

Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
(Direktor: Prof. Dr. med. J. Cremer)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

PERKUTANER PULMONALKLAPPENERSATZ:
FERTIGUNG UND HISTOLOGISCHE EVALUATION BOVINER, JUGULARVENEN
TRAGENDER, SELBST-EXPANDIERENDER STENTS.
EINE LANGZEITSTUDIE IM SCHAFMODELL.

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

CHRISTIAN KÖNIG

aus Kiel

Kiel 2009

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Lutter

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Lins

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Juli 2009

zum Druck genehmigt, Kiel, den 23. Juli 2009

gez.: Prof. Dr. Dr. Cascorbi
(Ausschussvorsitzender)

meinen Eltern Iris und Volker König gewidmet

Teile der Arbeit wurden veröffentlicht:

Originalartikel

Attmann T, Quaden R, Jahnke T, Müller-Hülsbeck S, Boening A, Cremer J, Lutter G. Percutaneous pulmonary valve replacement: 3-month evaluation of self-expanding valved stents. *Ann. Thorac Surg.* 2006; 82: 708-13

Attmann T, Jahnke T, Quaden R, Boening A, Müller-Hülsbeck S, Cremer J, Lutter G. Advances in experimental percutaneous pulmonary valve replacement. *Ann. Thorac Surg.* 2005; 80: 969-75

Attmann T, Quaden R, Freistedt A, **König C**, Cremer J, Lutter G. Percutaneous heart valve replacement: histology and calcification characteristics of biological valved stents in juvenile sheep. *Cardiovasc. Pathol.* 2007; 16(3): 165-70

Images in Cardio-Thoracic Surgery

Attmann T, Steinseifer U, Cremer J, Lutter G. Percutaneous valve replacement: a novel low-profile polyurethane valved stent. *Eur. J Cardiothorac Surg.* 2006; 30: 379

Abstract

Attmann T, Quaden R, Jahnke T, Müller-Hülsbeck S, Alten F, **König C**, Boening A, Cremer J, Lutter G. Percutaneous pulmonary valve replacement: Long-term evaluation of valved nitinol stents. *Thorac. Cardiovasc Surg.* 2006; 54(Suppl.I): 109

Poster

Attmann T, Quaden R, Jahnke T, Müller-Hülsbeck S, Freistedt A, Alten F, **König C**, Boening A, Cremer J, Lutter G. Perkutaner Pulmonalklappenersatz mit selbst-expandierbaren Stents: Eine Langzeitstudie im Schafmodell. 72. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim 20.-22. April 2006

Inhalt

Glossar	7
1. Einleitung	9
1.1 Herzklappenerkrankungen	9
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie	9
1.1.2 Topographie der Klappendysfunktion	10
1.1.3 Therapie der Klappendysfunktion	10
1.2 Innovative Therapiemöglichkeiten	11
1.3 Fragestellung	14
2. Material und Methoden	15
2.1 Der Klappen tragende Stent	15
2.1.1 Der Stent	15
2.2 Die bovine Jugularvene	16
2.2.1 Präparation der bovinen Vene	17
2.2.2 Benötigtes Material	17
2.2.3 Das Trimmen	18
2.2.4 Einnähen der bovinen Vene in den Nitinol-Stent	19
2.2.5 Benötigtes Material	19
2.2.6 Der Nähvorgang	20
2.3 Die Doppelvenentechnik	22
2.3.1 Benötigte Materialien für die Doppelvenentechnik	22
2.3.2 Durchführung der Doppelvenentechnik	23
2.4 Testen der Jugularvenen im Kreislauf-Strömungsmodell	25
2.5 Die Polyurethanklappe	26
2.6 Versuchsdurchführung	27
2.6.1 Applikationskathetersystem	27

2.6.2	Prämedikation, Narkose, Beatmung	28
2.6.3	Vorbereitung der perkutanen Klappenimplantation	29
2.6.4	Implantation des Klappenstent	29
2.6.5	Versuchsparameter	31
2.6.6	Beobachtungszeitraum	31
2.7	Histologie	31
2.7.1	Entnahme der Gewebeproben	31
2.7.2	Durchführung der H.E.-Färbungen	33
2.7.3	Durchführung der Masson-Goldner-Färbungen	33
2.7.4	Durchführung der Resorcin-Fuchsin-Färbungen	34
3.	Ergebnisse	35
3.1	Übersicht über die Versuchstiere	35
3.1.1	Versuchstierspezifische Parameter	36
3.2	Die Klappenstents	37
3.2.1	<i>In vitro</i> -Ergebnisse des Suffizienztests mit 0,9% NaCl	37
3.2.2	<i>In vivo</i> -Ergebnisse der Klappenstents im ovinen Modell	38
3.3	Histologie	40
3.3.1	Ergebnisse der H.E.-Färbungen und der Masson-Goldner-Färbungen	40
3.3.2	Ergebnisse der Resorcin-Fuchsin-Färbungen	42
4.	Diskussion	44
4.1	Klappenstents aus einem bovinen Jugularvenensegment	44
4.1.1	Klappenstents mittels Integration zweier boviner Jugularvenensegmente – die Doppelvenentechnik	45
4.1.2	Polyurethanklappenstents	46
4.2	Histologie	48
4.2.1	H.E.-Färbungen und Masson-Goldner-Färbungen	48
4.2.2	Resorcin-Fuchsin-Färbungen	49
4.2.3	Fixierung der Präparate	50
4.2.4	Polyurethanklappen	50

4.3	Limitationen der Studie	51
4.4	Perkutaner Herzklappenersatz	52
4.4.1	Der Stent	52
4.4.2	Der Zugangsweg	53
4.5	Ausblick	55
4.6	Schlussfolgerungen	58
5. Zusammenfassung		59
6. Literaturverzeichnis		60
7. Danksagungen		69
8. Lebenslauf		70

Glossar

Abb.	Abbildung
AIDS	erworbenes Immundefizienzsyndrom
bzw.	beziehungsweise
CA	Kalifornien
ca.	circa
cand.	candidatus, -a, -um
cm	Zentimeter
dest.	destillatus, -a, -um
d.h.	das heisst
Dr.	Doktor
EKG	Elektrokardiogramm
ETOH	Ethanol
EVEREST	Endovascular Valve Edge-To-Edge Repair Study
F	French
gez.	gezeichnet
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
H.E.	Hämatoxylin-Eosin
I.D.	Innendurchmesser
Inc.	Incorporated
inkl.	inklusive
IU	internationale Einheiten
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
LDL	low density lipoprotein
med.	medicinae
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter

MTA	medizinisch technische(r) Assistentin/Assistent
µm	Mikrometer
NaCl	Natriumchlorid
Nr.	Nummer
o.ä.	oder ähnliches
PD	Privatdozent
PPVI	perkutane Pulmonalklappenimplantation
Prof.	Professor
PTFE	Polytetrafluorethylen
PU	Polyurethan
rer.nat.	rerum naturalium
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
S.	Seite
Tab.	Tabelle
UK-SH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
V.	Vena
Vergr.	Vergrößerung
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Herzklappenerkrankungen

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Der Anteil alter Menschen in der deutschen Bevölkerung hat in den letzten Jahren immer mehr zugenommen. Damit steigt auch die Zahl von Patienten, die unter degenerativen Erkrankungen der Herzklappen leiden. Bereits im Jahr 2015 wird der Anteil der über 50-jährigen, erwerbsfähigen Personen ungefähr ein Drittel an der Gesamtbevölkerung betragen. Dieser Trend wird sich im Hinblick auf die weiteren demographischen Verwerfungen in unserem Land – die Bevölkerungspyramide wird immer mehr zu einem Pilz – fortsetzen [1]. Somit wird auch die Inzidenz der Herzklappenerkrankungen stetig zunehmen. Bereits im Zeitraum zwischen 1990 und 2003 stieg die Anzahl der Herzklappenoperationen von 7400 auf 16800 an [2].

Die Ursachen für solch pathologische Veränderungen der Herzklappen sind vielfältig. Am häufigsten sind Degenerationen der Herzklappen zu nennen, die durch immer höhere Lebenserwartungen der Menschen begünstigt werden. Mit zunehmendem Alter treten eine Kalzifikation und Sklerosierung der Klappen auf. In der Studie von Lindroos et al. konnte gezeigt werden, dass von der daraus resultierenden Klappendysfunktion ca. 13% der über 75-jährigen betroffen sind [3].

Neben dem Alter als Hauptrisikofaktor sind als weitere Ursachen für die Entstehung von Herzklappenerkrankungen sowohl Infektionskrankheiten wie z.B. AIDS [4] zu nennen als auch die dauerhafte Medikamenteneinnahme (Appetitzügler [5], Ergotamine [6]). Auch idiopathische Erkrankungen wie das Antiphospholipidsyndrom spielen eine Rolle [7]. Der konsequente Einsatz von Antibiotika hat das rheumatische Fieber als früher häufige Ursache der Herzklappenerkrankung in Ländern mit guter medizinischer Versorgung in den Hintergrund gedrängt [2]. Neben dem bereits Genannten sind bestimmte Risikofaktoren von Bedeutung wie z.B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, chronischer Nikotinabusus, das männliche Geschlecht und ein zu hoher LDL-Cholesterinspiegel [8,9].

1.1.2 Topographie der Klappendysfunktion

Bedingt durch die stärkere mechanische Belastung, den höheren Druck und nicht laminare Blutströmungen sind Dysfunktionen von Klappen des linken Herzens sehr viel häufiger als von Klappen des rechten Herzens. Hier zeigt sich die Kalzifikation der Aortenklappe mit konsekutiver Stenosierung als die häufigste Entität [2,3,10]. Es folgen degenerative Veränderungen der Mitralklappe meist als kombinierte Mitralklappeninsuffizienz. Vitien der Pulmonalklappe oder der Trikuspidalklappe sind sehr viel seltener und treten meist als kongenitale Anomalie auf, wie z.B. bei der Fallot'schen Tetralogie. Darüber hinaus kommt es bei Patienten mit Zustand nach operativer Korrektur des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) häufig im Mittel- und Langzeitverlauf zur hämodynamisch relevanten Pulmonalinsuffizienz, welche einer erneuten Therapie bedarf.

1.1.3 Therapie der Klappendysfunktion

Die Einführung der Herz-Lungen-Maschine in die Chirurgie des Herzens im Jahre 1953 revolutionierte diese entscheidend. Unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation sind so auch lang dauernde Eingriffe am offenen Herzen möglich geworden. Die einzige Therapie, welche die Funktion einer verkalkten und stenosierten Herzklappe vollständig wieder herstellen kann und zu einer Eliminierung der Symptome führt, ist der operative Klappenersatz. Er kann daher als „Gold-Standard“ bezeichnet werden [11]. Wie jeder chirurgische Eingriff birgt natürlich auch dieses Vorgehen gewisse Risiken. Diese Komplikationen gewinnen umso mehr an Bedeutung als der Anteil der älteren und alten Patienten wie bereits erwähnt immer mehr zunimmt. Diese Patienten sind oft multimorbide und leiden bereits an kardialen oder extrakardialen Vorerkrankungen. Die Krankenhausletalitätsraten von Patienten mit Aorten- bzw. Mitralklappenersatz liegen derzeit bei fünf beziehungsweise drei Prozent [12,13,14]. In der Altersstufe der über Achtzigjährigen beträgt die Sterblichkeitsrate nach Herzklappenersatz 6,6% nach einem Monat, bzw. 11% nach einem Jahr [15]. Auch für die Patientengruppe der über Neunzigjährigen erbrachten Studien gute Ergebnisse und zeigten die Effektivität dieses Eingriffs insbesondere auf dem Gebiet der aortalen Klappendysfunktion [16,17,18]. Hingegen liegt den Ergebnissen der Studie von Edwards et al. zufolge die Ein-Monat-Sterblichkeitsrate

nach einer offenen Herzklappenoperation in der Altersgruppe der über Neunzigjährigen bei fast 24% [19]. Diese Zahlen berücksichtigend, muss die Indikation zur Operation in dieser Altersgruppe sicherlich eng gestellt werden, obwohl diese Patienten unter Umständen von einer neuen Herzklappe profitieren würden.

Die Chirurgie der Pulmonalklappe findet ihre Anwendung vor allem bei jüngeren und sehr jungen Patienten. Die Komplexität der oft mit anderen Anomalien assoziierten Fehlbildung sowie die Tatsache, dass das kindliche Herz noch im Wachstum begriffen ist, machen nach dem Ersteingriff oftmals Re-Operationen notwendig. So kann eine initial suffiziente und gut passende Pulmonalklappe schon nach kurzer Zeit postoperativ zu klein sein und damit zur Stenose führen, wohingegen Degenerationen der Klappe in einer Insuffizienz münden.

Obwohl der operative Ersatz der Pulmonalklappe mit geringer Morbidität und Letalität einhergeht [20], bestehen die Risiken der extrakorporalen Zirkulation, der Infektion und weiterer operationsspezifischer Risiken, die sich bei diesen jungen Patienten sicherlich als zusätzlich erschwerend auswirken [21].

