Fachtagung "Experimentelle Strömungsmechanik"
3. – 5. September 2019, Erlangen

Untersuchung der hämodynamischen Eigenschaften von Transkatheter-Aortenklappenprothesen in Abhängigkeit des Degradationsgrades der Klappentaschen

Investigation of the hemodynamic properties of transcatheter aortic valve prostheses depending on degrees of degradation of the aortic valve leaflets

Finja Borowski[1], Jan Oldenburg[2], Sebastian Kaule[1], Swen Großmann[1], Stefan Siewert[1], Niels Grabow[2], Alper Öner[3], Klaus-Peter Schmitz[1,2], Michael Stiehm[1]
[1] Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V., Friedrich-Barnewitz-Straße 4, 18119 Rostock-Warnemünde
[2] Institut für Biomedizinische Technik, Universitätsmedizin Rostock, Friedrich-Barnewitz-Straße 4, 18119 Rostock-Warnemünde
[3] Universitätsmedizin Rostock Zentrum für Innere Medizin, Abt. Kardiologie, Ernst-Heydemann-Str. 6 18057 Rostock

Transkatheter-Aortenklappen, Particle Image Velocimetry, Klappenprothesen

Zusammenfassung

Die Implantation einer Transkatheter-Aortenklappenprothese (TAVI) ist eine etablierte Therapie der schweren symptomatischen Aortenklappenstenose. Die Limitationen von TAVI liegen ursächlich in der Kalzifikation der Klappentaschen, der Thrombosebildung sowie der damit verbundenen Degradation der Klappentaschen, wodurch die Dauerfestigkeit der Prothesen herabgesetzt wird. In diesem Zusammenhang kommt es vermehrt zu einer Verfestigung des Klappentaschenmaterials. Das Ziel dieser Studie besteht in der hämodynamischen Analyse von Aortenklappenprototypen unter Berücksichtigung degenerativer Veränderungen der Klappentaschen. Zur technischen Nachbildung degenerativer Veränderungen wurden unterschiedlich dicke Klappenstrukturen aus polycarbonat-basierten Polyurethan-Silikon-Copolymer hergestellt. Mit zunehmender Dicke konnten auf diese Weise steifer werdende Klappentaschen erzeugt werden. Anschließend wurde das Strömungsfeld stromabwärts eines Aortenklappenprototypes mittels Partikel-Bild-Geschwindigkeits-messung (particle image velocimetry, PIV) charakterisiert. Die PIV-Messungen wurden unter physiologischen Strömungs- und Druckbedingungen *in vitro* mit Hilfe eines Pulsduplikator-Systems durchgeführt. Als Testfluid wurde eine Natriumchlorid-Lösung (T=37°C) verwendet und in Anlehnung an den Entwurf der DIN EN ISO 5840 aus dem Mai 2019 die Prüfparameter angepasst (Systole: 35%, Herzfrequenz: 70 bpm, Herzminutenvolumen: 5,0 l/min, mittlerer Aortendruck: 105 mmHg). Als PIV-Messtechnik wurde ein System bestehend aus einer CCD-Kamera und einem Doppelpulslaser (Wellenlänge: 532 nm, max. Pulsenergie: 800 mJ, Repititionsrate: 15 Hz) verwendet. Die Strömungsmessungen wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der systolischen Phase des Herzzyklus durchgeführt. Zur Systematisierung des Einflusses der degenerativen Veränderung der Klappenstruktur wurden die Jet-Geschwindigkeit und –breite bei maximalem Auswurf ausgewertet. Darüber hinaus wurden Gebiete mit sehr geringen Strömungsgeschwindigkeiten identifiziert und miteinander verglichen. Die Untersuchungen zeigten, dass mit erhöhtem Schweregrad der Degradation, d.h. bei dickeren Klappenstrukturen, die Jet-Breite bei maximalem Durchfluss abnimmt und dafür die Strömungsgeschwindigkeit stromabwärts der Aortenklappenprothese ansteigt.

Copyright © 2019 and published by German Association for Laser Anemometry
GALA e.V., Karlsruhe, Germany, ISBN 978-3-9816764-6-4

