J Heart Valve Dis.* 1996 Jan;5(1):74–83.
105. Berg JM., Tymoczko JL., Gatto GJ jr. , Stryer L. Struktur eines Fibrinogenmoleküls. In: *Stryer Biochemie.* 8th ed. Springer, Berlin, Heidelberg; 2018. p. 362.
106. Jollès P, Loucheux-Lefebvre MH, Henschen A. Structural relatedness of  $\kappa$ -casein and fibrinogen  $\gamma$ -chain. *J Mol Evol.* 1978;11(4):271–7.

107. Martin AJ, Christy JRE. Artificial Heart Valves Face the Curdled Milk Test [Internet]. National Science Foundation, 2415 Eisenhower Avenue, Alexandria, Virginia 22314, USA. 2004 [cited 2020 Jul 19]. Available from: [https://www.nsf.gov/discoveries/disc\\_summ.jsp?cntn\\_id=103066&org=NSF](https://www.nsf.gov/discoveries/disc_summ.jsp?cntn_id=103066&org=NSF)
108. Schubert K, Schaller T, Stojenthin E, Stephan C, Sievers HH, Scharfschwerdt M. A novel trileaflet mechanical heart valve: First in vitro results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;28(5):689–694.
109. Sievers HH, Schubert K, Jamali A, Scharfschwerdt M. The influence of different inflow configurations on computational fluid dynamics in a novel three-leaflet mechanical heart valve prosthesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27(4):475–80.
110. Giddens DP, Yoganathan AP, Schoen FJ. Chapter 16 Prosthetic Cardiac Valves. *Cardiovasc Pathol.* 1993;2(3 Suppl.):167–77.
111. Androulakis I, Faure ME, Budde RPJ, Van Walsum T. Automated quantification of bileaflet mechanical heart valve leaflet angles in CT images. *IEEE Trans Med Imaging.* 2019;38(3):753–61.
112. Abbott © 2021. All rights reserved. SJM Regent™ Mechanical Heart Valve FlexCuff™ Sewing Ring [Internet]. 2021 [cited 2020 Jul 19]. Available from: <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/structural-heart/surgical-valve-solutions/regent-valve.html>
113. Johnston RT, Weerasena NA, Butterfield M, Fisher J, Spyt TJ. Carbomedics and st. jude medical bileaflet valves: An in vitro and in vivo comparison. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 1992;6(5):267–71.
114. Feng ZG, Umezumi M, Fujimoto T, Tsukahara T, Nurishi M, Kawaguchi D. In vitro hydrodynamics of four bileaflet valves in mitral position. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2000;8(1):3–10.
115. CryoLife Inc. - 1655 Roberts Blvd. NW Kennesaw; GA 30144; U.S.A. Heart Valve Design & Features [Internet]. Leaflet Opening Comparisons. 2021 [cited 2020 Jul 19]. Available from: <https://www.cryolife.com/products/heart-valve-design-features/>
116. Lu PC, Liu JS, Huang RH, Lo CW, Lai HC, Hwang NHC. The closing behavior of mechanical aortic heart valve prostheses. *ASAIO J.* 2004;50(4):294–300.
117. Walther T, Falk V, Tigges R, Krüger M, Langebartels G, Diegeler A, Autschbach R, Mohr FW. Comparison of On-X and SJM hp bileaflet aortic valves. *J Heart Valve Dis.* 2000;9(3):403–7.