Sowohl in der Gruppe der Patienten mit degenerativen Erkrankungen des linken Herzen als auch in der Gruppe der jungen Patienten mit kongenitalen Vitien stellt die chirurgische Therapie also den „Gold-Standard“ dar. Die große Effizienz dieser Therapie erkaufte man sich für den Preis der Risiken solcher maximal invasiver chirurgischer Maßnahmen. Schonendere Behandlungsmöglichkeiten wie der katheterbasierte Klappenersatz scheinen demnach sinnvoll.

1.2 Innovative Therapiemöglichkeiten

Die Therapie von Herzerkrankungen mittels Kathetersystemen ist ein seit Jahren etabliertes Verfahren. Beispielsweise werden stenosierte Koronargefäße heute standardmäßig mit transluminalen Kathetern unterschiedlichster Ausführung behandelt. Darüber hinaus können Aortenaneurysmata und kongenitale Vitien wie z.B. der Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt erfolgreich therapiert werden. Hinsichtlich der katheterbasierten Therapie von Erkrankungen der Herzklappen ist man bisher in der Lage, kalzifizierte und so stenosierte Aortenklappen per Ballonvalvuloplastie zu sprengen. Nach Robicsek et al. und Block et al. zeigte sich jedoch, dass bestehende Regurgitationen nicht eliminiert werden konnten, sondern sogar noch zunahmen [22,23]. Aufgrund dieser nicht zufriedenstellenden Ergebnisse und der trotzdem

bestehenden Risiken wurde von der Methode wieder Abstand genommen und kommt nur noch bei sehr enger, meist palliativer Indikationsstellung in Frage [24,25]. Auch im Bereich der Mitralklappe wird, dem Ziel folgend, das chirurgische Trauma so niedrig wie möglich zu halten, vermehrt an minimal invasiven Techniken geforscht. Seit 1990 gibt es die Möglichkeit, bei Mitralisregurgitation, beispielsweise hervorgerufen durch Myokardischämie, die sogenannte edge-to-edge-Technik bzw. den Alfieri-Stich durchzuführen. Bei diesem chirurgischen Verfahren werden die freien Ränder des anterioren und des posterioren Mitralklappensegels aneinander genäht.

Die Entwicklung von katheterbasierten Anuloplastiesystemen, die in den Sinus coronarius platziert werden, ermöglichte im Jahr 2004 den Arbeitsgruppen um Feldmann et al. und Daimon et al., dieses Verfahren endovaskulär mit guten Ergebnissen durchzuführen [26,27,28].

Von ersten offen-chirurgischen Implantationen künstlicher Aortenklappen berichten Hufnagel et al. [29,30]. Im Jahre 1953 gelang den Wissenschaftlern die Installation einer Klappenprothese in die proximale Aorta descendens, um so Regurgitation über die Aortenklappe in den linken Ventrikel erfolgreich zu verhindern. In der Folge wurden von mehreren Arbeitsgruppen Versuche unternommen, eine künstliche Klappe unterschiedlichster Bauart in Aortenposition im Tiermodell zu platzieren [31,32,33,34,35]. So waren Andersen et al. und Pavcnik et al. die ersten, die 1992 zeigen konnten, dass die katheterbasierte, transluminale Applikation einer Herzklappe in Aortenposition ohne Öffnung des Brustkorbes beim Schwein bzw. beim Hund möglich ist [36,37].

Nichts desto Trotz sind die Schwierigkeiten auf dem Weg zur erfolgreichen transluminalen Installation eines Klappen tragenden Stents in Aortenposition deutlich: Migration des Stents, paravalvuläres Leck, Herzrhythmusstörungen, hämodynamische Instabilität, Klappendysfunktion der implantierten Klappe bedingt durch mangelhafte Entfaltung, Beeinträchtigung des koronaren Blutflusses durch die zur Seite gedrängten Segel der nativen Klappe, und die Affektion des vorderen Mitralklappensegels [38].

Zehn Jahre nach der ersten erfolgreichen perkutanen Implantation einer Aortenklappe beim Tier berichtete die Gruppe um Cribier et al. im Jahre 2002 vom ersten erfolgreich durchgeführten transluminalen Aortenklappenersatz beim Menschen [39]. Behandelt wurde ein 57-jähriger Patient, dem bei kalzifizierter Aortenstenose keine anderen Therapieoptionen mehr offen standen. Dieser Patient erhielt über einen antegraden, transseptalen Zugang einen Klappen tragenden Stent in intraanulärer Position der nativen Aortenklappe. Nach 17 Wochen starb der Patient an extrakardialen Komplikationen. Weitere zwei Jahre später konnte dieselbe Gruppe mit dem gleichen Verfahren sechs weitere Patienten behandeln [40]. Im Jahre 2005 dann informierte ein Fallbericht der Gruppe um Hanzel et al. über einen auf retrogradem Wege durchgeführten perkutanen Aortenklappenersatz bei einem 84-jährigen Patienten mit kritischer Aortenstenose [41]. Diese Autoren stellen den retrograden Zugang als den zu favorisierenden in Aussicht, weil so die Möglichkeit der Schädigung der Mitralklappe während des Implantationsvorganges gering gehalten wird.

Nicht nur der transluminale Aortenklappenersatz ist in der Vergangenheit immer wieder Gegenstand intensiver Forschungsarbeit gewesen, auch auf dem Gebiet des perkutanen Pulmonalklappenersatzes sind bereits gute Ergebnisse erzielt worden.

Als führend in diesem Bereich muss sicherlich die Arbeitsgruppe um Bonhoeffer et al. bezeichnet werden, der es im Jahre 2000 gelang, dieses Verfahren erfolgreich bei einem zwölfjährigen Jungen durchzuführen [42]. Zwei Jahre später konnte dieselbe Gruppe vermelden, bei weiteren sieben Kindern sowie bei einem erwachsenen Patienten mit pulmonaler Regurgitation bzw. mit Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts den perkutanen Pulmonalklappenersatz über einen transfemorale Zugang erfolgreich durchgeführt zu haben [43]. Im Jahr 2005 veröffentlichte die Bonhoeffer-Arbeitsgruppe dann die als Meilenstein zu bezeichnende Publikation über die perkutane Pulmonalklappenimplantation (PPVI) bei 59 Patienten. Hierbei handelte es sich um Patienten zwischen neun und 43 Jahren, die bereits eine operative Korrektur des rechtsventrikulären Ausflusstraktes bei bestehender kongenitaler Anomalie im Sinne einer Fallot'schen Tetralogie erhalten hatten [44].

Das von der Bonhoeffer-Gruppe verwendete Kathetersystem ist ein Ballon-in-Ballon-Katheter in Kombination mit einem Stahl-Stent. Dieses System birgt gewisse Risiken weshalb sich unsere Arbeitsgruppe für ein anderes entschied. Beim Ballon-in-Ballon-System wird der Katheter in Position gebracht, die Ballons werden aufgeblasen und der Stent durch Druck von innen heraus entfaltet. Hierbei stellt sich das Problem der Aufrechterhaltung des pulmonalen Blutflusses während der Expansion. Des Weiteren kommt es unter der Prozedur zur Dilatation des rechtsventrikulären Ausflusstrakts, was zur Störung der Kontraktilität des rechten Ventrikels führen kann. Letztlich wird auch die zu implantierende Klappe selbst komprimiert, was ihre Dysfunktion zur Folge haben kann.

In unserer Arbeitsgruppe, die sich seit längerer Zeit mit Möglichkeiten des perkutanen Herzklappenersatzes beschäftigt [45], entschied man sich, einen selbst-expandierenden Nitinol-Stent zu verwenden, der ein Klappen tragendes, bovines Jugularvenensegment trägt.

1.3 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Studie ist die Optimierung des perkutanen transfemorale Pulmonalklappenersatzes im ovinen Modell. Ist eine solche minimal invasive Applikation in pulmonaler Position exakt möglich? Welche Anforderungen werden dabei an das Kathetersystem gestellt? Kommt es unter der Applikation zu hämodynamischen Instabilitäten? Eignet sich ein selbst-expandierender Nitinol-Stent, welcher das Klappen tragende Segment einer bovinen Jugularvene trägt? Kommt es zur Dislokation des Stents? Wie muss die Jugularvene im Vorfeld präpariert werden? Führt das eingesetzte Verfahren zur verlängerten Funktionsfähigkeit der implantierten Klappe? Hat die implantierte Klappe eine Affektion des originären Gewebes im Sinne einer Entzündungsreaktion oder Degeneration zur Folge? Während in bisher erschienenen Arbeiten vorrangig die Anwendbarkeit und Funktion transluminal applizierter Herzklappenprothesen beschrieben wird, werden in der vorliegenden Studie zum ersten mal zusätzlich histopathologische, lichtmikroskopische Untersuchungen kardialer Strukturen sowie der Klappenprothese vorgenommen.

2 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen der tierexperimentellen Studie „Perkutaner Transluminale Pulmonalklappenersatz“ in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. J. Cremer) unter der Leitung von Dr. med. Tim Attmann und PD Dr. med. Georg Lutter.

In dieser Dissertationsschrift werden die Langzeitergebnisse der Implantation Klappen tragender Stents im ovinen Modell und deren histopathologische Auswertung dargestellt. Durch die Ergebnisse von Frau cand. med. Andrea Freistedt (Immunhistologie) und Herrn cand. med. Florian Alten (Hämodynamik) konnten weitere Rückschlüsse gezogen werden (siehe Dissertationsschriften Frau Freistedt, Herr Alten).

Das tierexperimentelle Vorgehen entsprach den Vorgaben des Deutschen Tierschutzgesetzes und ist von dem Ministerium für Umwelt, Naturschutz und Landwirtschaft des Landes Schleswig-Holstein und Herrn Prof. Dr. I. Reetz, dem Tierschutzbeauftragten der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, genehmigt worden (Tierversuchsvorhaben „Perkutaner Klappenersatz: I. Tier-experimentelle Prüfung einer neuen, operativen Technik zum perkutanen Klappenersatz“, Antrag vom 07.06.03 und vom 03.08.04).

2.1 Der Klappen tragende Stent

2.1.1 Der Stent

Die in der Studie verwendeten Stents werden von der Firma Nitinol Devices & Components Inc., Fremont, CA, USA produziert und vertrieben. Sie bestehen aus einer Nickel-Titan-Legierung (Nitinol), welche zu 55% aus Nickel und zu 45% aus Titan besteht. Nitinol ist ein extrem flexibles Metall, welches eine temperaturabhängige Memoryfunktion besitzt. Diese Memoryfunktion führt dazu, dass der Stent sich bei 37°C Umgebungstemperatur maximal ausdehnt und bei Absinken der Temperatur wieder zusammenzieht. Daher wird dieser Stent als selbst-expandierend bezeichnet.

Ein Stent besteht aus zwei übereinander liegenden Reihen von je 14 Nitinol-Rauten. In der Studie wurden Modelle mit 22mm Durchmesser und 24mm Durchmesser verwendet. Die Länge beider Modelle beträgt jeweils 28mm (Abb. 1).

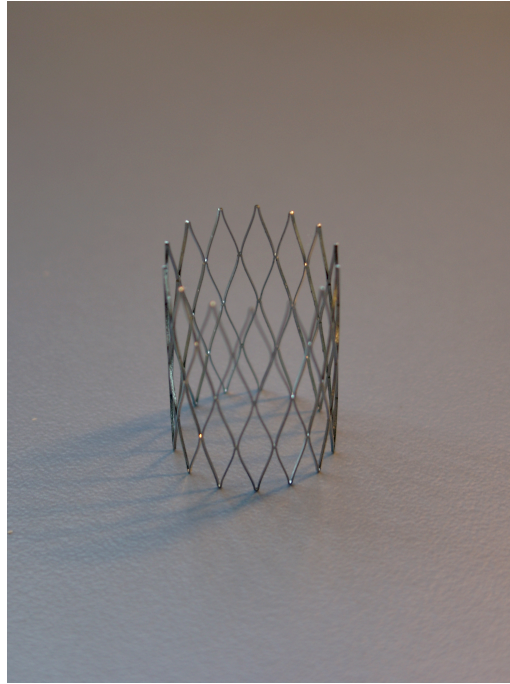


Abb. 1 Nitinol-Stent

2.2 Die bovine Jugularvene

Da es sich bei Rindern um äsende Tiere handelt, trägt die V. jugularis interna Klappen im Gegensatz zum Menschen, um bei Kopfneigung des Rindes nach unten den Blutrückstrom in den Kopf zu verhindern. Es muss stets ein hinreichend langes Stück der Jugularvene gewonnen werden, da die Venenklappen nicht in jedem Gefäß identisch lokalisiert sind.

Die Venen wurden von der Fleischerei Diedrich Eckhoff aus Jheringsfehn bezogen. Nach der Schlachtung wurden sie bis zur weiteren Bearbeitung gekühlt gelagert. Zunächst musste die Vene aus dem umgebenden Konglomerat aus Bindegewebe und Muskulatur isoliert werden. Dies geschah mit einer Präparierschere. Im nächsten Schritt wurde die Vene auf eine lange Pinzette gezogen und von außen auf innen gedreht, sodass nun die innen liegenden Klappen sichtbar wurden und auf ihre Unversehrtheit überprüft werden konnten. Die Klappen können sowohl zwei- als auch dreizipflig vorkommen.