Einleitung

Die Implantation einer Transkatheter-Aortenklappenprothese (TAVI) ist eine etablierte Therapie der schweren symptomatischen Aortenklappenstenose. Die Aortenklappenstenose ist die am häufigsten auftretende Erkrankung der Aortenklappe, bei der durch degenerative, ateriosklerotische Prozesse eine Verkalkung der nativen Klappentaschen entsteht und somit das Öffnungsverhalten der Aortenklappe stark beeinträchtigt wird (Nkono *et al.* 2006). Innerhalb der letzten 10 Jahre ist die Anzahl an durchgeführten TAVI stetig angestiegen und stellte im Jahr 2017 mit 19.719 Implantationen die häufigste Therapieform der Aortenklappenstenose dar (Herzbericht 2018).
Die Therapie wird aktuell insbesondere bei Patienten eingesetzt, die meist aufgrund altersbedingter Co-Morbiditäten ein zu hohes Operationsrisiko für einen chirurgischen Eingriff tragen. Die Patientengruppe >80 Jahre weist mit 65,2 % die häufigsten TAVI Implantationen auf (Herzbericht 2018). Mittlerweile werden aber auch Patienten mit einem mittelschweren Operationsrisiko mit der interventionellen Methode therapiert. So konnte in klinischen Studien sowohl aus Europa als auch den USA nachgewiesen werden, dass auch bei dieser Patientengruppe kein signifikanter Nachteil gegenüber dem chirurgischen Eingriff besteht (Readon *et al.* 2017, Beckmann *et al.* 2015). Aufgrund der höheren Lebenserwartung der zu behandelnden Patienten, entsteht ein gesteigertes Bedürfnis nach langlebigen, dauerfesten Aortenklappenprothesen (Arsalan und Walther 2016).
Die Limitationen der Dauerfestigkeit liegen momentan ursächlich in strukturellen Veränderungen der Klappenmaterialien, wie bspw. Kalzifikation der Klappentaschen, Thrombosebildung und die damit verbundene Degradation der Klappentaschen (Ihlemann *et al.* 2015, Olsen *et al.* 2015). Das damit verbundene Degradationverhalten führt zu einer Verfestigung der Klappenstruktur und somit zur Bewegungseinschränkung. Dalen et al. (2017) konnten die Prävalenz von auftretender Klappenstrukturverdickung (engl. hypo-attenuated leaflet thickening, HALT) untersuchen und mit einer reduzierten Klappenbewegung (engl. reduced leaflet motion, RLM) in Verbindung bringen. Eine unzureichende Durchströmung der aortalen Sinus ist die Folge, was wiederum die Entstehung von Thromben induzieren kann (Egbe *et al.* 2015, Laschinger *et al.* 2015).
Die Auswirkung der eingeschränkten Bewegung der Klappenstruktur auf die Hämodynamik ist somit ein entscheidender Faktor und muss bei der Analyse des Thromboserisikos und der damit einhergehenden Limitation der Dauerfestigkeit Berücksichtigung finden. Als *in vitro* Messmethode hat sich die Particle Image Velocimetry (PIV) durchgesetzt, welche auch in der DIN EN ISO 5840 zur Prüfung von Herzklappenprothesen empfohlen wird. Kürzlich wurde als Ergänzung zur Norm eine Empfehlung zur Best Practices für Messungen der Hämodynamik mittels PIV von Raghav *et al.* (2018) veröffentlicht.
In dieser *in vitro* Studie wurden Aortenklappenprototypen mit unterschiedlich dicken Klappenstrukturen, zur Simulation der Klappenversteifung, gefertigt. Das Ziel der hier dargestellten Untersuchungen bestand in der hämodynamischen Analyse dieser Aortenklappenprothesen unter Einbeziehung der Empfehlungen von Raghav *et al.* Insbesondere das Öffnungs- und Schließverhalten der Aortenklappenprototypen in Wechselwirkung mit der hämodynamischen Situation standen dabei im Fokus der Arbeiten.

Materialien und Methoden

Fertigung der Aortenklappenprototypen

Um die degenerativen Veränderungen der Klappenstruktur aufgrund von Thrombogenisierung oder Kalzifizierung nachzubilden, wurden Prototypen von Aortenklappenprothesen hergestellt, die verschiedene Wandstärken der Klappenstrukturen besitzen. Auf diese

Copyright © 2019 and published by German Association for Laser Anemometry

GALA e.V., Karlsruhe, Germany, ISBN 978-3-9816764-6-4

Weise konnten unterschiedliche degenerative Veränderungen der Klappenstrukturen abgebildet werden. Die Klappenstrukturen der Aortenklappenprototypen wurden aus einem polycarbonat-basierten Polyuerthan-Silikon-Copolymer hergestellt. Zur Erreichung einer möglichst homogenen Wandstärke der Klappenstrukturen, wurden die Klappenstrukturen über ein Tauchverfahren hergestellt. Dazu wurde ein Tauchkörper mittels additiver Fertigungsverfahren gefertigt, der die geschlossene Klappenkonfiguration abbildet. Die Wandstärke der Klappenstrukturen wurde durch die Verfahrensparameter Eintauchgeschwindigkeit, Anzahl der Tauchvorgänge sowie Eintauchzeit beeinflusst. Die verwendeten Verfahrensparameter sowie die resultierende Wandstärke der Klappenstrukturen von drei hergestellten Aortenklappenprototypen können Tab.1 entnommen werden.

Tab. 1: Verfahrensparameter zur Herstellung Klappenstrukturen unterschiedlicher Wandstärke.

Verfahrensparameter	Prototyp 1	Prototyp 2	Prototyp 3
Eintauchgeschwindigkeit	600 mm/min	600 mm/min	600 mm/min
Verweilzeit in der Tauchlösung	1 s	1 s	1 s
Rückzugsgeschwindigkeit	200 mm/min	200 mm/min	200 mm/min
Zeit zwischen den Tauchgängen	600 s	600 s	600 s
Anzahl der Tauchvorgänge	10	20	30
resultierende Wandstärke	200 µm	500 µm	900 µm

Für die Aortenklappenprototypen wurden die getauchten Klappenstrukturen mit einem geeigneten Fügeverfahren in einen Stent, bestehend aus einer Nickel-Titan-Legierung, eingesetzt, siehe Abb. 1.