118. Palatianos GM, Laczkovics AM, Simon P, Pomar JL, Birnbaum DE, Greve HH, Haverich A. Multicentered European Study on Safety and Effectiveness of the On-X Prosthetic Heart Valve: Intermediate Follow-Up. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(1):40–6.
119. Chaudhary R, Garg J, Krishnamoorthy P, Shah N, Feldman BA, Martinez MW, Freudenberger R. On-X Valve: The Next Generation Aortic Valve. *Cardiol Rev.* 2017;25(2):77–83.
120. Cryolife Inc. On-X® Heart Valves [Internet]. CryoLife, Inc. - 1655 Roberts Blvd. NW, Kennesaw, GA 30144, USA. 2021 [cited 2020 Jul 19]. Available from: <https://www.cryolife.com/products/on-x-heart-valves/>
121. Mostafa EA, El Midany AA, Taha AS, El-Aasy SR, Doghish AA, Helmy A, Mansour SA, Khorshid R, Ashor HE, Elnahas Y, Saffan M. On-X versus St Jude medical mechanical prosthesis in mitral position: Are we moving forward in design technology? *J Cardiovasc Surg.* 2018;59(2):252–8.
122. More RB, Haubold AD. Surface chemistry and surface roughness of clinical pyrocarbons. *Cells Mater.* 1996;6(4):273–9.
123. Feng Z, Nakamura T, Fujimoto T, Umezu M. In vitro investigation of opening behavior and hydrodynamics of bileaflet valves in the mitral position. *Artif Organs.* 2002;26(1):32–9.
124. Gao ZB, Hosein N, Dai FF, Hwang NHC. Pressure and flow fields in the hinge region of bileaflet mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis.* 1999;8(2):197–205.
125. Lewis JMO. A blood analogue for thrombogenicity assessment [Internet]. PhD Thesis, Edinburgh Medical School, Edinburgh, Scotland; 1981. Available from: <https://era.ed.ac.uk/handle/1842/7003>
126. Mohananey D, Aljadah M, Smith AAH, Haines JF, Patel S, Villablanca P, Ramakrishna H. The 2020 ACC/AHA Guidelines for Management of Patients With Valvular Heart Disease: Highlights and Perioperative Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36(5):1467–76.
127. Bouhout I, El-Hamamsy I. The Prospective Randomized On-X Valve Anticoagulation Clinical Trial (PROACT): Lower is better, but is it good enough? *Glob Cardiol Sci Pr.* 2019;2019(1):2.
128. Scharfschwerdt M, Thomschke M, Sievers HH. In-vitro localization of initial flow-induced thrombus formation in bileaflet mechanical heart valves. *ASAIO J.* 2009;55(1):19–23.

129. Tomschke M. In-vitro-Untersuchung zur initialen Bildung und der Lokalisation von Thromben an mechanischen Herzklappen. Med. Diss., Klinik für Herzchirurgie, Universität zu Lübeck; 2008.
130. Lewis JMO, Macleod N. A blood analogue for the experimental study of flow-related thrombosis at prosthetic heart valves. *Cardiovasc Res.* 1983;17(8):466–75.
131. Tillquist MN, Maddox TM. Cardiac crossroads: Deciding between mechanical or bioprosthetic heart valve replacement. *Patient Prefer Adherence.* 2011;5(1):91–9.
132. Dangas GD, Weitz JI, Giustino G, Makkar R, Mehran R. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(24):2670–89.
133. Tirilomis T. Acute thrombosis of mechanical bi-leaflet aortic valve prosthesis. *J Cardiovasc Dis Res.* 2012;3(3):228–30.
134. Panduranga P. Management dilemmas in patients with mechanical heart valves and warfarin-induced major bleeding. *World J Cardiol.* 2012;4(3):54–9.
135. Aimo A, Giugliano RP, De Caterina R. Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants for mechanical heart valves is the door still open? *Circulation.* 2018;138(13):1356–1365.
136. Eikelboom J, Connolly S, Brueckmann M. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1206–14.
137. Zhang JN, Bergeron AL, Yu Q, Sun C, McIntire L V., López JA, Dong JF. Platelet aggregation and activation under complex patterns of shear stress. *Thromb Haemost.* 2002;88(5):817–21.
138. Zhang JN, Bergeron AL, Yu Q, McBride L, Bray PF, Dong JF. Duration of exposure to high fluid shear stress is critical in shear-induced platelet activation-aggregation. *Thromb Haemost.* 2003;90(4):672–8.
139. Horstkotte D, Schulte HD, Bircks W, Strauer BE. Lower intensity anticoagulation therapy results in lower complication rates with the St. Jude Medical prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(4):1136–45.
140. Van Nooten GJ, Van Belleghem Y, Caes F, François K, Van Overbeke H, Bové T, Taeymans Y. Lower-intensity anticoagulation for mechanical heart valves: A new concept with the ATS bileaflet aortic valve. *J Heart Valve Dis.* 2003 Jul;12(4):495–502.
141. Zhang PSH, Dalal AR, Yasha Kresh J, Laub GW. A novel technique for experimental flow visualization of mechanical valves. *ASAIO J.* 2016;62(2):133–8.
142. Bluestein D, Li YM, Krukenkamp IB. Free emboli formation in the wake of bi-