Wurde die Klappe als geeignet befunden, wurde das überschüssige Venenmaterial ca. 3cm oberhalb und unterhalb der Klappe mit einer Schere abgeschnitten (Abb. 2). Die Lagerung der nativen Klappen bis zur Präparation erfolgte in einer industriell gefertigten Lösung zur Konservierung biologischer Herzklappenprothesen der Firma Medtronic, Santa Rosa, CA, USA bei 4°C.

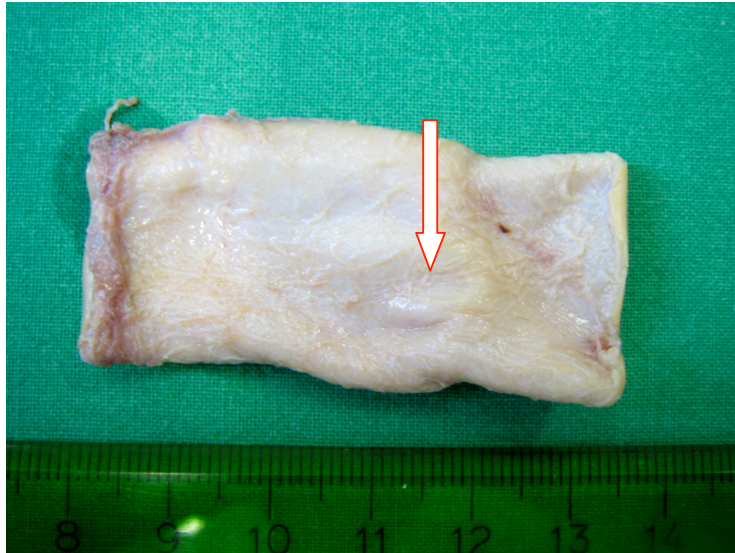


Abb. 2 unpräparierte Vene von außen;
sich abzeichnende Klappenkommissur (Pfeil)

2.2.1 Präparation der bovinen Vene

2.2.2 Benötigtes Material

Für das Trimmen der Vene, d.h. für die Reduktion ihrer Wanddicke wurden folgende Materialien verwendet:

- 5ml Einwegspritze
- mikrochirurgische Federschere
- Pinzette

2.2.3 Das Trimmen

Die Reduktion der Venenwanddicke ist notwendig, damit zur perkutanen Implantation Katheter mit einem möglichst geringen Durchmesser verwendet werden können. Zunächst wurde die Vene auf die 5ml Spritze gezogen. Hierbei war insbesondere darauf zu achten, dass dies stets in Richtung des Blutflusses geschah. Auf diese Weise wurden die empfindlichen Segel der Venenklappen nicht beschädigt. Das Aufziehen der Vene auf die Spritze diente der besseren Handhabung des Gewebes während des Präparationsprozesses (Abb.3).

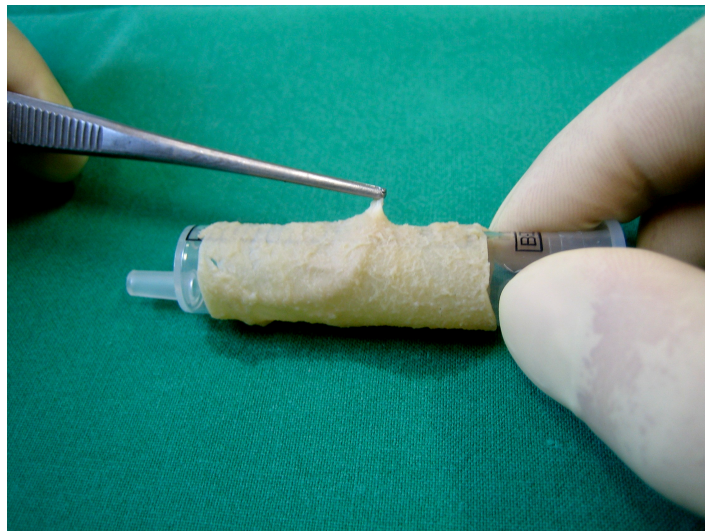


Abb. 3 Präparation der Venenwand

Dann wurde das perivaskuläre Bindegewebe an einem Ende der Vene mit der Pinzette angehoben und vorsichtig entfernt. Um die Vene über die gesamte Länge von maximal viel Gewebe befreien zu können und so eine optimal dünn präparierte Vene zu erhalten, wurde das Gefäß zirkulär bearbeitet. Als schwierig erwies sich die Präparation im Bereich der Venenklappen. Hier zeigte sich die Venenwand besonders fragil. Um das Austrocknen der Vene zu verhindern, wurde sie alle fünf bis zehn Minuten in die Konservierungslösung eingetaucht, wodurch sie geschmeidig gehalten wurde.

Ist eine maximal dünne, unversehrte Vene hergestellt worden, so wurde diese bis zur weiteren Bearbeitung in der Konservierungslösung bei 4°C gelagert.

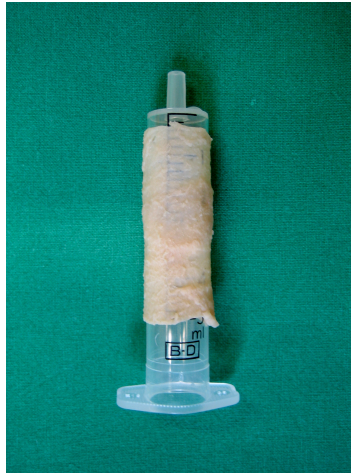


Abb. 4 fertig präparierte Vene

2.2.4 Einnähen der bovinen Vene in den Nitinol-Stent

2.2.5 Benötigtes Material

Für das Einnähen der Vene in den Stent wurden folgende Materialien benötigt:

- 5ml Einwegspritze
- Pinzette
- mikrochirurgische Federschere
- mikrochirurgischer Nadelhalter
- nicht resorbierbares Nahtmaterial Polypropylen 7-0
(Johnson & Johnson, Langenfeld)

Die fertig präparierte Vene wurde zur erleichterten Handhabung wie unter 2.2.3 beschrieben auf eine 5ml Einwegspritze gezogen. Danach wurde der Nitinol-Stent in gleicher Weise über die bovine Vene gezogen und zwar so, dass sich die Klappenstrukturen der Vene unter der mittleren Rautenreihe des Stents abzeichneten (Abb. 5). Auf diese Weise konnte gewährleistet werden, dass sich die Klappe bezogen auf die beiden Enden des Stents genau in der Mitte befand, was die Lokalisation der Klappe während der späteren Implantation erleichterte. Ausserdem bestand so das

geringste Risiko, die Klappe während des Einnähens zu beschädigen. Das Annähen der Vene erfolgte nicht im Bereich dieser mittleren Rautenreihe.

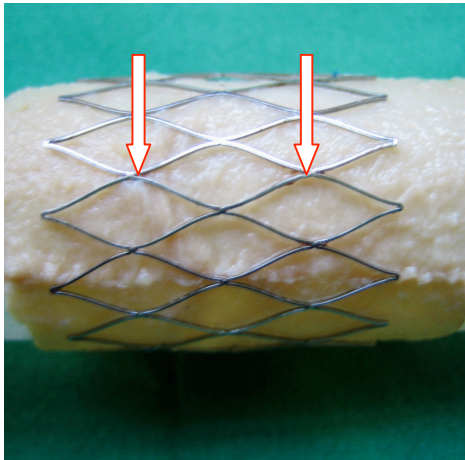


Abb. 5 Nitinol-Stent auf boviner Vene;
Startpunkte des Nähprozesses (Pfeile)

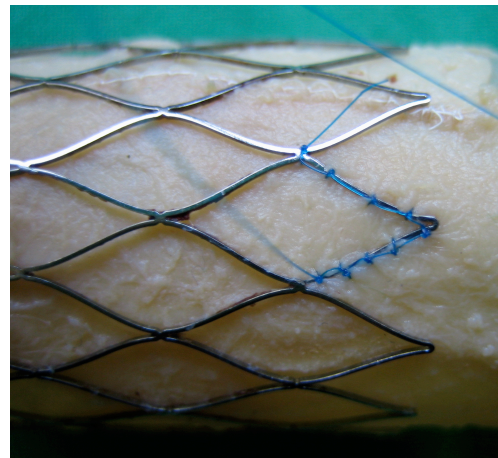


Abb. 6 fortlaufende Nahttechnik

2.2.6 Der Nähvorgang

Das Annähen der Jugularvene an den Stent geschah in fortlaufender Technik. Der Startpunkt des Nähvorgangs war der Berührungspunkt zweier Schenkel einer Raute, die zu jeweils einer Seite hin offen war (Abb. 5). Nach dem Unterstechen der Nitinol-Strebe wurde der Faden auf der anderen Seite zweimal um das rückläufige Fadenende geführt. Auf diese Weise entstand ein Knoten, der auf dem Drahtgeflecht nicht verrutschen konnte (Abb. 6). Am Berührungspunkt der beiden Schenkel einer Raute wurde der Faden aus Gründen der Stabilität und Festigkeit dreimal um das rückläufige Fadenende geführt. Es wurden die obere und die untere Rautenreihe des Stents mit der Vene vernäht, während die mittlere Rautenreihe ausgespart wurde.

Da das Austrocknen der Vene ihr Verletzungsrisiko erhöhte (siehe 2.2.3) und die Bearbeitung erschwerte, wurde sie in regelmäßigen Abständen in die Konservierungslösung eingetaucht. Nach Abschluss des Nähprozesses wurde der nun Klappen tragende Stent von der Einwegspritze entfernt (Abb. 7).

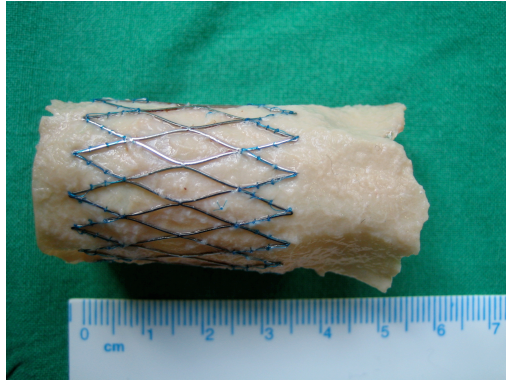


Abb. 7 Klappen tragender Stent mit noch überschüssigem Venenmaterial

Im nächsten Arbeitsschritt wurde das beidseits überstehende Venenmaterial mit der mikrochirurgischen Federschere abgeschnitten (Abb. 8). Die Suffizienz des fertigen Klappen tragenden Stent wurde geprüft, indem der Stent aufgestellt wurde und entgegen der Blutflussrichtung mit NaCl 0,9% befüllt wurde (Abb. 9). Blieb der Flüssigkeitsspiegel für eine gewisse Zeit über den geschlossenen Segeln bestehen, war die Klappe suffizient (Abb. 10). Der Klappen tragende Stent wurde bis zur Implantation in der Konservierungslösung bei 4°C gelagert.

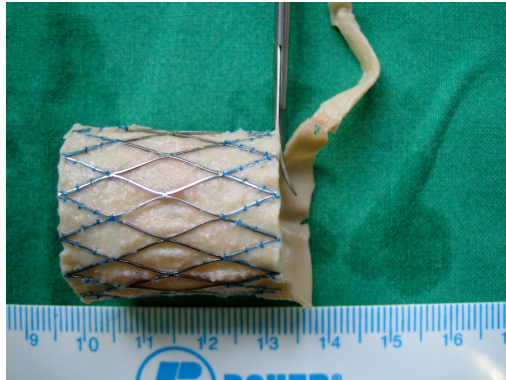


Abb. 8 Abschneiden des überstehenden Venenmaterials



Abb. 9 fertig gestellter Klappen tragender Stent

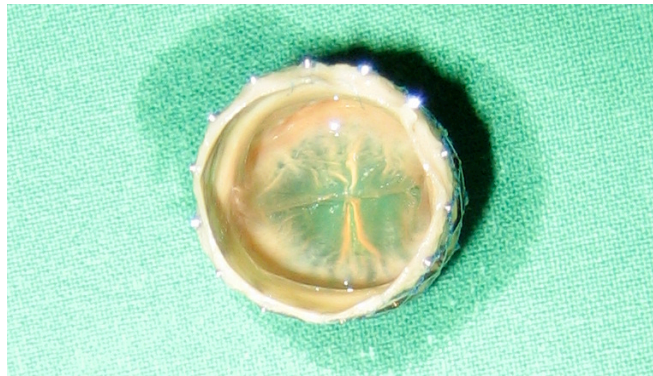


Abb. 10 Klappen tragender Stent
mit suffizienter Klappe

2.3 Die Doppelvenen-Technik

Die bisher beschriebene Technik zur Produktion Klappen tragender Nitinol-Stents konnte nicht garantieren, Klappen mit kontinuierlich identischem Durchmesser hervorzubringen, da der anatomische Durchmesser der bovinen Jugularvene variiert. Aus diesem Grund fand die Doppelvenen-Technik Anwendung. Durch sie konnte der Innendurchmesser des Klappensegmentes auf 24mm erweitert werden.