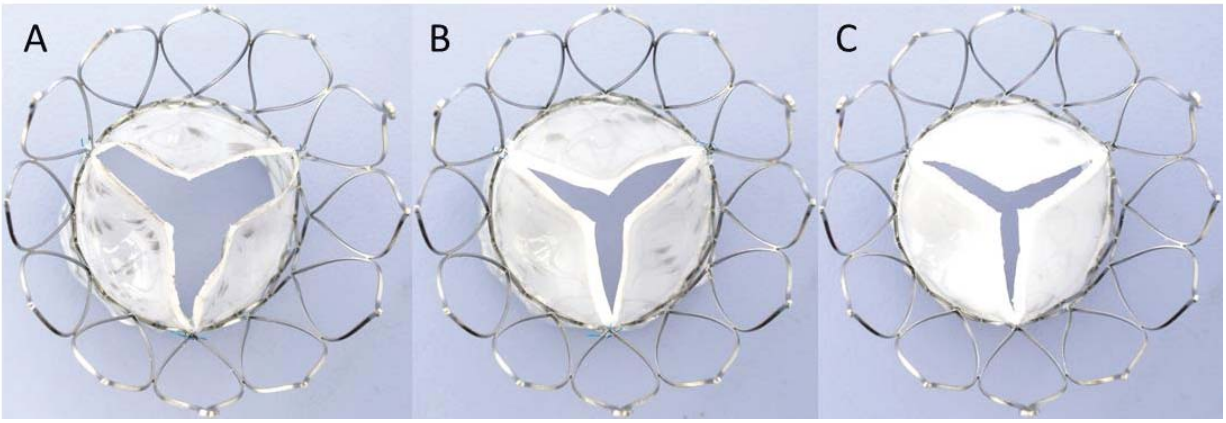

Abb. 1: Darstellung der verwendeten Aortenklappenprothesen mit unterschiedlichen Wandstärken der Klappenstruktur, (A) d = 200 µm, (B) d = 500 µm, (C) d = 900 µm .

Hydrodynamisches Kreislaufmodell

Zur *in vitro* Charakterisierung des Strömungsfeldes der Aortenklappenprototypen wurden ein hydrodynamisches Kreislaufmodell (ViVitro Labs Inc., Victoria, BC, Kanada) verwendet, welches eine Untersuchung unter physiologischen Druck- und Strömungsbedingungen ermöglicht. Die Aortenklappenprototypen wurden dazu in einen Silikonring implantiert, der den aortalen Annulus, d.h. das Ziel der Implantationsumgebung, abbildet. Das verwendete hydrodynamische Kreislaufmodell mit einem Aortenklappenprototypen ist jeweils in Abb. 2A und 2B dargestellt. Als Testfluid wurde eine Natriumchlorid-Lösung mit einer Fluidtemperatur von T = 37°C verwendet. Die Prüfparameter wurden entsprechend der DIN EN ISO 5840 zur Prüfung von Herzklappenprothesen festgelegt, siehe Tab. 2.

Copyright © 2019 and published by German Association for Laser Anemometry
GALA e.V., Karlsruhe, Germany, ISBN 978-3-9816764-6-4

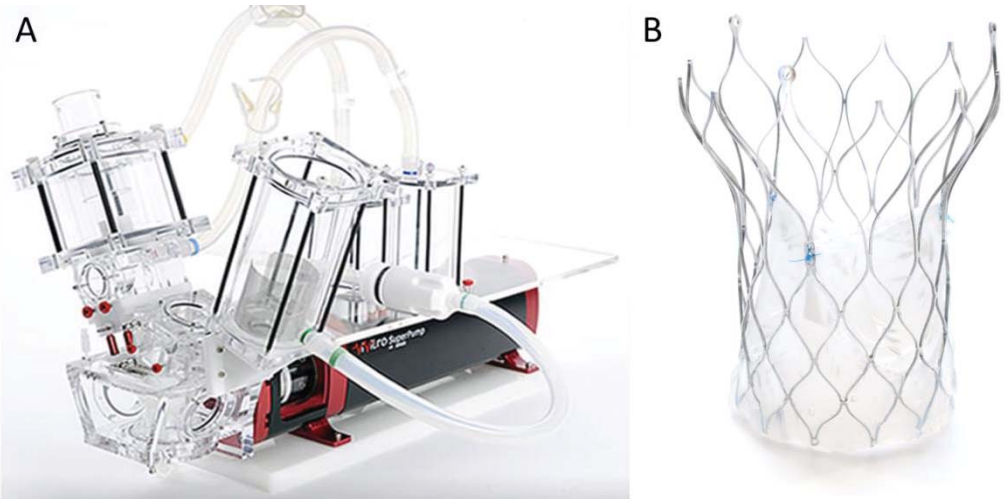

Abb. 2: Darstellung des Hydrodynamischen Herzkreislaufmodells (A) in den die Aortenklappenprototypen (B) implantiert werden (ViVitro Labs Inc.).

Tab. 2: Prüfbedingungen des *in vitro* Pulsduplikatorsystems, um physiologische Druck- und Strömungsbedingungen im Umfeld der Herzklappenprothese zu generieren.