- leaflet mechanical heart valves and the effects of implantation techniques. *J Biomech.* 2002;35(12):1533–40.
143. Farag A. Use of the Hagen-Poiseuille law: A new mathematical approach for the integration and evaluation of anorectal physiological testing in patients with faecal incontinence and pelvic dyschezia and in normal controls. *Eur Surg Res.* 1998;30(4):279–89.
144. Sirs JA. The flow of human blood through capillary tubes. *J Physiol.* 1991;442(1):569–83.
145. Yun BM, Wu J, Simon HA, Arjunon S, Sotiropoulos F, Aidun CK, Yoganathan AP. A numerical investigation of blood damage in the hinge area of aortic bileaflet mechanical heart valves during the leakage phase. *Ann Biomed Eng.* 2012;40(7):1468–85.
146. Jun BH, Saikrishnan N, Arjunon S, Yun BM, Yoganathan AP. Effect of hinge gap width of a St. Jude medical bileaflet mechanical heart valve on blood damage potential—an in vitro micro particle image velocimetry study. *J Biomech Eng.* 2014;136(9):091008.
147. Simon HA, Ge L, Sotiropoulos F, Yoganathan AP. Simulation of the three-dimensional hinge flow fields of a bileaflet mechanical heart valve under aortic conditions. *Ann Biomed Eng.* 2010;38(3):841–53.
148. Hung TC, Hochmuth RM, Joist JH, Sutura SP. Shear-induced aggregation and lysis of platelets. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1976;22(1):285–91.
149. Chen Z, Mondal NK, Zheng S, Koenig SC, Slaughter MS, Griffith BP, Wu ZJ. High shear induces platelet dysfunction leading to enhanced thrombotic propensity and diminished hemostatic capacity. *Platelets.* 2019;30(1):112–9.
150. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, others. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739–91.
151. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O’Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jul;70(2):252–89.
152. Schaller T, Scharfschwerdt M, Schubert K, Prinz C, Lembke U, Sievers H-H. Aortic

- valve replacement in sheep with a novel trileaflet mechanical heart valve prosthesis without anticoagulation. *JTCVS Open*. 2021;7:76–88.
153. Poulsen NA, Bertelsen HP, Jensen HB, Gustavsson F, Glantz M, Lindmark Månsson H, Andrén A, Paulsson M, Bendixen C, Buitenhuis AJ, Larsen LB. The occurrence of noncoagulating milk and the association of bovine milk coagulation properties with genetic variants of the caseins in 3 Scandinavian dairy breeds. *J Dairy Sci*. 2013;96(8):4830–2.
  154. Chen B, Lewis MJ, Grandison AS. Effect of seasonal variation on the composition and properties of raw milk destined for processing in the UK. *Food Chem*. 2014;158:216–23.
  155. Heinrich J, Lyons L. Systematic Errors. *Annu Rev Nucl Part Sci*. 2007;57:145–69.
  156. Bluestein D, Yin W, Afield K, Jesty J. Flow-induced platelet activation in mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis*. 2004;13(3):501–8.
  157. Goodman SL, Tweden KS, Albrecht RM. Platelet interaction with pyrolytic carbon heart-valve leaflets. *J Biomed Mater Res*. 1996;32(2):249–58.

## 8. Anhang

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. 1 Anzahl der in Deutschland durchgeführten Eingriffe an Herzklappen insgesamt (inkl. TAVI) 2009 - 2020. Modifiziert nach (3,4). Grafik: C. Stephan.....	1
Abbildung 1. 2 Altersverteilung bei Herzoperationen 2009 - 2020 (Patienten <20 Jahren und Schrittmacher/ implantierbare Defibrillatoren nicht eingeschlossen). Mmodifiziert nach (3,4,7). Grafik C. Stephan.....	2
Abbildung 1. 3 Isolierter Aortenklappenersatz mit biologischen bzw. mechanischen Herzklappenprothesen (2009 - 2020). AV = Atrio - Ventrikular. (Ross - OP, homograft Implantationen und TAVI nicht eingeschlossen. Modifiziert nach (3,4,7). Grafik: C. Stephan .....	4
Abbildung 1. 4 Erstes Modell aus gehärtetem Knetgummi (links); Erste 1:1 - Modelle aus Messing (rechts) (12). Fotos: Prof. Dr. med. H. - H. Sievers.....	5
Abbildung 1. 5 Neu entwickelte Dreiflügel - Aortenklappenprothese, in dieser Arbeit verwendetes Model. Foto: C. Stephan.....	5
Abbildung 1. 6 Linksventrikulärer Ausflusstrakt mit dreitaschiger Aortenklappe. Hier aufgeschnitten und wie ein Buch aufgeklappt (17). Verwendet mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlags.....	6
Abbildung 1. 7 Kammern und Klappen des menschlichen Herzens und die physiologischen Flussverhältnisse. Verwendet mit freundlicher Genehmigung der Mayo Foundation for Medical Education and Research, alle Rechte vorbehalten (22).....	8
Abbildung 1. 8 intakte Aortenklappenfunktion (links) und Aortenklappe mit Insuffizienz (rechts). Verwendet mit freundlicher Genehmigung der Mayo Foundation for Medical Education and Research, alle Rechte vorbehalten (23, 31).....	10
Abbildung 1. 9: Stenose der Aortenklappe. a): stenotische bicuspide Klappenveränderung durch fehlende Separation zweier Taschen. b): Stenose einer tricupiden Aortenklappe durch degenerative Veränderungen. Verwendet mit freundlicher Genehmigung der Mayo Foundation for Medical Education and Research, alle Rechte vorbehalten (22) .....	13
Abbildung 1. 10 Progressive Verengung der aortalen Ausflussbahn. Zum Vergleich illustriert mit einer kleiner werdenden Öffnung eines Schlauchs. Verwendet mit	