2.3.1 Benötigte Materialien für die Doppelvenen-Technik

- zwei bovine Jugularvenen
- mikrochirurgische Federschere
- Pinzette
- speziell vorbereitete 20ml Spritze
- Präparationsschere
- Nahtmaterial 7-0 Gore-Tex® (W.L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, Arizona, USA)
- bzw. Polypropylen 7-0 (Johnson & Johnson, Langenfeld)

2.3.2 Durchführung der Doppelvenen-Technik

Zunächst sind die beiden bovinen Jugularvenen wie unter 2.2.3 beschrieben vorbereitend bearbeitet worden. Dann wurden die Gefäße mit Hilfe der Pinzette von außen auf innen gedreht, sodass die Segel der Klappe zum Vorschein kamen (siehe 2.2). Dies war notwendig, da nun jede Vene in Längsrichtung durch die Kommissuren aufgeschnitten wurde und sichergestellt werden musste, die Klappensegel hierbei nicht zu verletzen. Eine der beiden Venen wurde abermals durch die Kommissuren durchtrennt und zwar derart, dass exakt ein Klappensegel enthalten war. Dieses so gewonnene Venensegment bestand also aus einem Stück boviner Jugularvene mit einem Klappensegel (Abb. 11).

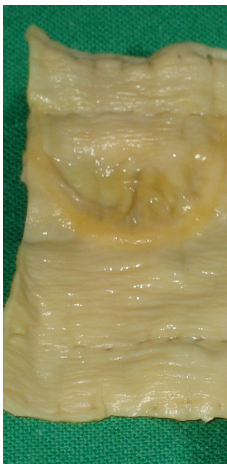


Abb. 11 Venensegment



Abb. 12 Doppelvene

Besaß die Rinderjugularvene eine bicuspide Klappe (siehe 2.2), konnte wahlweise auch ein zwei Klappensegel tragendes Segment gewonnen werden (Abb. 12). Im nächsten Arbeitsschritt wurde dieses dann einseitig an die aufgeschnittene, bovine Jugularvene genäht. Hier war insbesondere darauf zu achten, die Kommissuren der zu verbindenden Venenteile exakt aneinander zu nähen, um Klappeninsuffizienzen zu vermeiden. Abermals wurde das Venenmaterial in regelmäßigen Abständen in die Konservierungslösung eingetaucht, um ein Austrocknen zu vermeiden.



Abb. 13 Doppelvene auf 20ml Spritze

Das jetzt um ein bzw. zwei Klappensegel erweiterte Jugularvenensegment wurde um die 20ml Spritze gewickelt. Deren Durchmesser wurde vorher mit Hilfe von Strukturklebeband, welches um die Spritze geklebt worden war, auf 24mm vergrößert (Kontrolle durch Schieblehre). Jetzt wurde die verbleibende zweite Seite der bovinen Jugularvene mit dem Venensegment vernäht und so die Klappe geschlossen (Abb. 13). Anschließend wurde die fertig gestellte Doppelvene auf der 20ml Spritze wie unter 2.2.6 beschrieben in einen 24mm Nitinol-Stent eingnäht (Abb. 16). Um das Kollabieren der Venenwände nach Implantation in das ovine Modell zu verhindern, wurde das Klappen tragende Jugularvenensegment zusätzlich im Bereich der mittleren Rautenreihe des Nitinol-Stent mit Einzelknopfnähten befestigt. Die Herausforderung bestand darin, hierbei nur die Venenwand, nicht aber die Klappenstrukturen an den Stent zu nähen (Abb. 17).

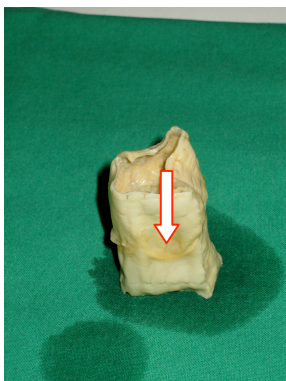


Abb. 14
Doppelvene von innen;
Klappensegel (Pfeil)

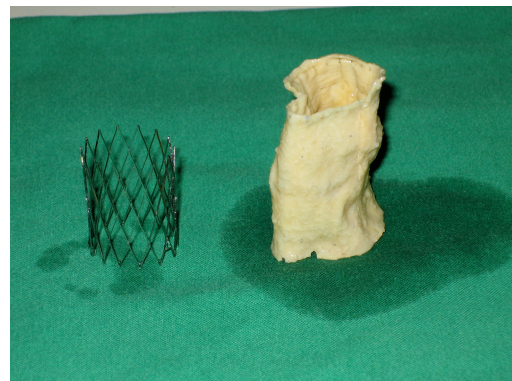


Abb. 15
Doppelvene von außen;
24mm Nitinol-Stent



Abb. 16 Doppelvene;
24mm Nitinol-Stent;
20ml Spritze

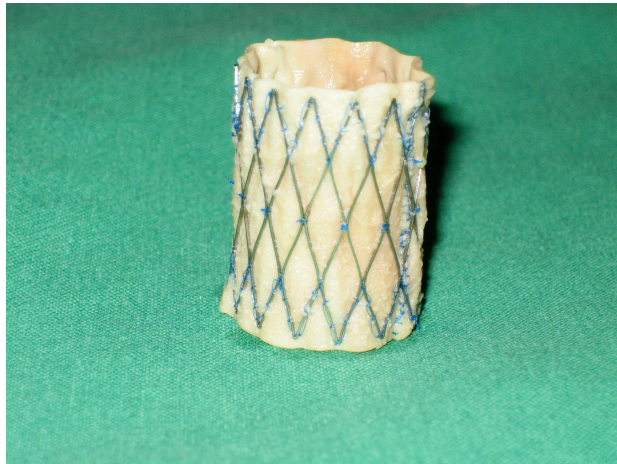


Abb. 17 fertig gestellte Doppelvene
in einem 24mm Stent

2.4 Testen der Jugularvenen im Kreislauf-Strömungsmodell

Die Klappenstents wurden von Herrn cand. med. Philip Haaf in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. rer. nat. M. Steiner vom Institut für experimentelle und angewandte Physik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hinsichtlich ihrer Suffizienz und Strömungseigenschaften getestet. Zu diesem Zweck bediente man sich des physikalischen Kreislauf-Strömungsmodells, welches von der Arbeitsgruppe um Herrn Prof. Dr. G. Pfister und Herrn Dr. rer. nat. M. Steiner entwickelt wurde. Mit diesem Gerät war man in der Lage, die Strömungsverhältnisse des rechten Ventrikels, denen die bovine Vene als Pulmonalklappenimplantat ausgesetzt ist, zu simulieren (siehe Dissertation von Herrn cand. med. Philip Haaf).

2.5 Die Polyurethan-Klappe

Die Firma Mecora GmbH, Aachen stellte in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz-Institut für angewandte Medizintechnik, RWTH Aachen eine trikuspidale Polyurethan-Klappe in Tauchtechnik her. Die Klappe wird in einem unter 2.1.1 beschriebenen selbst-expandierenden Nitinol-Stent befestigt, der 24mm im Durchmesser und 28mm in der Länge misst. (Abb. 18).

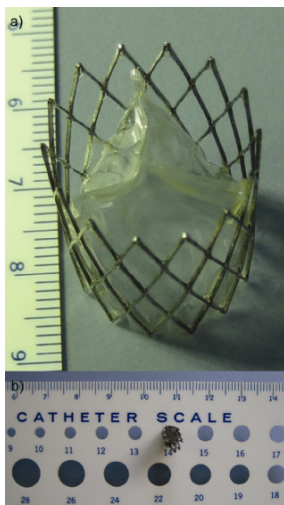


Abb. 18 Nitinol-Stent \varnothing 24mm; Länge 28mm;
Polyurethanklappe; komprimierter Klappenstent
in einer 14-French Messlehre
(Attmann et al. Eur. J Cardiothorac Surg. 2006)

Die transfemorale Implantation eines solchen Klappen tragenden Stent in pulmonaler Position wurde an zwei Schafen evaluiert. Eine angiographische Kontrolle der Pulmonalarterie fand einen Monat nach der Implantation statt.

2.6 Versuchsdurchführung

Die Implantationsversuche, für die ein follow-up von 3 Monaten vorgesehen war, wurden an einer Angiographieanlage (Multistar Top, Siemens, Erlangen) in der Klinik für Diagnostische Radiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. M. Heller) durchgeführt.

2.6.1 Applikationskathetersystem

Um den Klappen tragenden Stent in pulmonaler Position applizieren zu können, wurde ein modifiziertes Kathetersystem der Firma Medtronic, Santa Rosa, CA, USA verwendet, welches zur Implantation aortaler Endoprothesen entwickelt wurde (Abb. 19).

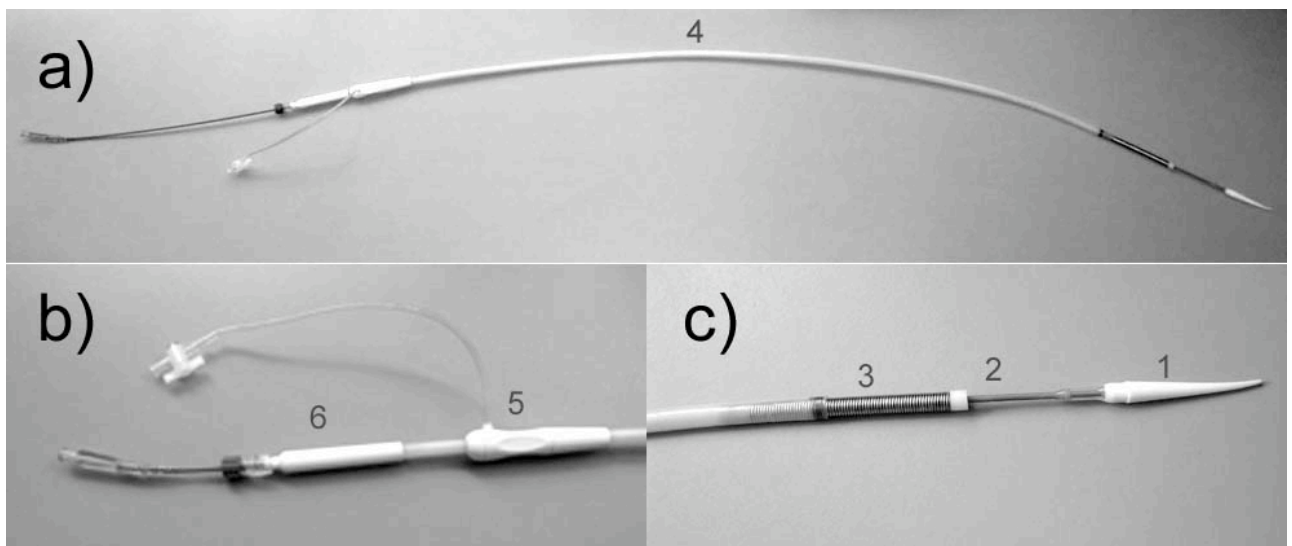


Abb. 19 Medtronic-Talent 22F

a) gesamter Katheter; **b)** proximaler Anteil mit Pusher und Griff; **c)** distaler Anteil;
1 Olive; **2** Raum für Klappenstent; **3** innere Führungshülse mit Spiralfeder; **4** äußere Führungshülse;
5 Griff mit Spülvorrichtung; **6** Pusher

Die Gesamtlänge des Katheters beträgt 156,5cm bei einer nutzbaren Länge von 90cm. Der äußere Durchmesser beträgt 22 French (ca. 7,3mm) und der Innendurchmesser der äußeren Hülle 19,5F (ca. 6,5mm). Die proximale Begrenzung des Raumes, den der Stent auf dem Katheter einnimmt, bildet eine flexible Metallspirale, der sogenannte Pusher.

Die distale Begrenzung bildet eine konisch konfigurierte, 6,5cm lange Olive aus Silikon. Am Handende des Katheters befinden sich zwei Griffe. Der eine ist mit der äußeren Führungshülse verbunden, der andere mit dem in der Führungshülse befindlichen Pusher. Über einen Zulauf proximal der Griffe kann das gesamte System gespült werden.

2.6.2 Prämedikation, Narkose, Beatmung

Zur Prämedikation der Schafe wurden 0,15-0,2mg/kg Körpergewicht (KGW) Midazolam, 5-10 mg/Kg KGW Ketamin und 0,25mg Atropin intramuskulär injiziert.

Zur Einleitung der Narkose erfolgte die Anlage eines peripheren Venenweges in eine Ohrvene. Über diesen wurden 2mg/kg KGW Propofol appliziert. Die anschließende endotracheale Intubation mit einem individuell ausgewählten Tubus der Stärke 6,0 bis 7,5 I.D. erfolgte unter laryngoskopischer Kontrolle. Der Endotrachealtubus wurde mittels Niederdruckcuff geblockt. Es erfolgte das Einführen einer Magensonde. Anschließend wurde das Tier in Rückenlage fixiert, und es wurden sowohl die Inguinalregionen beider Seiten als auch die Thoraxregionen, die zur Ableitung des EKG benötigt wurden, rasiert.

Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mittels kontinuierlicher Propofolinfusion über einen Perfusor mit initial 12-14mg/kg KGW/h, wobei die individuelle Abstimmung der Narkose auf die Situation des Tieres optional war. Die Schafe erhielten alle 20-30 min Ketaminboli von 50mg. Die Punktionsstellen im Bereich der Leiste wurden mit 2%igem Mepivacain lokalanästhesiert.