Prüfparameter	
Annulusmodell	Silikonring, Ø26 mm, ideal rund
Herzfrequenz	70 bpm
Dauer der Systole	35% ± 3%
Mittlerer Aortendruck	80 mmHg ± 2 mmHg
Prüftemperatur	37°C ± 2°C
Prüfmedium	0,9% NaCl-Lösung
Cardiac Output	3,5 l/min

Analyse der geometrischen Klappenöffnungsfläche

Zur Analyse des Einflusses unterschiedlicher Wandstärken der Klappenstruktur wurde zusätzlich die geometrische Öffnungsfläche (engl. geometric orifice area, GOA) der Prototypen untersucht. Dafür wurde das Öffnungs- und Schließverhalten der Aortenklappenprototypen anhand von High-Speed-Kinematografie bewertet. Hierzu wurde ein High-Speed-Kamera System (CR600x2, Optronis, Kehl, Deutschland) an das Puls-duplikatorsystem positioniert, sodass die Öffnungsfläche der Aortenklappenprototypen von distaler Seite aus betrachtet werden konnte. Die Auswertung der kinematografischen Aufnahmen wurde mit der Software ProAnalyst (Xcitex Inc., Woburn, USA) durchgeführt.

Particle Image Velocimetry

Zur Charakterisierung der Strömungseigenschaften der Aortenklappenprototypen wurde die Partikel-Bild-Geschwindigkeitsmessung (engl. particle image velocimetry, PIV) eingesetzt. Das PIV-System besteht aus einem Nd:YAG Laser (Litron Lasers Ltd., England, Wellenlänge: 532 nm, max. Pulsenergie: 800 mJ, Repititionsrate: 15 Hz) und einer CCD-Kamera (FlowSense CX, Auflösung: 12 MPx). Eine schematische Darstellung des Messaufbaus ist der Abb. 3A zu entnehmen. Die Ausrichtung der Laserschnittebene, mit der das Geschwindigkeitsfeld senkrecht zur Hauptströmungsrichtung aufgenommen wird, sowie die Positionierung der PIV-Kamera sind in Abb. 3B dargestellt. Damit die Reflektionen des Laserlichts von dem Stent der Aortenklappenprototypen keinen Einfluss auf die Messergebnisse haben, wurden rot-fluoreszierende Partikel (d = 20 µm, ρ = 1,8 g/cm^3, sicastar®-redF, MicroMod GmbH) dem Testfluid hinzugefügt. Die Konzentration der Partikel wurde so gewählt, dass sich innerhalb eines Abtastfensters (64x64 Pixel) in den aufgenommenen Bildern N = 8 ± 2 Partikel befinden.

Copyright © 2019 and published by German Association for Laser Anemometry
GALA e.V., Karlsruhe, Germany, ISBN 978-3-9816764-6-4

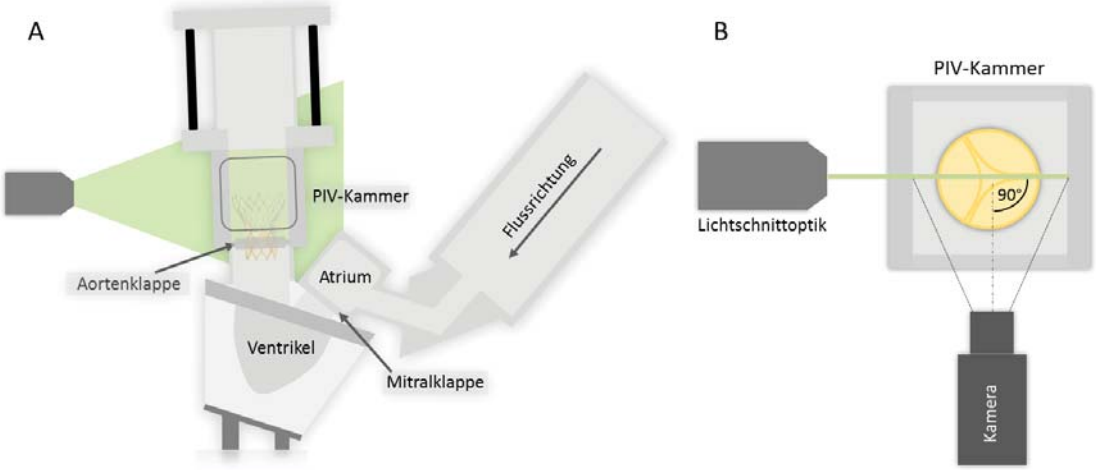

Abb. 3: Messaufbau des PIV-Systems am hydrodynamischen Kreislaufmodell (A) und Ausrichtung der Laserebene und Kamera zu der PIV-Kammer nach DIN EN ISO 5840 mit dem zu untersuchenden Aortenklappenprototypen (B).

Der Zeitraum der Messung im Herzzyklus beschränkt sich auf die systolische Phase. Um eine zeitlich abgestimmte Messung vorzunehmen, wird ein Trigger-Signal von der Pumpe des hydrodynamischen Kreislaufmodells mit dem PIV-System gekoppelt. Auf diese Weise kann ein definierter Zeitpunkt im kardiologischen Zyklus über mehrere Zyklen hintereinander aufgenommen werden. Das Strömungsfeld wurde an drei signifikanten Zeitpunkten in der systolischen Phase aufgenommen und insgesamt über 50 Zyklen gemittelt.