freundlicher Genehmigung der Mayo Foundation for Medical Education and Research, alle Rechte vorbehalten (22).....	14
Abbildung 1. 11 Verschiedene Typen von Herzklappenprothesen. a): Zweiflügelklappe (St. Jude Medical®); b): Einflügelklappe (Medtronic Hall); c): Kugel-Käfigklappe (Starr-Edwards); d): gestentete Bioprothese vom Schwein (Medtronic Mosaik); e): gestentete Bioprothese aus Rinderperikard (Carpentier Edwards Magna); f): stentlose Bioprothese vom Schwein mit Aortenwurzel (Medtronic Freestyle); g): ballonexpandierende Katheterklappen-Bioprothese (Edwards Sapien); h): selbstexpandierende Katheterklappen-Bioprothese (Core Valve) Verwendet mit freundlicher Genehmigung der Wolters Kluwer Health, Inc. (49).....	17
Abbildung 1. 12 Hufnagel-Prothese. Verwendet mit freundlicher Genehmigung der Division of Medicine and Science, National Museum of American History, Smithsonian Institution (84).....	22
Abbildung 1. 13 Harken-Soroff-Prothese (links). Mit freundlicher Genehmigung Sierra Sacramento Valley Medical Society Medical Museum from the collection donated by the CSUS Bioengineering Dept. (87); Starr-Edwards-Prothese (rechts). Verwendet mit freundlicher Genehmigung der Division of Medicine and Science, National Museum of American History, Smithsonian Institution (88) .....	23
Abbildung 1. 14 Björk-Shiley-prothese (links) (94); St. Jude Medical® - Prothese (rechts) (95). Verwendet mit freundlicher Genehmigung der Division of Medicine and Science, National Museum of American History, Smithsonian Institution.....	24
Abbildung 2. 1 Fibrinogenstruktur eines einzelnen Fibrinogenmoleküls. Hexamerischer Proteinkomplex aus je zwei $\alpha$ - (rosa), $\beta$ - (blau) und $\gamma$ - (orange) Untereinheiten. Die Untereinheiten sind über Disulfidbrücken miteinander verbunden. Cleavage site = Spaltungspunkt durch Thrombin. Globular unit = Coiled-Coil-Struktur der einzelnen Monomere mit Carboxyl-Termini (104). Mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags.....	30
Abbildung 2. 2 Milchthrombus an einer mechanischen Zweiflügelprothese (links); Blutthrombus an einer mechanischen Zweiflügelprothese (rechts)(99,106). Mit freundlicher Genehmigung der National Science Foundation, Fotos: Aimee Martin, University of Edinburgh .....	31

- Abbildung 2. 3 Blutthrombus an einer mechanischen Zweiflügelprothese (links);  
Milchthrombus an einer mechanischen Zweiflügelprothese (rechts). Fotos: Prof. Dr.  
med. H. - H. Sivers, Dr. rer.nat. M. Scharfschwerdt (links); C. Stephan (rechts)..... 32
- Abbildung 2. 4 Neu entwickelte Dreiflügel - Aortenklappenprothese (novel tri-leaflet  
mechanical heart valve prosthesis) von ventrikelseitig, offen. Foto: C. Stephan..... 34
- Abbildung 2. 5 Gelenkkopf Detail (links); Gelenkköpfe eines Strebenpaares (rechts). a) =  
gehäusesseitiges Strebenende; b) = mediales Strebenende mit Kugelköpfen. Fotos:  
C.Stephan..... 35
- Abbildung 2. 6 Gelenkmechanismus zwischen Strebe und Flügel. a) = Strebe gehäusesseitig,  
b) Strebe medial, Fuge = Spalt zwischen Kugelkopf der Strebe und Gelenkpfanne des  
Flügels. Foto: C. Stephan ..... 36
- Abbildung 2. 7 Flügel im Profil in Anströmungsrichtung/ „von vorne“ betrachtet. a) =  
Flügelmitte, b) = laterale Flügelkante. Foto: C. Stephan..... 37
- Abbildung 2. 8 Flügel Draufsicht von ventrikelseitig mit Gelenkpfannen. a) = nach medial  
orientierte Flügelkante, entspricht der Anströmungsseite; b) = zum Gehäuse orientierte  
Flügelkante, entspricht der Abstromseite. Fotos: C. Stephan..... 37
- Abbildung 2. 9 St. Jude Medical® Regent™ mechanische Herzklappenprothese (111). Mit  
freundlicher Genehmigung des Herstellers ..... 39
- Abbildung 2. 10 Gelenkeinschliff St. Jude Medical® Regent™. Modifiziert nach (114)  
Grafik: C. Stephan, ..... 40
- Abbildung 2. 11 On-X® Herzklappenprothese (119). Mit freundlicher Genehmigung des  
Herstellers ..... 41
- Abbildung 2. 12 Gelenkeinschliff der On-X® Prothese. Grafik: C. Stephan, modifiziert nach  
(114)..... 44
- Abbildung 2. 13 Schematische Darstellung des Lübecker Versuchsaufbaus. Modifiziert nach  
(114) Grafik: I. Scheidler. Verwendet mit freundlicher Genehmigung ..... 44
- Abbildung 2. 14 Inkubator mit a) =Testkammer. Foto: I. Scheidler. Verwendet mit  
freundlicher Genehmigung ..... 45
- Abbildung 2. 15 Definierte Bereiche der Thrombusentstehung: BS = unterhalb der Streben  
(below the Struts), HML = an den Gelenken in medialer (medial leaflet orientation)  
oder HLL = lateraler Orientierung (lateral leaflet orientation), MH = an den Gelenken  
zur mittleren Öffnung (medial orifice area); Links: Graphik mit den eingezeichneten  
Bereichen; Rechts: Fotografie der neu entwickelten Dreiflügel -