Es wurde maschinell beatmet mit einem Atemzugvolumen von 10-15 ml/kg KGW und einer Frequenz von 12-15 Atemzügen/min. Die Beatmung wurde den Ergebnissen der intermittierend durchgeführten Kontrolle der arteriellen Blutgase angepasst. Jedes Tier erhielt präoperativ 1,5mg Cefuroxim i.v. zur antibiotischen Prophylaxe. Die Volumensubstitution erfolgte per infusionem mit 20-30ml/kg KGW Ringerlösung. Der arterielle Blutdruck konnte über die gesamte Länge des Versuchs invasiv bestimmt werden.

2.6.3 Vorbereitung der perkutanen Klappenimplantation

Zunächst erfolgten die Desinfektion beider Leisten mit alkoholischem Desinfektionsmittel (Kodan, Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt) und das sterile Abdecken des Tieres. Anschließend wurde dopplerkontrolliert eine 5F-Schleuse in die linke Femoralarterie gelegt, um den Blutdruck bestimmen zu können und Blutgasanalysen durchzuführen.

Dann wurden beide Femoralvenen für die Anlage einer 9F-Schleuse punktiert. Über diese wurden dann ein Angiographiekatheter (Cordis®, Johnson & Johnson, Langenfeld) und ein Messkatheter (Cook®, Aurous®, Bjaeverskov, Dänemark) in die Venen eingeführt. Mit dem Messkatheter wurde die Angiographieanlage kalibriert. Danach wurde der Durchmesser des Pulmonalklappenanus bestimmt. Der C-Bogen wurde in optimale Position gebracht und die Pulmonalklappenebene mit einem Wachsstift auf dem Bildschirm markiert. Über die rechte V. femoralis wurde ein Führungsdraht in die linke Pulmonalarterie vorgeschoben. Nach der Gabe von 200IU/kg KGW Heparin wurde die rechte 9F-Schleuse durch eine 24F-Schleuse ersetzt.

Zeitgleich wurde der Applikationskatheter Talent 22F für die Implantation vorbereitet. Zunächst wurde er mit Silikonspray an besonders reibungsintensiven Stellen präpariert, um die Gleitfähigkeit der einzelnen Katheterbestandteile zueinander zu verbessern. Dann erfolgte das manuelle Beladen des Katheters mit dem Klappenstent. Dieser wurde nach dem Durchmesser des Pulmonalklappenanus ausgewählt. Grundsätzlich wurde der Klappen tragende Stent etwas größer gewählt als der Anulus es vorgab. Auf diese Weise sollte eine Migration des implantierten Stents vermieden werden.

2.6.4 Implantation des Klappenstents

Über den Führungsdraht wurde der mit dem Klappenstent beladene Katheter durch die 24F-Schleuse in die rechte V. femoralis eingeführt und antegrad bis in die Pulmonalarterie unter Durchleuchtungskontrolle vorgeschoben. Durch Kontrastmittelgabe konnte die optimale Positionierung des Stents in der Pulmonalklappenebene verifiziert werden.

Nun folgte der Abwurf des Klappenstents (Abb. 20 und Abb. 21). Nach vollständiger Entfaltung des selbst-expandierenden Stents und kompletter Anlage an die Pulmonalarterienwand wurde der Implantationskatheter vorsichtig zurückgezogen.



Abb. 20 Katheter in Implantationsposition;
 1 zusammengefalteter Stent;
 2 äußere Führungshülse;
 3 Messkatheter

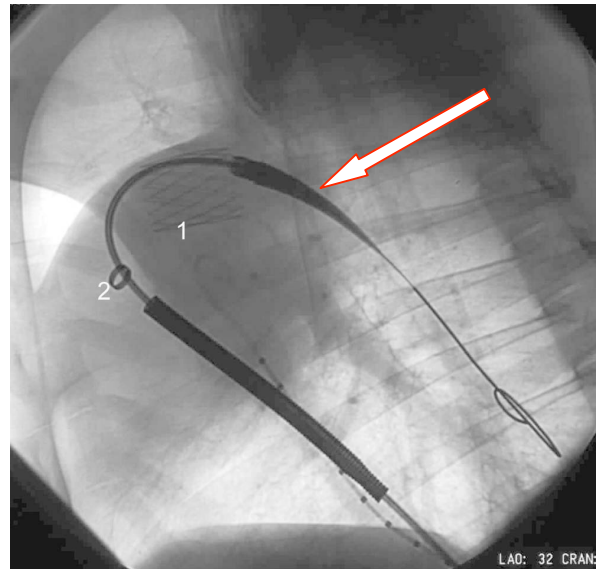


Abb. 21 Stent in Pulmonalklappenebene;
 1 entfalteter Klappenstent;
 2 Ende der äußeren Führungshülse;
 Pfeil: Olive; noch nicht zurückgezogen

Es erfolgte die Kontrolle der Klappenstentposition und der Klappensuffizienz durch Kontrastmittelgabe. Mittels Protamin wurde die Heparinisierung antagonisiert und nach Entfernung der 24F-Schleuse wurde die Leiste für 20min von Hand komprimiert. Abschließend erfolgte der Verschluss der Punktionsstelle mit einer Einzelknopfnah. Unter Fortführung der Narkose und manueller Beatmung wurde die Klappenstentlage mittels Computertomographie abermals überprüft (Sensation 16, Siemens, Erlangen).

2.6.5 Versuchsparameter

Herr cand. med. Florian Alten erhob folgende hämodynamische Parameter während der Implantation des Klappenstents (siehe Dissertation von Herrn cand. med. Florian Alten):

- Transvalvulärer Druckgradient
- Herzfrequenz
- Systolischer Blutdruck
- Diastolischer Blutdruck
- Mittlerer, arterieller Blutdruck

2.6.6 Beobachtungszeitraum

Nach einem geplanten Beobachtungszeitraum von drei Monaten post implantationem wurden die Tiere in tiefer Narkose mittels Gabe eines Bolus einer Kaliumchloridlösung euthanasiert.

2.7 Histologie

2.7.1 Entnahme der Gewebeproben

Es wurde eine histologische Evaluierung repräsentativer Areale des ovinen Herzens und der implantierten bovinen Jugularvene vorgenommen. Dabei handelt es sich insgesamt um neun Versuchstiere, die gegen ein Kontrolltier evaluiert wurden, welchem keine Herzklappe implantiert worden ist. Sieben dieser neun Tiere ist ein Klappenstent aus einem bovinen Jugularvenensegment implantiert worden. Die anderen beiden Tiere erhielten die Polyurethanklappen tragenden Stents. Alle Tiere überlebten den postoperativen Zeitraum von drei Monaten. Jedes Präparat wurde einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H.E.) und einer Masson-Goldner-Färbung unterzogen. Mit Hilfe dieser Färbungen sollte der Frage nach entzündlichen, zellulären Infiltraten und einer möglichen myokardialen Texturstörung im rechten Ventrikel nachgegangen werden. Zusätzlich wurde das Präparat Pulmonalarterie in einer Resorcin-Fuchsin-Goldner-Färbung und in einer Resorcin-Fuchsin-Hämalaun-Färbung dargestellt, um eine mögliche Störung der Mikroarchitektur der

Pulmonalarterienwand zu bewerten. Von folgenden Arealen des ovinen Herzens sind Gewebeproben entnommen worden (Abb. 22).

- rechter Ventrikel
- Pulmonalarterie
- Pulmonalarterie oberhalb des implantierten Stents
- Übergang des rechten Ventrikels zur Pulmonalarterie
- bovine Vene

Die Gewebeproben wurden bis zur Einbettung in Paraffin in vier prozentiger Formalinlösung gelagert. Es erfolgte das Einbetten in Paraffin und das anschließende Schneiden der Paraffinblöcke am Mikrotom (RM 2155, Leica Microsystems, Nussloch GmbH, Nussloch) (Abb. 24 und Abb. 25). Um das Schneiden der Proben in 5µm dünne Schnitte zu erleichtern, wurden die Paraffin-Blöcke auf einer Kühlplatte (Tissue Cool Plate COP 20, Firma medite, Burgdorf) gekühlt (Abb. 23).

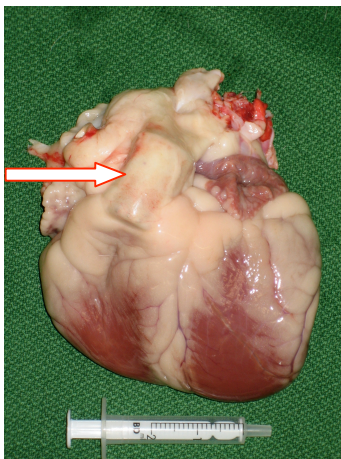


Abb.22 ovines Herz;
Pfeil: Stent in Pulmonalposition



Abb. 23 Gewebeprobe in Paraffin gebettet
auf der Kühlplatte zur Erleichterung
des Schneidevorgangs

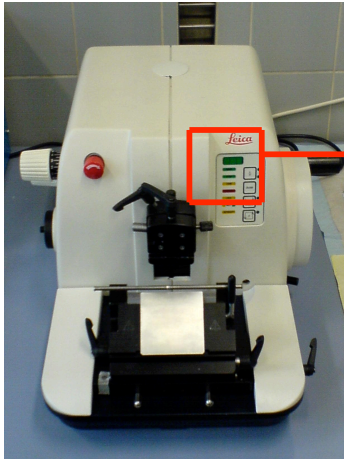


Abb. 24 Mikrotom



Abb. 25 Schnittdicke 5µm

Die am Mikrotom erhaltenen Gewebestücke wurden auf herkömmlichen Objektträgern platziert und für mindestens zwölf Stunden im Wärmeschrank bei 37°C getrocknet. Danach folgten die histologischen Färbungen.

2.7.2 Durchführung der H.E.-Färbungen

Begonnen wurde mit der Entparaffinierung der Gewebeproben durch Xylol (3x10 Minuten). Es folgte die Überführung in die wässrige Phase in einer absteigenden Alkoholreihe (98% ETOH, 96% ETOH, 90% ETOH, 80% ETOH, 70% ETOH, aqua dest. – jeweils für fünf Minuten). Anschließend wurde mit Hämalaun und Eosin standardmäßig gefärbt. Dem Dehydrieren in einer aufsteigenden Alkoholreihe (70% ETOH, 80% ETOH, 90% ETOH – jeweils für fünf Sekunden, 100% ETOH für 10 Minuten, Xylol für 5-10 Minuten) schloss sich das Deckeln und Versiegeln der Präparate an.

2.7.3 Durchführung der Masson-Goldner-Färbungen

Auch hier stand die Entparaffinierung der Gewebeproben durch Xylol (3x10 Minuten) am Anfang des Färbeprozesses. Die Hydrierung erfolgte ebenso in einer absteigenden Alkoholreihe (siehe 2.7.2). Die Färbung erfolgte standardmäßig mit frisch angesetztem Eisenhämatoxylin, Azoploxin, Phosphorwolframsäure-G-Gemisch und Lichtgrün. Zur Differenzierung wurden die Präparate zwischen den einzelnen Färbeschritten jeweils kurz in Essigsäure 1% geschwenkt. Das Entwässern erfolgte durch kurzes Eintauchen in 70% ETOH und 96% ETOH. Nach Einlegen in Xylol für drei Minuten wurden die Präparate wiederum gedeckelt und versiegelt.

2.7.4 Durchführung der Resorcin-Fuchsin-Färbungen

Die Präparate der Pulmonalarterie wurden in Zusammenarbeit mit Mitarbeitern des anatomischen Instituts an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Lüllmann-Rauch und Herrn Prof. Dr. Dr. Schünke nach herkömmlichem Färbeprotokoll jeweils in einer Resorcin-Fuchsin-Goldner-Färbung und in einer Resorcin-Fuchsin-Hämalaun-Färbung gefärbt.

3. Ergebnisse

3.1 Übersicht über die Versuchstiere

Die Durchführung der Langzeitversuche dieser Studie begann mit dem Tier Nummer acht nach einer Reihe von Kurzzeitversuchen an sieben Tieren zur Etablierung der Operationstechnik. Die Implantation Klappen tragender Stents wurde an insgesamt 19 Tieren vorgenommen. 16 Tiere erhielten einen unter 2.2.6 beschriebenen Klappenstent. Einem Tier wurde ein Stent implantiert, welcher die unter 2.3.2 beschriebene Doppelvene trug. Zwei Tieren wurde ein Stent mit Polyurethanklappe implantiert (PU I, PU II; siehe 2.5). Die Tabellen eins und zwei vermitteln einen Überblick über Todeszeitpunkt und -art der verschiedenen Versuchstiere, wobei das Tier Nummer 17 aus der Tabelle eins jenes ist, welches den Klappenstent mit Doppelvene erhielt.

Schaf-Nr.	Todeszeitpunkt	Todesursache
8	postoperativ	Lungenarterienembolie
9	3 Monate	Euthanasie
10	3 Monate	Euthanasie
11	postoperativ	unbekannt
12	3 Monate	Euthanasie
13	intraoperativ	Kammerflimmern
14	3 Monate	Euthanasie
15	3 Monate	Euthanasie
16	postoperativ	Leistenhämatom
17	2 Monate	unbekannt
18	3 Monate	Euthanasie
19	intraoperativ	Kreislaufinsuffizienz
20	intraoperativ	Lungenarterienembolie
21	1 Woche	unbekannt
22	postoperativ	Hohlvenenperforation
23	3 Monate	Euthanasie
24	3 Monate	Euthanasie

Tab. 1 Versuchsgruppe 1, bovine Jugularvene inkl. Doppelvene

Schaf-Nr.	Todeszeitpunkt	Todesursache
PU2	3 Monate	Euthanasie
PU1	3 Monate	Euthanasie

Tab. 2 Versuchsgruppe 2, Polyurethanklappe

3.1.1 Versuchstierspezifische Parameter

Tabelle drei stellt tierspezifische Parameter dar, wie den Durchmesser des Pulmonalklappenannulus (siehe 2.6.3), das Gewicht, Stentdurchmesser und das Implantationsergebnis.