Ergebnisse

Analyse der geometrischen Klappenöffnungsfläche (GOA)

Da eine Öffnung der Aortenklappe ausschließlich während der systolischen Phase des Herzzyklus erfolgt, beschränkt sich die Auswertung der Klappenöffnungsfläche auf diesen Zeitabschnitt. In Abb. 4 ist die gemessene GOA für die drei Aortenklappenprototypen in Abhängigkeit des zeitlichen Verlaufs während der Systole dargestellt. Die Auswertung der GOA zeigt, dass der Aortenklappenprototyp 1 eine maximale GOA von 3,0 cm^2 aufweist. Prototyp 2 und 3 hingegen erreichen nur eine maximale GOA von 2,0 cm^2 bzw. 1,0 cm^2. Insbesondere bei Aortenklappenprototyp 3 kann davon ausgegangen werden, dass es zu keiner vollständigen Öffnung der Klappenstruktur kommt (siehe Abb. 4C). Die Bewegung der Klappenstruktur von Aortenklappenprototyp 2 ist ebenfalls eingeschränkt (siehe Abb. 4B).

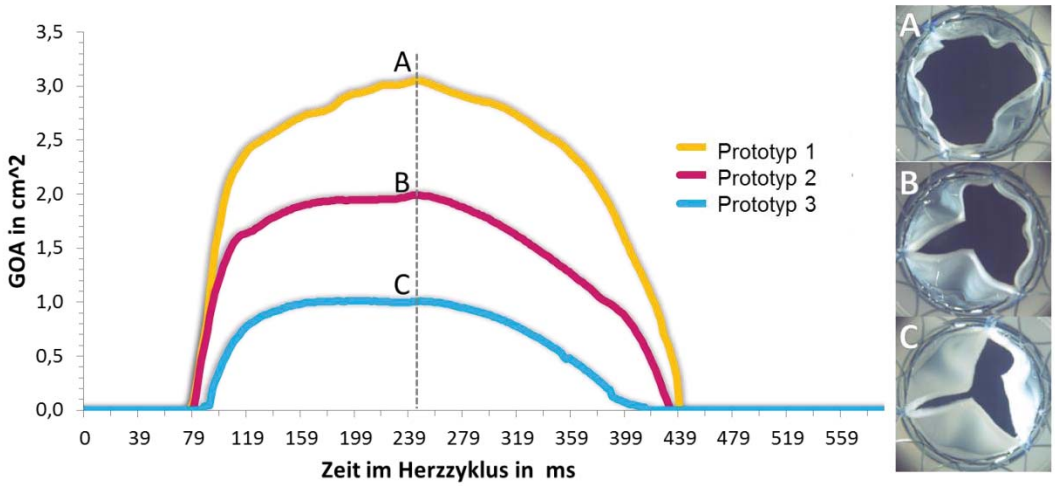

Abb. 4: Darstellung der geometrischen Öffnungsfläche (engl. geometric orifice area, GOA) der Aortenklappenprothesen während der Systole (links). Abbildung der maximalen GOA der Aortenklappenprothesen Prototyp 1 (A), Prototyp 2 (B) und Prototyp 3 (C).

Copyright © 2019 and published by German Association for Laser Anemometry
GALA e.V., Karlsruhe, Germany, ISBN 978-3-9816764-6-4

Zur Systematisierung des Einflusses der degenerativen Veränderung der Klappenstruktur wurden signifikante Zeitpunkte während der systolischen Phase ausgewählt. Mit Hilfe der High-Speed-Kinematografie Aufnahmen und unter Verwendung der Druck- und Flusssensoren des Pulsduplikatorsystems wurden die Zeitpunkte der Klappenöffnung (P1), des maximalen Volumenstroms (P2) und des vollständigen Verschlusses der Aortenklappenprototypen (P3) ausgewählt. Die Darstellung der Messwerte mit den Punkten P1 – P3 sind beispielhaft für Prototyp 1 in Abb. 4 dargestellt.

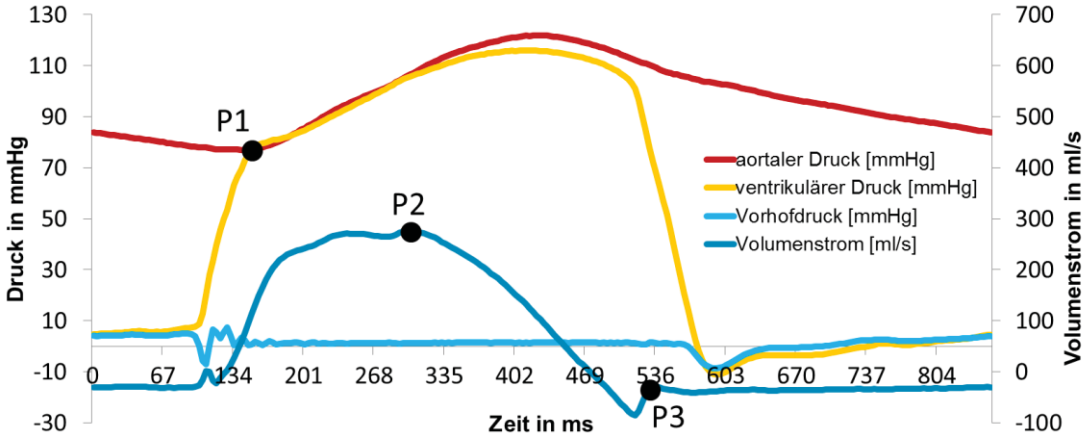

Abb. 5: Diagramm der gemessenen Druck- und Volumenstromwerte anhand derer die Zeitpunkte der Klappenöffnung (P1), des maximalen Volumenstroms (P2) und des vollständigen Verschlusses der Aortenklappenprototypen (P3) festgelegt wurden.