Aortenklappenprothese. Grafik modifiziert nach (107) (links); Foto: C. Stephan (rechts)	47
Abbildung 3. 1: Neue Dreiflügel-Aortenprothese mit anhaftendem Milch-Thrombus (Fotos: C. Stephan)	51
Abbildung 3. 2 links: anhaftender Milch-Thrombus an Strebe der Drei-Flügel-Aortenklappe; rechts: anhaftender Milch-Thrombus am Gelenkmechanismus (Fotos: C. Stephan)..	51
Abbildung 3. 3: Häufigkeitsverteilung der anhaftenden Milchthromben an den festgelegten Lokalisationen. BS = below the Struts), HML = medial leaflet orientation oder HLL = (lateral leaflet orientation), MH = (medial orifice area) (Grafik: C. Stephan)	52
Abbildung 3. 3: Exemplarisch Milchthrombus BS (links); Milchthrombus HLL (rechts). (Fotos: C. Stephan)	52
Abbildung 3. 5 St. Jude Medical® Regent™ mit an Gelenkmechanismus anhaftendem Thrombus nach 25 min Versuchsdauer (Foto: C. Stephan)	54
Abbildung 3. 7 On-X® mit an Gelenkmechanismus anhaftendem Thrombus nach 22 min Versuchsdauer (Foto: C. Stephan)	56

## 8. 2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3. 1 Vergleich der Lokalisation der Milchthromben in den untersuchten Klappen , angegeben ist der p-Wert, wobei ein Wert < 0.05 als signifikant und ein Wert < 0,01 als hochsignifikant gilt. BS = unterhalb der Streben (below the Struts), HML = an den Gelenken in medialer (medial leaflet orientation) oder HLL = lateraler Orientierung (lateral leaflet orientation), MH = an den Gelenken zur mittleren Öffnung (medial orifice area). Grafik: C. Stephan	53
Tabelle 3. 2 Anzahl aller durchgeführten Versuche im Rahmen dieser Arbeit. Grafik: C. Stephan	92
Tabelle 3. 3 Anzahl aller in die Auswertung einbezogener Versuche mit der neu entwickelten Dreiflügel- Aortenprothese. Grafik: C. Stephan	93



### 8.3 Tabellarischer Anhang

Tabelle 3.2 Anzahl aller durchgeführten Versuche im Rahmen dieser Arbeit. Grafik: C. Stephan