Schaf-Nr:	Durchmesser Pulmonalklappenannulus (mm)	Gewicht (kg)	Durchmesser Stent (mm)	Implantationsergebnis
8	18,5	22,5	22,0	Stent gut positioniert
9	20,3	31,0	24,0	Stent migriert auf Pulmonalarterienbifurkation
10	20,5	29,0	24,0	Stent gut positioniert
11	20,0	22,5	22,0	Stent migriert auf Pulmonalarterienbifurkation
12	21,6	31,0	24,0	Stent gut positioniert
13	21,5	28,0	22,0	Exitus vor Implantation
14	19,0	27,0	24,0	Stent migriert auf Pulmonalarterienbifurkation
15	19,7	29,0	24,0	Stent gut positioniert
16	22,8	28,0	24,0	Stent gut positioniert
17	21,9	35,0	24,0	Stent gut positioniert
18	18,0	36,0	24,0	Stent gut positioniert
19	21,7	29,0	24,0	Stent gut positioniert
20	18,0	29,0	22,0	Stent gut positioniert
21	19,5	29,0	24,0	Stent gut positioniert
22	21,5	28,0	24,0	Stent gut positioniert
23	24,0	27,0	24,0	Stent gut positioniert
24	21,8	43,0	24,0	Stent gut positioniert
PU1	22,0	35,0	24,0	Stent gut positioniert
PU2	20,4	38,0	24,0	Stent gut positioniert
Mittelwert	20,6	30,3	23,5	

Tab. 3 tierspezifische Parameter

3.2 Die Klappenstents

Für die vorliegende Studie wurden insgesamt 31 Klappen tragende Stents angefertigt. 16 davon aus einem bovinen Jugularvenensegment (siehe 2.2.6), von denen 4 Stents einen Durchmesser von 22mm aufwiesen und zwölf einen Durchmesser von 24mm. 13 Klappenstents wurden in der Doppelvenentechnik hergestellt (siehe 2.3.2), von denen vier Klappenstents einen Durchmesser von 22mm aufwiesen und neun Klappenstents einen Durchmesser von 24mm. Die Polyurethanklappenstents (siehe 2.5) hatten einen Durchmesser von jeweils 24mm.

3.2.1 *In vitro*-Ergebnisse des Suffizienztests mit 0,9% NaCl

Alle Klappenstents wurden prae implantationem einem Suffizienztest unterzogen (siehe 2.2.6). Die Klappe galt als suffizient, wenn die entgegen der Blutflussrichtung applizierte Kochsalzlösung eine Flüssigkeitssäule auf der Klappe bilden konnte. Für die nicht in der Doppelvenentechnik hergestellten Klappen konnte dies in allen 16 Fällen erreicht werden (Abb. 26). Für die in der Doppelvenentechnik produzierten Klappenstents konnte diese Suffizienz nicht gezeigt werden (Abb. 27), da sich in nur einem Fall eine Flüssigkeitssäule ausbildete. Somit gelangte auch nur dieser eine Klappenstent aus dieser Gruppe zur Implantation. Die Polyurethanklappen erwiesen sich als suffizient.



Abb. 26 Klappen tragender Stent mit suffizienter Klappe aus einem bovinen Jugularvenensegment



Abb. 27 insuffizienter Klappen tragender Stent in der Doppelvenentechnik

3.2.2 *In vivo*-Ergebnisse der Klappenstents im ovinen Modell

Von den insgesamt 16 perkutan transluminal implantierten Klappenstents, die das Klappensegment einer bovinen Jugularvene trugen, konnten zwölf in angestrebter, orthotoper Position im ovinen Modell platziert werden.

Sechs dieser Tiere wurden drei Monate nach der Implantation dem Studiendesign entsprechend euthanasiert. In regelmäßig durchgeführten, klinischen Kontrollen zeigten diese Tiere keine Zeichen einer kardiovaskulären Insuffizienz oder andere Beeinträchtigungen und fraßen gut. Weitere sechs Tiere überlebten den Beobachtungszeitraum nicht aufgrund von Lungenarterienembolie (n=2), implantationsbedingter Verletzung der unteren Hohlvene (n=2), intraoperativ nicht mehr zu kompensierender Kreislaufinsuffizienz (n=1). Ein Tier verstarb eine Woche post implantationem an nicht bekannter Ursache (n=1).

Die restlichen vier Klappenstents dieser Gruppe konnten nicht langfristig in gewünschter Lokalisation platziert werden. Drei dieser Stents dislozierten unmittelbar nach dem Abwurf im Bereich des nativen Pulmonalklappenannulus auf die Pulmonalarterienbifurkation. Allerdings verstarb von diesen drei Tieren nur eines (Nr. 11). Die anderen beiden (Nr. 9, Nr. 14) überlebten die drei Monate. Bei einem Tier (Nr. 13) war die Implantation des Klappen tragenden Stents nicht möglich, da es bereits vorher an nicht beherrschbaren Herzrhythmusstörungen im Sinne von Kammerflimmern ausgelöst durch katheterinduzierte Irritationen verstarb.

Der in Doppelvenentechnik hergestellte Klappenstent konnte ebenfalls orthotop in Pulmonalposition appliziert werden. Das Tier verstarb nach zwei Monaten an unbekannter Ursache.

Die beiden Polyurethanklappen tragenden Stents konnten in der gewünschten Position implantiert werden und die Tiere wurden nach drei Monaten euthanasiert. Allerdings zeigte sich bei der anschließenden Exploration des nativen Schafthorax und des implantierten Stents, dass der Nitinol-Stent zwar noch in Pulmonalposition verblieben war, das Polyurethanmaterial aber in einen Ast der Pulmonalarterie embolisiert war. Dies war bei beiden Tieren der Fall. In der einen Monat nach Implantation durchgeführten ambulanten, angiographischen Kontrolle der zwei Polyurethanklappen in situ zeigten sich keine Insuffizienzen und ein regelrechter Sitz des Stents (Abb. 28,29).



Abb. 28,29 orthotop in Pulmonalposition applizierter, suffizienter Polyurethanklappenstent; postoperative Kontrolle nach einem Monat

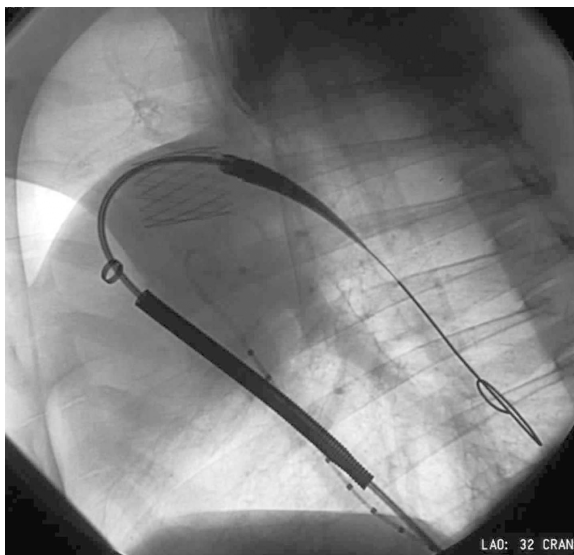


Abb. 30 orthotop platzierter Klappenstent mit boviner Vene vor Zurückziehen des Katheters



Abb. 31 Herz makroskopisch; aufgeschnittener rechter Ventrikel; Klappenstent in Pulmonalposition (Attmann et al. Ann.Torac Surg. 2006)

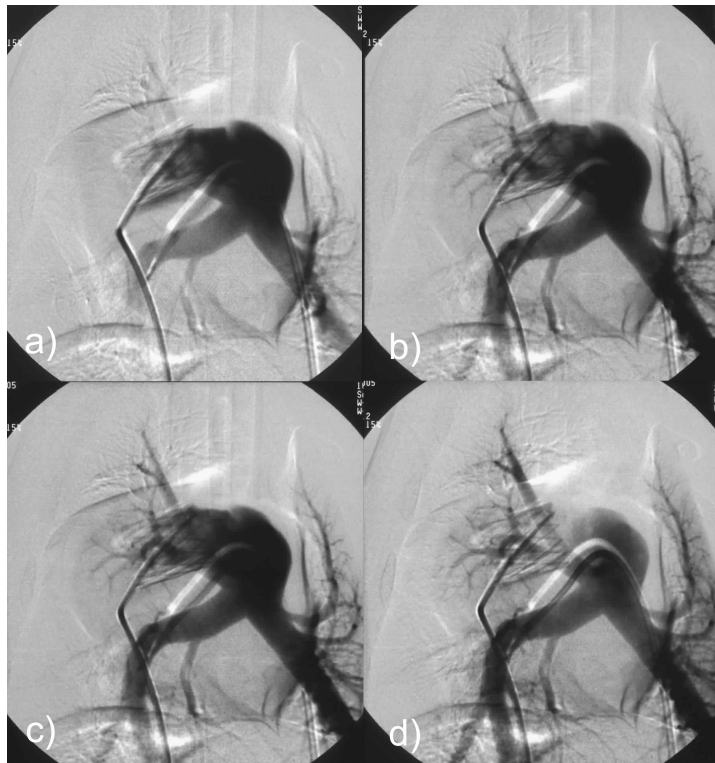


Abb. 32: repräsentative Angiographie nach drei Monaten;
kompetenter Klappen tragender Stent in Pulmonalposition;
chronologische Sequenz von a) nach d)
(Attmann et al. Ann. Thorac Surg. 2006)

3.3 Histologie

3.3.1 Ergebnisse der H.E.-Färbungen und der Masson-Goldner-Färbungen

Die Auswertung der histologischen Präparate in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Lüllmann-Rauch und Herrn Prof. Dr. Dr. Schünke vom anatomischen Institut an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel zeigte, dass sich in keinem Präparat des rechten Ventrikels und des Übergangs rechter Ventrikel - Pulmonalarterie Entzündungszellen nachweisen liessen. Auch andere Anhalte für eine Entzündung im Sinne eines Ödems o. ä. waren nicht zu detektieren. Des Weiteren konnte eine rechtsventrikuläre, myokardiale Texturstörung nicht festgestellt werden. Hier zeigten die Myofibrillen in allen Präparaten des rechten Ventrikels eine regelrechte Konfiguration (Abb. 33,34,35,36). Dies galt sowohl für die Tiere, denen ein bovines Jugularvenensegment implantiert wurde, als auch für die beiden Tiere, welche die Polyurethanklappe erhielten.

Ebenso wies das Präparat der implantierten bovinen Jugularvene keinerlei Entzündungszeichen oder Destruktionen auf. Der histologische Aufbau der Venenwand mit im Vergleich zu Arterien weniger glatten Muskelzellen und mehr elastischen und kollagenen Fasern blieb erhalten (Abb. 37,38,39).

Im Präparat Pulmonalarterie liess sich bereits in der Masson-Goldner-Färbung der den großen Arterien vom elastischen Typ eigene lamelläre Schichtaufbau der Arterienwand aus elastischen Fasern, glatter Muskulatur und Kollagen erkennen. Dieser Befund wurde in den sich anschließenden Resorcin-Fuchsin-Färbungen bestätigt. Auch hier liess sich kein Anzeichen für Entzündungsreaktionen feststellen (Abb. 40). Und auch dies galt wiederum sowohl für die Arterien der Tiere mit implantierter Jugularvene als auch für die mit Polyurethanklappe.