Analyse der PIV-Aufnahmen

Der Zeitpunkt unmittelbar nach der Öffnung der Aortenklappenprototypen (P1) ist in Abb. 5 dargestellt. Die Öffnung der Prototypen findet zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt, da bei Klappenstrukturen mit größeren Wandstärken ein höherer Druckgradient zwischen der ventrikulären und aortalen Seite notwendig ist, um die Klappenöffnung einzuleiten. In Abb. 6A-C ist die Geschwindigkeitsverteilung im Ausstrombereich der Aortenklappenprototypen 1-3 dargestellt. Mit zunehmender Wandstärke der Aortenklappentaschenstruktur und der daraus resultierenden abnehmenden GOA sind zunehmende maximale Strömungsgeschwindigkeiten sowie eine zunehmende Fokussierung der Strömung zu beobachten.

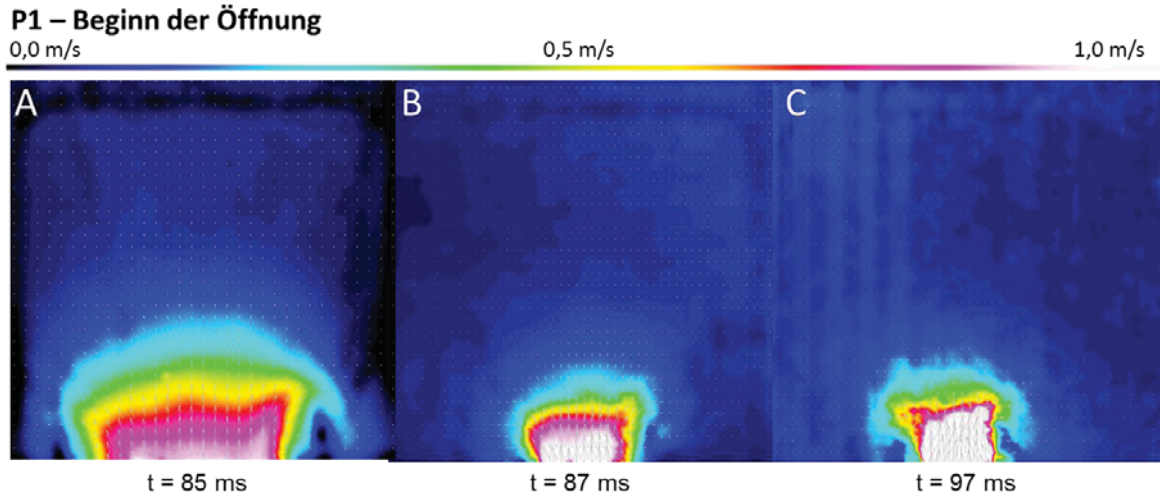

Abb.6: Darstellung der Strömungsgeschwindigkeit (farbskaliert) und der Strömungsrichtung kurz nach Öffnung der Aortenklappenprototypen für Prototyp 1 (A), Prototyp 2 (B) und Prototyp 3 (C).

Ein weiteres Kriterium ist die Jet-Geschwindigkeit und die Jet-Breite bei maximal auftretendem Volumenstrom. Dafür wurde die Strömungsgeschwindigkeit über einen Querschnitt des gesamten Messbereichs untersucht. Die Geschwindigkeitsverteilung des Strömungsjets ist in

Copyright © 2019 and published by German Association for Laser Anemometry
GALA e.V., Karlsruhe, Germany, ISBN 978-3-9816764-6-4

Abb. 7A-C farbskaliert dargestellt. In Abb. 7A ist eine homogene und näherungsweise symmetrische Verteilung des Strömungsjets zu erkennen. Mit einer maximalen Jet-Geschwindigkeit von v_{1max}=1,16 m/s liegt diese deutlich unter den Aortenklappenprototypen mit dickeren Klappenstrukturen. Die maximale Jet-Geschwindigkeit für Prototyp 2 (v_{2max}=1,74 m/s) wurde gemessen und ist höher als die von Prototyp 1, aber deutlich unterhalb der maximalen Jet-Geschwindigkeit von Prototyp 3 mit v_{3max}= 2,56 m/s. Ebenfalls ist in den Abb. 7A-C zu erkennen, dass bedingt durch die unvollständig geöffneten Aortenklappenprototypen auch geringere Jet-Breiten auftreten und somit größere Gebiete geringer Strömungsgeschwindigkeiten entstehen. In den High-Speed-Aufnahmen konnte bereits erkannt werden, dass sich nicht alle Klappentaschen der Aortenklappenprototypen symmetrisch öffnen. Die resultierende Ablenkung und Asymmetrie der Strömung ist in Abb. 7B und 7C zu erkennen.