Versuch	BS	MH	HML	HLL	Anzahl der Streben
Versuch1	Abbruch	Abbruch	Abbruch	Abbruch	
Versuch2	0	0	0	0	0
Versuch3	0	0	1	1	2
Versuch4	0	0	0	1	1
Versuch5	SJM <sup>®</sup>	SJM <sup>®</sup>	SJM <sup>®</sup>	SJM <sup>®</sup>	
Versuch6	Abbruch	Abbruch	Abbruch	Abbruch	
Versuch7	1	1	2	4	6
Versuch8	0	1	1	0	2
Versuch9	0	0	0	0	0
Versuch10	Abbruch	Abbruch	Abbruch	Abbruch	
Versuch11	Abbruch	Abbruch	Abbruch	Abbruch	
Versuch12	On-X <sup>®</sup>	On-X <sup>®</sup>	On-X <sup>®</sup>	On-X <sup>®</sup>	
Versuch13	3	0	0	0	3
Versuch14	0	0	1	2	2
Versuch15	Abbruch	Abbruch	Abbruch	Abbruch	
Versuch16	Abbruch	Abbruch	Abbruch	Abbruch	
Versuch17	On-X <sup>®</sup>	On-X <sup>®</sup>	On-X <sup>®</sup>	On-X <sup>®</sup>	
Versuch18	0	0	0	0	0
Versuch19	0	0	3	1	4
Versuch20	Abbruch	Abbruch	Abbruch	Abbruch	
Versuch21	0	0	0	1	1
Versuch22	0	0	0	0	0
Versuch23	1	0	1	1	3
Versuch24	0	3	1	1	3
Versuch25	0	0	0	0	0
Versuch26	3	1	1	2	4

**Tabelle 3.3 Anzahl aller in die Auswertung einbezogener Versuche mit der neu entwickelten Dreiflügel-Aortenklappenprothese. Grafik: C. Stephan**

Versuch	BS	MH	HML	HLL	Anzahl der beteiligten Streben
Versuch 2	0	0	0	0	0
Versuch 3	0	0	1	1	2
Versuch 4	0	0	0	1	1
Versuch 7	1	1	2	4	6
Versuch 8	0	1	1	0	2
Versuch 9	0	0	0	0	0
Versuch 13	3	0	0	0	3
Versuch 14	0	0	1	2	2
Versuch 18	0	0	0	0	0
Versuch 19	0	0	3	1	4
Versuch 21	0	0	0	1	1
Versuch 22	0	0	0	0	0
Versuch 23	1	0	1	1	3
Versuch 24	0	3	1	1	3
Versuch 25	0	0	0	0	0
Versuch 26	3	1	1	2	4
Häufigkeit (relativ)	20,5%	15,4%	28,2%	35,9%	

## 8. 4 Bildanhang



Abbildung 7. 1: Dreiflügel-Aortenklappenprothese mit eingeschwemmten Artefakt-Gerinnseln (Fotos: C. Stephan)

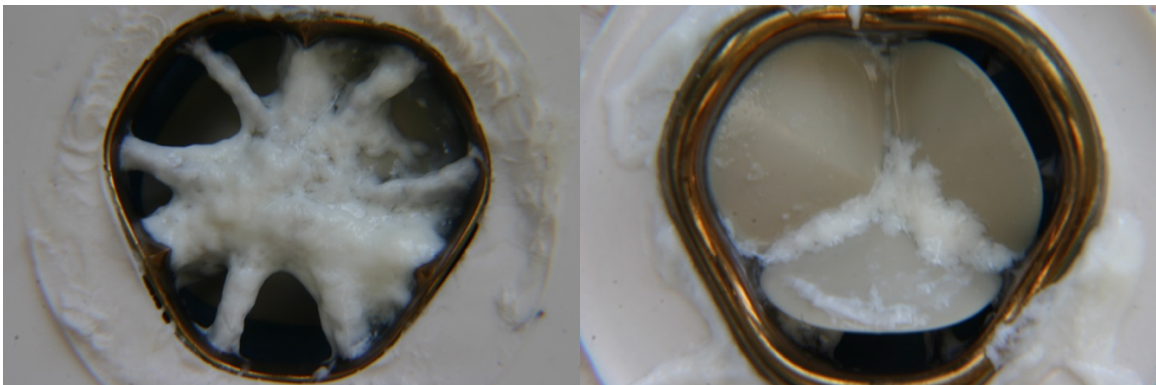


Abbildung 7. 2 Dreiflügel-Aortenklappenprothese mit eingeschwemmten Artefakt-Gerinnseln (Fotos: C. Stephan)