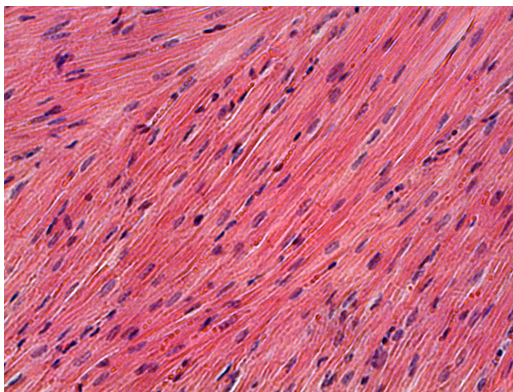


Abb. 33 rechter Ventrikel; Vergr.: 50fach;
Färbung: H.E.; Tier mit boviner
Jugularvene

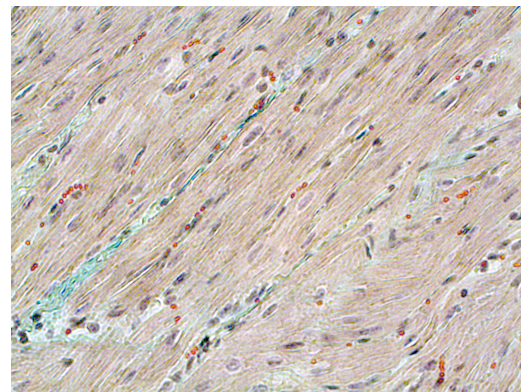


Abb. 34 rechter Ventrikel; Vergr.: 50fach;
Färbung: Masson-Goldner;
Tier mit boviner Jugularvene

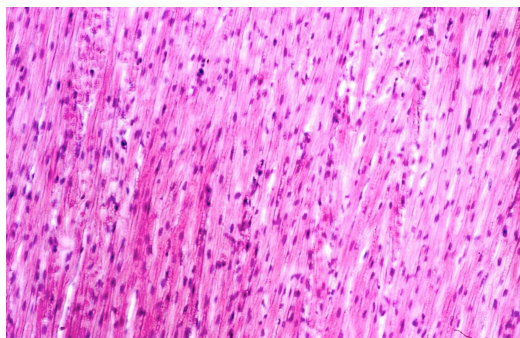


Abb. 35 rechter Ventrikel; Vergr.: 50fach;
Färbung: H.E.;
Tier mit Polyurethanklappe

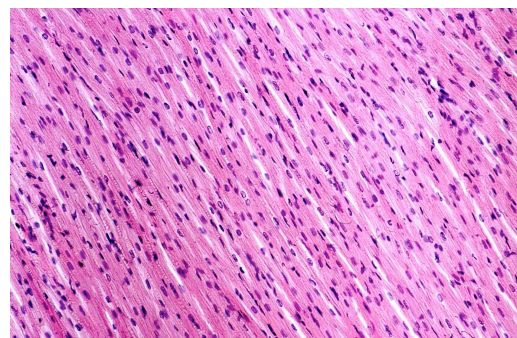


Abb. 36 rechter Ventrikel; Kontrolltier;
Vergr.: 50fach; Färbung: H.E.;

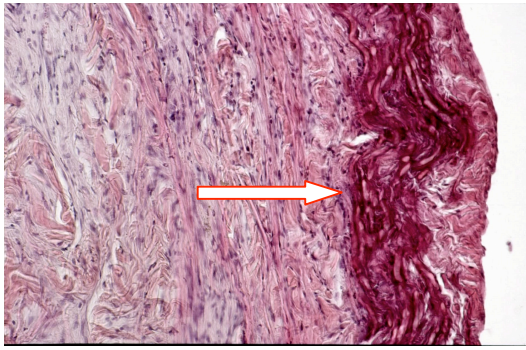


Abb. 37 implantierte bovine Vene;
Färbung: H.E.; Vergr.: 50fach;
Pfeil: Glatte Muskulatur

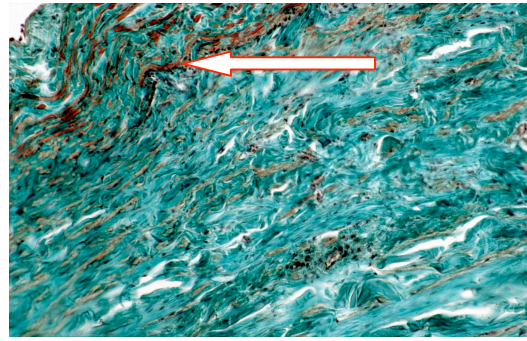


Abb. 38 implantierte bovine Vene;
Färbung: Masson-Goldner;
Vergr.: 50fach;
Pfeil: Glatte Muskulatur

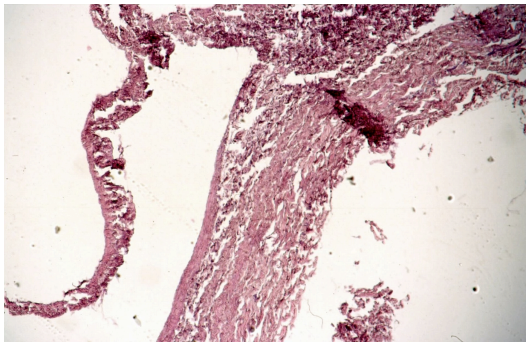


Abb. 39 implantierte bovine Vene mit
Klappensegel;
Färbung: H.E.; Vergr.: 12,5fach

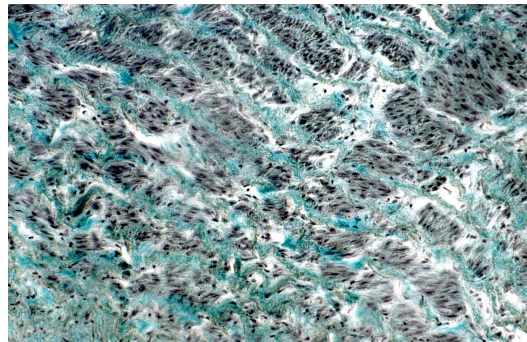


Abb. 40 Pulmonalarterie; Vergr.: 50fach;
Färbung: Masson-Goldner;
Tier mit boviner Jugularvene;
Beachte: Lamelläre Schichtung der
Arterienwand

3.3.2 Ergebnisse der Resorcin-Fuchsin-Färbungen

Die Resorcin-Fuchsin-Färbungen des Präparates Pulmonalarterie wurden durchgeführt, um spezifisch die Bestandteile der am Aufbau der Arterienwand beteiligten Strukturen darzustellen. Eine Arterie vom elastischen Typ, wie es die Arteria pulmonalis ist, besteht aus im Querschnitt konzentrisch angeordneten Lamellen glatter Muskulatur, elastischer Fasern und Kollagen. Die Anfärbungen mit Hämalan und nach Goldner zeigten keine Störung dieser Mikroarchitektur. Ebenso liess sich kein Nachweis zellulärer, entzündlicher Infiltrate oder anderer Entzündungszeichen erbringen (Abb. 41,42,43).

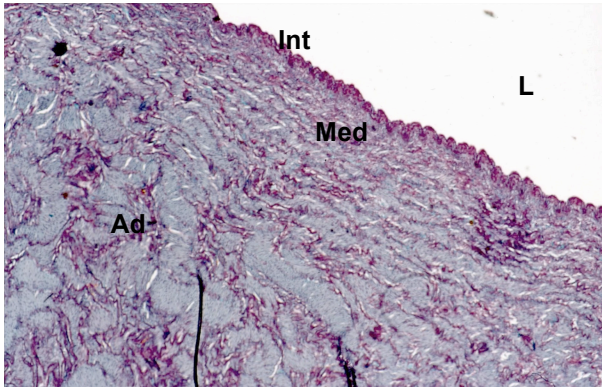


Abb. 41 Pulmonalarterie im Querschnitt;
Färbung: Resorcin-Fuchsin-Goldner;
Vergr.: 12,5fach; **L**, Pulmonalarterienlumen;
Int, Intima; **Med**, Media; **Ad**, Adventitia

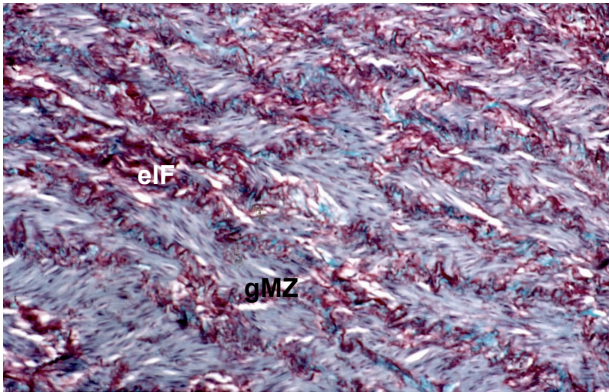


Abb. 42 Pulmonalarterie im Querschnitt;
Färbung: Resorcin-Fuchsin-Goldner;
Vergr.: 50fach; **eIF**, elastische Fasern;
gMZ, glatte Muskelzellen

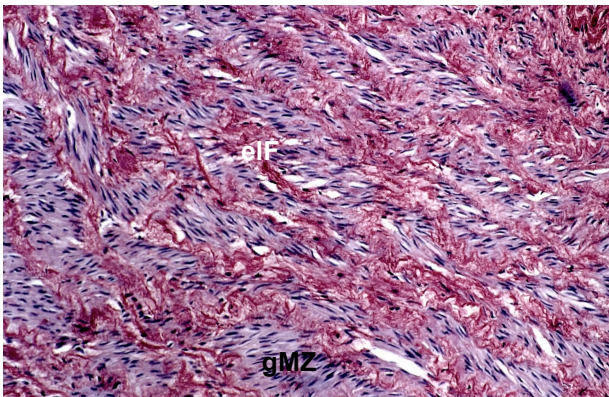


Abb. 43 Pulmonalarterie im Querschnitt;
Färbung: Resorcin-Fuchsin-Hämalaun;
Vergr.: 50fach; **eIF**, elastische Fasern;
gMZ, glatte Muskelzellen

4. Diskussion

Die vorliegende Dissertationsschrift aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. J. Cremer) evaluiert den perkutanen transluminalen Pulmonalklappenersatz mit selbst-expandierenden Nitinol-Stents im ovinen Modell in einer Langzeitstudie.

4.1. Klappenstents aus einem bovinen Jugularvenensegment

Bei der in 2.2 beschriebenen Herstellung eines Klappenstents aus einem Klappen tragenden Segment einer bovinen Jugularvene erwies sich die primäre Begutachtung der Vene hinsichtlich Unversehrtheit und Suffizienz bereits als essentiell. Des weiteren zeigte sich, dass die Reduktion der Wanddicke der Vene (trimmen) außerordentlich vorsichtig zu erfolgen hatte, um speziell die Venenwand im Bereich der Klappensegel nicht zu zerstören und damit Insuffizienzen zu induzieren. Diese Reduktion der Venenwanddicke war nötig, um den Implantationskatheter mit möglichst wenig Material beladen zu können. Gefordert war also der Kompromiss aus maximal dünner Venenwand und einer Wandstärke, die sich noch gut in den selbst-expandierenden Stent einnähen liess. Geling diese Präparation und konnte das Klappensegment erfolgreich und unversehrt in den selbst-expandierenden Nitinol-Stent integriert werden, konnte gute Suffizienz in allen so gefertigten Klappenstents erzielt werden. Der Vorteil dieser Technik liegt darin begründet, dass davon ausgegangen werden muss, dass die native, bovine Vene in situ bereits suffizient war und so auch nach Integration in den Stent keine Insuffizienz aufwies. Denn der Durchmesser des Venenlumens ist dabei nicht verändert worden.

4.1.1 Klappenstents mittels Integration zweier boviner Jugularvenensegmente – die Doppelvenentechnik

Im Gegensatz zur Herstellung eines Klappenstents aus einem bovinen Jugularvenensegment ist ein so gefertigter Stent nicht geeignet. Die unter 3.2.1 dargestellten Ergebnisse verdeutlichen, dass der vollständige Klappensegelschluss mehrheitlich nicht zu erreichen war. Nur in einem von 13 gefertigten Klappenstents konnte in der *in-vitro*-Testung Suffizienz erzielt werden. Die Begründung hierfür liegt in der Vergrößerung des Durchmessers des Gefäßlumens, welche zur Insuffizienz führt. Für die Suffizienz der Klappe ist es außerdem wichtig, beide Jugularvenensegmente im Bereich der Kommissuren exakt aneinander zu nähen. Und zwar so, dass sich die Klappensegelränder auf einem gemeinsamen Niveau befinden. Aufgrund der unterschiedlichen Größe der Klappensegel, bedingt durch die unterschiedliche Größe der beiden nativen Venen selbst, war diese Koaptation der Segel nicht mehr gewährleistet. Letztendlich zeigte sich, dass der Forderung nach Reduktion des Klappenmaterials bei gleichzeitig kompetenter und im Durchmesser vergrößerter Klappe durch Kombination zweier Jugularvenensegmente trotz Trimmens der Venen nicht nachgekommen werden konnte. Das Tier, welchem dieser Klappenstent implantiert wurde, starb vor dem angestrebten Ende des Beobachtungszeitraums. Ob der Tod auf eine sich später entwickelte Klappeninsuffizienz zurückzuführen ist (bei *in vitro* kompetenter Klappe), kann nicht abschließend beurteilt werden. Auf die Notwendigkeit großlumiger Klappenprothesen wurde bereits in Berichten anderer Arbeitsgruppen hingewiesen [46]. Der transluminale Pulmonalklappenersatz wird limitiert durch die Größe des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT). Je größer der Durchmesser des RVOT ist, desto schwieriger ist die Implantation einer Klappenprothese in Pulmonalposition. Besonders Patienten mit Fallot'scher Tetralogie müssen sich mehrfachen operativen Korrekturen dieser kardialen Fehlbildung unterziehen. Die Versorgung mit einem transanulären Patch führt dabei meist zur Vergrößerung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes. Bonhoeffer et al. berichten über die Reduktion des RVOT-Durchmessers mit Hilfe von zwei Nitinol-Ringen, welche zirkulär im Bereich der proximalen Pulmonalarterie offen chirurgisch im Schafmodell appliziert wurden. Beim anschließenden endovaskulären Pulmonalklappenersatz konnten auf diese Weise gute Ergebnisse erzielt werden [47].