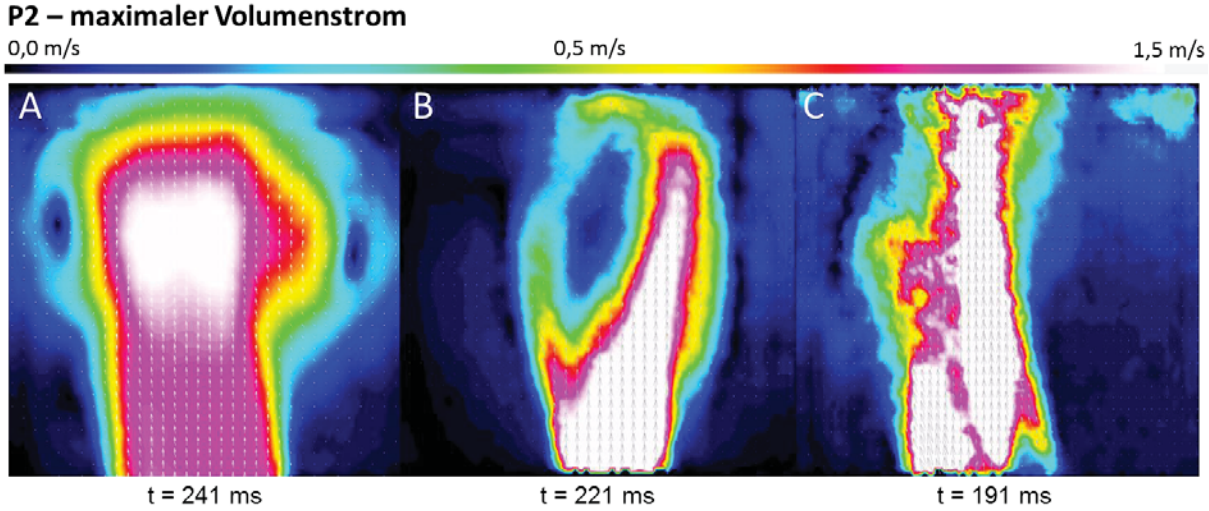

Abb. 7: Darstellung der Strömungsgeschwindigkeiten und –strukturen bei maximalen Volumenstrom für Prototyp 1 (A), Prototyp 2 (B) und Prototyp 3 (C).

Der vollständige Verschluss der Aortenklappenprototypen tritt ebenfalls zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf. Mit zunehmender Wandstärke der Klappenstrukturen schließen die Prototypen frühzeitiger. Insbesondere bei Prototyp 2 (Abb.8B) ist das Geschwindigkeitsfeld inhomogen, wobei die Geschwindigkeitsbeträge mit >0,1 m/s gering sind. Bei keinem Prototyp kann im geschlossenen Zustand eine Rückströmung festgestellt werden. Eine Insuffizienz der Aortenklappenprototypen kann somit auch bei großen Wandstärken der Klappenstrukturen ausgeschlossen werden.

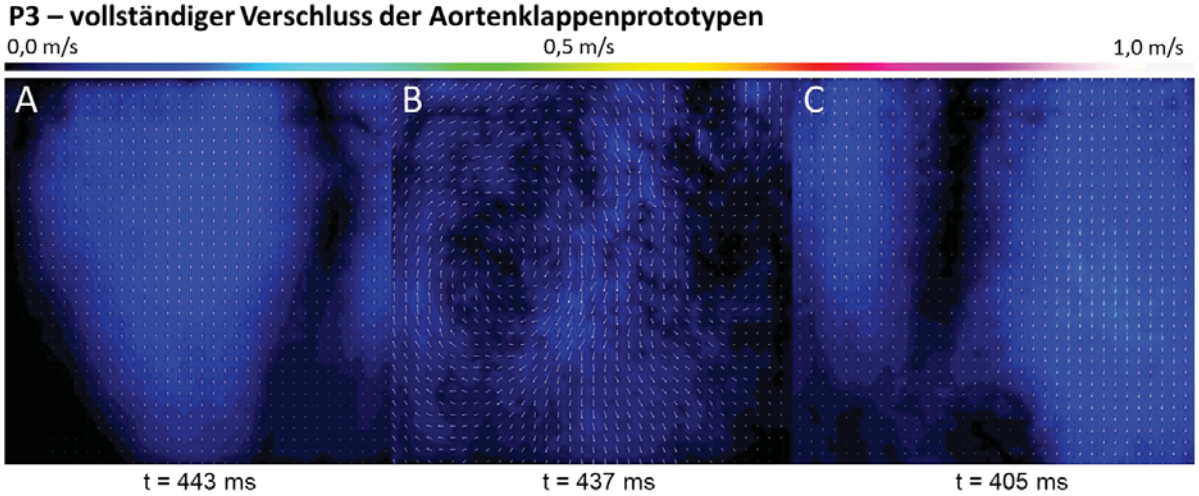

Abb. 8: Darstellung der Strömungsgeschwindigkeiten und –strukturen bei vollständigem Verschluss der Aortenklappenprototypen für Prototyp 1 (A), Prototyp 2 (B) und Prototyp 3 (C).