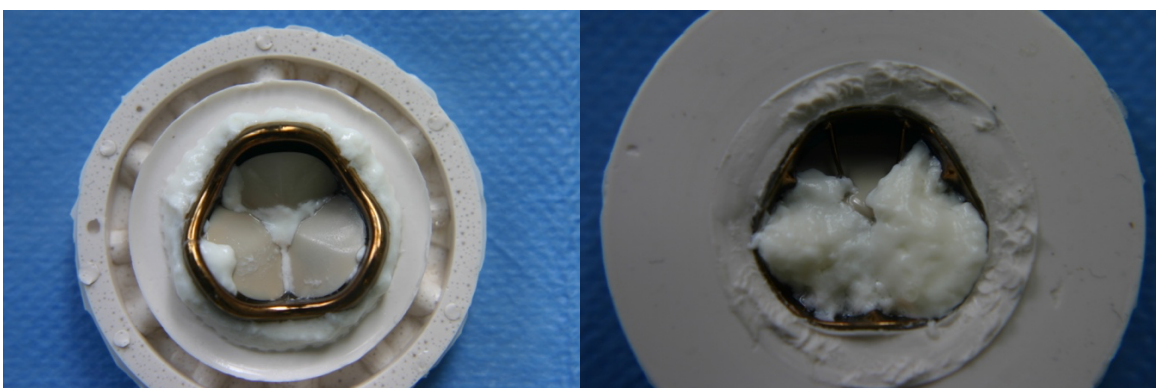


Abbildung 7. 3 Dreiflügel-Aortenklappenprothese mit eingeschwemmten Artefakt-Gerinnseln (Fotos: C. Stephan)



**Abbildung 7. 4 Dreiflügel-Aortenklappenprothese mit eingeschwemmten Artefakt-GerinnseIn (Fotos: C. Stephan)**

## 8. 5 Patent novel tri-leaflet mechanical heart valve prosthesis (Patent: US 9,775,708 B2)



(12) **United States Patent Sievers**

(10) **Patent No.: US 9,775,708 B2**  
 (45) **Date of Patent: Oct. 3, 2017**

(54) **HEART VALVE PROSTHESIS**

(71) Applicant: **Hans-Hinrich Sievers**, Kronshagen (DE)

(72) Inventor: **Hans-Hinrich Sievers**, Kronshagen (DE)

(\*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 8 days.

(21) Appl. No.: **14/429,554**

(22) PCT Filed: **Sep. 19, 2013**

(86) PCT No.: **PCT/EP2013/069486**

§ 371 (c)(1),  
 (2) Date: **Mar. 19, 2015**

(87) PCT Pub. No.: **WO2014/044762**

PCT Pub. Date: **Mar. 27, 2014**

(65) **Prior Publication Data**

US 2015/0272738 A1 Oct. 1, 2015

(30) **Foreign Application Priority Data**

Sep. 19, 2012 (DE) ..... 10 2012 216 742

(51) **Int. Cl.**  
*A61F 2/24* (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**  
 CPC ..... *A61F 2/2445* (2013.01); *A61F 2/2403* (2013.01); *A61F 2/2409* (2013.01); *A61F 2230/0063* (2013.01)

(58) **Field of Classification Search**  
 CPC ..... *A61F 2/2403*; *A61F 2/2409*  
 USPC ..... *623/2.2, 2.21-2.29*  
 See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,655,772 A 4/1987 De Liotta et al.  
 6,228,112 B1 5/2001 Klootz et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP 1 703 865 B1 2/2010

*Primary Examiner* — David H Willse

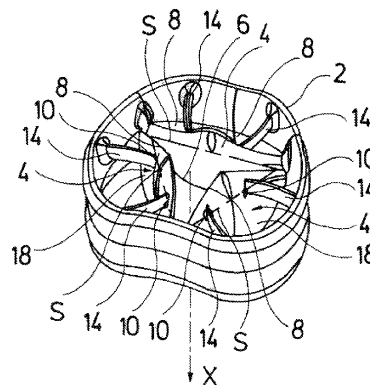
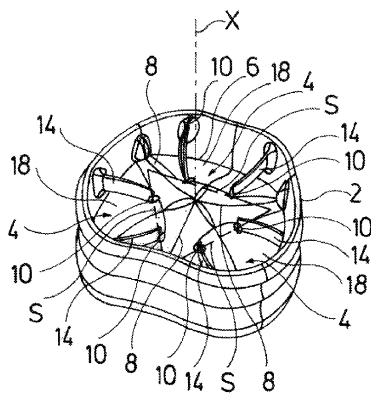
*Assistant Examiner* — Javier Blanco

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — McGlew and Tuttle, P.C.

(57) **ABSTRACT**

A heart valve prosthesis has an annular body (2) and with several flap elements (4) which are movably connected to the annular body (2) via joints (10). The joints (10) engage on the flap elements (4) at their ventricular surface (18).

**8 Claims, 3 Drawing Sheets**



## **8. 6 zugehörige Publikation**

Schubert K, Schaller T, Stojenthin E, Stephan C, Sievers HH, Scharfschwerdt M. A novel trileaflet mechanical heart valve: First in vitro results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;28(5):689–694

## **9. Danksagungen**

Ich möchte zunächst Herrn Professor Dr. med. Hans-Heinrich Sievers, ehemaliger Direktor der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes, die Möglichkeit der Nutzung des Labors und das Überlassen der Materialien danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Doreen Richardt, LL.M. für das Thema und ihre uneingeschränkte Unterstützung während der gesamten Zeit der Dissertation. Ihre wertvollen Ratschläge, die konstruktiven fachlichen Gespräche und ihre langjährige Erfahrung in der Herz- und thorakalen Gefäßchirurgie haben maßgeblich zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen.

Großer Dank gilt auch Herrn Dr. rer. hum. biol. Michael Scharfschwerdt, Kathrin Schubert, M.Sc. und Tim Schaller, M.Sc. für die Einarbeitung im Labor und die technische Expertise bei den experimentellen Durchführungen.

Im Rahmen der experimentellen Durchführung, möchte ich dem landwirtschaftlichen Betrieb der Familie Falkenhusen in Lübeck für die Bereitstellung der großen Mengen Milch danken zur Versuchsdurchführung danken.

Danken möchte ich außerdem meiner Familie und Freunden, die mich während des Studiums begleitet haben und ohne deren uneingeschränkte Unterstützung diese Dissertation nicht realisierbar gewesen wäre.

## 10. Lebenslauf

### Persönliches:

Name: Christian Stephan  
Geburtsort: Münster (Westf.)  
Geburtsdatum: 04.08.1992



---

### Berufliche Laufbahn

05/2023 – 11/2023	Rotation Klinik für Thoraxchirurgie (Dr. J. Halberstadt/ Dr. K. D. Diemel/ J. Mahlmann)
Seit 10/2021	Arzt in Weiterbildung Department Chirurgie Asklepios Klinik Barmbek (Prof. K.-J. Oldhafer/ Dr. med. M. Lipp)
06/2020 – 09/2021	Arzt im Auftrag der Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holstein

---

### Ausbildung

12/2019	Approbation als Arzt
10/2012 - 11/2019	Studium Humanmedizin, Universität Lübeck Erster Abschnitt Ärztliche Prüfung 04/2015 Zweiter Abschnitt Ärztliche Prüfung 11/2019
2003-2012	Gymnasium Paulinum, Münster Abitur 2012

---

### Teilnahmen an Fortbildungen, Konferenzen, Kongressen als Referent

06/2023	Klinische Fallvorstellung NDCH Sommertagung
02/2022 - heute	Sammelweis Surgery Grand Rounds, wissenschaftl. Leitung Prof. K.-J. Oldhafer
02/2022	Thorakale Tumore, wissenschaftl. Leitung Prof. T. von Hahn

---

### Klinisch-praktische Tätigkeiten

11/2018 - 10/2019	Praktisches Jahr: Urologie: Kantonsspital St. Gallen, Schweiz Innere Medizin: UKSH, Lübeck; McGill University Montreal, Kanada Chirurgie: Sana Klinik, Lübeck
09/2017	Kiefer- und Gesichtschirurgie, Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Sieg, UKSH Lübeck
03/2017	Herzchirurgie, Prof. Dr. med. Sievers, UKSH Lübeck
02/2017	Innere Medizin/ kardiologische Intensivstation, Prof. Dr. med. Thiele, UKSH Lübeck
09/2016	Urologie, Dres. Otto/Gronau/Cohausz, Münster



02/2016 Innere Medizin mit hausärztlicher Versorgung/ Kardiologie, Dres. med. C. Eichmann/ R. Hewing, Münster  
08/2015 Orthopädie, Prof. Dr. med. J. Steinbeck, Münster

---

### **Wissenschaftliche Erfahrung**

---

04/2017-heute Forschung für Dissertation, Forschungslabor der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie, Prof. Dr. H.H. Sievers/ Prof. Dr. D. Richardt, LL.M., Universität zu Lübeck

---

### **Publikationen**

---

Schubert K, Schaller T, Stojenthin E, Stephan C, Sievers HH, Scharfschwerdt M. A novel trileaflet mechanical heart valve: First in vitro results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;28(5):689–694.

---

### **Sonstige Kenntnisse**

---

Sprachen: Englisch: fließend (Cambridge Certificate in advanced English)  
Französisch: Basisfertigkeiten  
Latein: Latinum

EDV: MS Office

---

### **Wahlpflichtfächer**

---

Anatomische Präparation für Fortgeschrittene  
Kiefer- und Gesichtschirurgie mit Nahtkurs  
Einführung in die Neuroradiologie  
Radiologie: Radiology at Night – Notfallradiologie  
Medical English  
Diagnostische Radiologie: Ultraschalldiagnostik  
Lübecker Toolbox (Laparoskopische Grundtechniken)

---

### **Sonstige Tätigkeiten**

---

Seit 10/2022 Organisation der Fortbildungsreihe Semmelweis Surgery Grand Rounds unter wissenschaftl. Leitung Prof. K.-J. Oldhafer  
10/2013 -06/2014 Tutor im Anatomiekurs