Copyright © 2019 and published by German Association for Laser Anemometry
GALA e.V., Karlsruhe, Germany, ISBN 978-3-9816764-6-4

Zusammenfassung

Eine hämodynamische Analyse von Aortenklappenprototypen unter Berücksichtigung degenerativer Veränderungen der Klappenstrukturen konnte unter Anwendung des PIV-Messverfahrens durchgeführt werden. Mit Hilfe von Aortenklappenprototypen unterschiedlich dicker Klappenstrukturen konnten degenerative Veränderungen der Aortenklappenprototypen abgebildet werden und anschließend unter Verwendung geeigneter Prüfparameter im Pulsduplikatorsystem untersucht werden. Die Ergebnisse der PIV-Aufnahmen bestätigen eine hämodynamische Veränderung der Strömungsstrukturen und –geschwindigkeiten in Abhängigkeit der Degeneration der Klappenstrukturen. Sowohl eine Ablenkung der Strömung als auch höhere Strömungsgeschwindigkeiten sind aufgrund von größeren Wandstärken der Klappenstrukturen zu beobachten. Zudem konnte festgestellt werden, dass das Öffnungs- und Schließverhalten der Aortenklappenprototypen durch die unterschiedliche Wandstärke der Klappenstruktur beeinflusst wird. Daraus können zukünftig Rückschlüsse auf degenerativ veränderte Klappentaschen gezogen werden. Es ist anzunehmen, dass durch die hämodynamischen Veränderungen eine unzureichende Durchströmung der aortalen Sinus auftritt, wodurch eine Entstehung von Thromben begünstigt wird. Die Dauerfestigkeit der Aortenklappenprothesen könnte dadurch entscheidend herabgesetzt werden. Um weitere Erkenntnisse über die Hämodynamik von den Aortenklappenprototypen zu gewinnen, sollten mehrere Ebenen der Prototypen mittels PIV-Messverfahren untersucht und ebenso Ebenen normal zur Strömungsrichtung in zukünftigen Messungen berücksichtigt werden.

Förderung

Diese Studie wurde im Rahmen des Forschungsprojektes „Card-ii-Omics“ angefertigt und durch Mittel des Europäischen Sozialfonds (ESF) finanziert (ESF/14-BM-A55-004416). Die vorliegende Arbeit ist Bestandteil des Qualifikationsprogramms „Förderung von Nachwuchswissenschaftlern in exzellenten Forschungsverbünden – Exzellenzforschungsprogramm des Landes Mecklenburg-Vorpommern“.

Literatur

Arsalan, M., and Walther, T., 2016. “Durability of prostheses for transcatheter aortic valve implantation”, Nature Reviews Cardiology. *13*(6), 360.

Beckmann, A., Cremer, J., Welz, A., Lange, R., Kuck, K.-H., Mohr, F.W., Möllmann, H., 2015: „Perioperative results and complications in 15964 transcatheter aortic valve replacement – prospective data from the GARY registry“, Journal of the American college of cardiology. 65(20):2173-2180.

Dalén, M., Sartipy, U., Cederlund, K., Franco-Cereceda, A., Svensson, A., Themudo, R., Bacsovics Brolin, E., 2017. “Hypo-Attenuated Leaflet Thickening and Reduced Leaflet Motion in Sutureless Bioprosthetic Aortic Valves”. Journal of the American Heart Association. *6*(8), e005251.

Deutsche Herzstiftung, 2018: "Deutscher Herzbericht 2018 – Sektionsübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland“

Egbe, A.C., Pislaru, S.V., Pellikka, P.A., Poterucha, J.T., Schaff, H.V., Maleszewski, J.J., Connolly, H.M., 2015. „Bioprosthetic valve thrombosis versus structural failure: clinical and echocardiographic predictors.” Journal of the American College of Cardiology. *66*(21), 2285-2294.

Laschinger, J. C., Wu, C., Ibrahim, N. G., & Shuren, J. E., 2015. „Reduced leaflet motion in bioprosthetic aortic valves—the FDA perspective.” New England Journal of Medicine. *373*(21), 1996-1998.

Nkomo, V.T., Gardin, J.M., Skelton, T.N., Gottdiener, J.S., Scott, C.G., Enriquez-Sarano, M, 2006: “Burden of valvular heart diseases: a populationbased study”, Lancet. 368:1005–11.

Olsen, N.T., De Backer, O., Thyregod, H.G.H., Veilstrup, N., Bundgaard, H., Søndergaard, L., Ihlemann, N., 2015: „Prosthetic valve Endocarditis after transcatheter aortic valve implantation“, Circ Cardiovasc Interv. 8(4):e001939.

Raghav, V., Barker, A.J., Mangiameli, D., Mirabella, L., Markl, M., Yoganathan, A.P., 2018. „Valve mediated hemodynamics and their association with distal ascending aortic diameter in bicuspid aortic valve subjects.” Journal of Magnetic Resonance Imaging. *47*(1), 246-254.

Readon, M.J., Van Mieghem, N.M., Popma, J.J., Kleiman, N.S., Søndergaard, L., Mumtaz, M., Adams, D.H., Deeb, M., Maini, B. Gada, H., Chetcuti, S., Gleason, T., 2017: „Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients“, N Eng J Med. 376:1321-1331

Copyright © 2019 and published by German Association for Laser Anemometry
GALA e.V., Karlsruhe, Germany, ISBN 978-3-9816764-6-4