4.1.2 Polyurethanklappenstents

Über die Beantwortung der Frage nach dem geeigneten Material für den perkutanen Herzklappenersatz bestehen in der Literatur differierende Ansichten. Neben der in dieser Studie verwendeten bovinen Jugularvene [44,46,47,48] nutzen andere Arbeitsgruppen porcine Pulmonalklappen oder Klappen aus equinem Perikard [35,40,49,50]. Ein weiterer Ansatz besteht in der Verwendung von biomechanischen Kunststoffklappen, beispielsweise aus Polyurethan. Diese Kunststoffklappen sollen die Vorteile von rein biologischen und mechanischen Klappen vereinen: Verzicht auf lebenslange Antikoagulation sowie hohe Lebensdauer bei guter Funktionalität. In bereits durchgeführten Studien konnte gezeigt werden, dass sich Polyurethane in Fragen der Biokompatibilität, Thrombembolieeigung und Degeneration besser eignen als andere Kunststoffe wie Silikon, Polytetrafluorethylen (PTFE), oder Kollagen [51,52,53,54].

Daebritz et al. veröffentlichten im Jahre 2003 Ergebnisse einer Studie zur Evaluierung bikuspidaler Polyurethanklappen in Mitralposition [55]. Es wurden sieben Kunststoffklappen gegen zwei unterschiedliche, biologische Klappen evaluiert, die alle auf herkömmlich chirurgischem Wege unter Verwendung von Herzlungenmaschine und Kardioplegie in Versuchstiere (Kälber) implantiert wurden. Nach 20 Wochen waren die sieben Tiere, welche die Polyurethanklappe erhielten, am Leben, während fünf der sieben Tiere mit biologischer Klappe nach neun Wochen starben. Die Polyurethanklappen zeigten dezente Verdickungen ihrer Segel sowie leichte Kalzifikationen aber strukturelle Unversehrtheit. Ein Jahr später wurde von derselben Arbeitsgruppe eine ähnliche Versuchsreihe durchgeführt, nur diesmal mit einer trikuspidalen Polyurethanklappe für die Aortenposition. Wiederum wurden sieben Tiere mit Kunststoffklappe gegen nun zwei Tiere mit biologischer Klappe evaluiert (ebenfalls Kälber). Nach 20 Wochen waren fünf der sieben Tiere, die die Polyurethanklappe erhielten noch am Leben. Die beiden Tiere mit biologischer Klappe starben nach zwei und fünf Wochen [56]. Auch hier wiesen die Polyurethanklappensegel eine milde Verdickung, moderate Kalzifikationen und strukturelle Integrität des Kunststoffes auf. Dies demonstriert die Einsatzfähigkeit von Polyurethanklappen im Tiermodell in der Mitral- und Aortenposition.

Auch unsere Arbeitsgruppe testete die Implantation zweier, zusammen mit dem Helmholtz Institut der RWTH Aachen entwickelter Polyurethanklappenstents im ovinen Modell (Abb. 18). Obwohl es sich hierbei nur um zwei Experimente im Sinne einer Pilotstudie handelt, die sicherlich nicht in Konkurrenz zur Implantation boviner Jugularvenensegmente in dieser Versuchsreihe betrachtet werden können, liefern sie dennoch wichtige Erkenntnisse.

Die Implantation erfolgte aus technischen Gründen mit einem 22 French Katheter, obwohl dies auch mit einem 14 French Katheter möglich gewesen wäre. Trotz der geringen Anzahl an Versuchen stellen sich folgende Ergebnisse dar. Das Beladen des Applikationssystems erwies sich als einfacher, da das Polyurethan mit ca. 100µm sehr viel dünner ist als biologisches Venenmaterial. Das Zurückziehen des Katheters durch den geöffneten Polyurethanklappenstent nach Implantation in Pulmonalposition gestaltete sich ebenfalls einfacher als bei den Klappenstents aus boviner Jugularvene. Bei diesen bestand oftmals die Gefahr, den bereits platzierten Klappenstent beim Entfernen des Katheters in den rechten Ventrikel zu dislozieren. Überarbeitet werden muss allerdings die Haftung des Polyurethanmaterials am Stent, um eine Migration des Kunststoffes zu verhindern. Unter Umständen könnte dabei eine Veränderung des Polyurethanmaterials oder eine Vergrößerung der Anhaftungsfläche auf Seiten des Stents zu einer Größenzunahme des Applikationssystems führen.

Das bedeutendste Ergebnis betrifft allerdings die Kathetergröße. Eine der Hauptlimitationen des transluminalen perkutanen Klappenersatzes ist die Größe des Implantationskatheters, welche durch das Volumen des gefalteten Klappenstents determiniert wird. Geringe Durchmesser des Applikationssystems können die Inzidenz von katheterbedingten, perioperativen Herzrhythmusstörungen reduzieren. Auch würde die Häufigkeit implantationsbedingter Verletzungen vasaler oder kardialer Strukturen gemindert. Dies gewinnt umso mehr an Bedeutung als dass Kinder die zukünftigen Patienten sein werden, die von dieser Art der Klappenimplantation besonders profitieren sollen. Für die Iliakalgefäße dieser Patienten wäre der bisher mögliche, kleinste zu verwendende Durchmesser des Implantationskatheters mit 18 French zu groß. Die beiden von uns durchgeführten Versuche zeigen die Anwendbarkeit eines 14 French Kathetersystems. Gute Resultate in dieser Hinsicht gelangen im Jahre 2005 der Arbeitsgruppe um Ruiz. Hier war man in der Lage, einen Pulmonalklappenersatz aus porciner, intestinaler

Submukosa mit einem 8 French Katheter als heterotopen Allograft in zwölf Tiere am Schweinmodell zu implantieren [57].

4.2 Histologie

4.2.1 H.E.-Färbungen und Masson-Goldner-Färbungen

Eine ideale künstliche Herzklappe sollte der originären Herzklappe in Struktur und Funktion möglichst nahe kommen und darüber hinaus eine hohe Biokompatibilität besitzen. Letzteres gilt umso mehr, wenn es sich um eine Bioprothese handelt, also eine Klappenprothese aus organischem Material wie in unserer Versuchsreihe. Eine hohe Biokompatibilität wiederum wird gewährleistet durch Reduktion der Immunantwort im Sinne einer Entzündungsreaktion seitens des Empfängers der Klappe. Entzündliche, zelluläre Infiltrationen führen zur Ausbildung eines Granulationsgewebes (Pannus) und zur Kalzifikation. Beides wird die Funktion der Klappe entscheidend beeinträchtigen [58,59,60].

Infiltrationen inflammatorischer Zellen in das implantierte Klappenmaterial bzw. in das Gewebe des Klappenempfängers (Ventrikel, Pulmonalarterie) konnten in der vorliegenden Studie nicht festgestellt werden. Ebenso fanden sich keine Anzeichen für Pannusbildung. Diese kann Tage bis Jahre nach Implantation auftreten, sodass der gewählte Beobachtungszeitraum zumindest für die akut bis subakut auftretenden Reaktionen aussagekräftig ist. Abzugrenzen von der Pannusbildung, die auf einer Entzündungsreaktion beruht, sind thrombotische Ablagerungen auf der implantierten Klappe. Diese führen ebenfalls zur Fehlfunktion und können noch frühzeitiger auftreten als das Granulationsgewebe. Auch solch thrombotisches Material liess sich in den gefärbten Gewebeproben nicht nachweisen. Andere Arbeitsgruppen berichten über die Implantation Klappen tragender, porciner Aortenwurzeln in die descendierende Aorta im ovinen Modell. Sechs Wochen nach der Implantation zeigten sich im Prothesenmaterial Fremdkörperriesenzellen und Makrophagen. Im aortalen Gewebe des Schafmodells konnte die Gruppe folliculäre lymphozytäre Infiltrate nachweisen. Unter Umständen ist dies auf die Implantation in das arterielle Hochdrucksystem zurückzuführen [61,62].

Eine andere Arbeitsgruppe um Thiene et al. berichtet hingegen ähnlich wie unsere Gruppe über das Ausbleiben jeglicher Entzündungsparameter nach der Implantation von Klappenprothesen aus bovinem Perikard in das Schafmodell [63].

Reoperationen aufgrund valvulärer Dysfunktionen sind im klinischen Alltag leider noch nicht vermeidbar. Diese Dysfunktionen sind, wie in Studien gezeigt werden konnte, zurückzuführen auf Kalzifikationen des Klappenmaterials, Einwanderung von Entzündungszellen in die Klappenoberfläche, Infiltrationen monozytärer Zellen (Makrophagen) und Ablagerungen thrombozytärer Infiltrate [64,65,66]. Auch interstitielle Lipideinlagerungen in das organische Klappenmaterial werden für die Dysfunktion verantwortlich gemacht [67].

4.2.2 Resorcin-Fuchsin-Färbungen

Die Resorcin-Fuchsin-Färbungen mit Hämalaun und nach Goldner färben speziell die am Aufbau der Pulmonalarterienwand beteiligten Strukturen. Dies sind im Wesentlichen glatte Muskelzellen, Kollagenfibrillen und elastische Fasern. Der Aufbau dieser Strukturen ist im Querschnitt konzentrisch lamellär. Dies und die im Vergleich zu Arterien vom muskulären Typ spärlicheren Muskelzellen, sowie die elastischen Fasern, tragen zur hämodynamisch wichtigen Windkesselfunktion dieser herznahen Gefäße bei. Die strukturelle Intaktheit ist demnach essentiell.

Die Tatsache, dass die Mikroarchitektur der ovinen Pulmonalarterie in den Versuchen keinerlei Störungen aufweist, wird sich günstig auf die hämodynamischen Verhältnisse auswirken. Ein längerer Beobachtungszeitraum kann hier zu noch mehr Erkenntnissen beitragen. Hinsichtlich ultrastruktureller Veränderungen von Empfängergeweben implantierter Herzklappen bestehen in der Literatur unterschiedliche Erfahrungen. Es wird nach Implantation von porcinen Aortenwurzeln in die Aortenposition von Schafen über eine Auflösung der ursprünglichen Kollagenkonfiguration der Implantate berichtet [61]. Weiterhin beschrieb die Gruppe um Cunanan et al. im Jahr 2001 die Untersuchung von mehreren, im klinischen Einsatz befindlichen Bioprothesen. Hierbei wurde in allen Fällen eine unterschiedlich starke Degeneration des Kollagens nachgewiesen; und zwar sowohl im Klappenmaterial als auch im Empfängergewebe [68]. Andererseits kam es in der bereits erwähnten Studie von Thiene et al., in welcher Rinderperikardklappen in ein

Schafmodell implantiert wurden, nicht zu Affektionen von Gewebestrukturen. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

4.2.3 Fixierung der Präparate

Entzündlichen Veränderungen und strukturellen Degenerationen nach einer Herzklappenimplantation kann vorgebeugt werden durch Vorbehandlung der Prothese. Die in unserer Studie verwendeten, bovinen Jugularvenensegmente sind dazu in einer Konservierungslösung fixiert worden, die Glutaraldehyd enthält (siehe 2.2). Glutaraldehyd hat die Eigenschaft, kollagene Elemente quervernetzen. Dadurch soll den erwähnten, ultrastrukturellen Gewebedegenerationen vorgebeugt werden und die Überlebensfähigkeit des Xenografts verbessert werden.

Die Gewebefixierung in Glutaraldehyd ist seit längerer Zeit Gegenstand der Diskussion. So wurde dieser Stoff lange als ein Faktor angesehen, der die Kalzifikation der Klappe begünstigt. Nach den Ergebnissen der Studie von Liao et al. wiesen die Bioprothesen den höchsten Kalziumgehalt auf, welche vorher in Glutaraldehyd fixiert wurden. Allerdings zeigten diese das geringste Ausmaß an Entzündung [69]. Gegenteiliges wird von Zilla et al. aus dem Jahre 2000 berichtet [70]. Hier konnte gezeigt werden, dass der Kalziumgehalt der Klappen mit steigender Glutaraldehydkonzentration signifikant gesenkt wurde. Dies konnte in weiteren Studien bestätigt werden [71,72]. Vor diesem Hintergrund erscheint die Verwendung von Glutaraldehyd zur Fixierung von biologischen Herzklappen als sinnvoll.

4.2.4 Polyurethanklappen

Das Polyurethan nimmt hinsichtlich der bisher besprochenen Punkte als Herzklappenmaterial eine Sonderstellung ein. Da ein Aufbau, wie er für die bovine Vene (siehe 3.3.1) und für die Pulmonalarterie (siehe 3.3.2) beschrieben wurde, nicht vorhanden ist, können strukturelle Degenerationen in dieser Form nicht auftreten. Eine eingehendere Untersuchung des polymeren Kunststoffes ist in dieser Studie nicht vorgenommen worden. Vergleichende Untersuchungen von Bioprothesen und Kunststoffprothesen aus Polytetrafluorethylen (PTFE) an Ratten zeigten, dass nur die Klappenprothesen aus biologischem Material von fokalen Infiltrationen

inflammatorischer Zellen betroffen waren; die Kunststoffklappen nicht [73]. Dies kann als Vorteil der Kunststoffimplantate gewertet werden.

Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass keine Migration von Wirtszellen in das Kunststoffmaterial hinein stattfand. Diese Migration im Sinne einer Endothelialisierung des Klappenmaterials ist für das Einwachsen des Implantats entscheidend und ein Vorteil der Bioprothesen

4.3 Limitationen der Studie

Die Aussagekraft der vorliegenden Studie wird durch folgende Tatsachen limitiert. Der Umstand, dass es sich um eine Tierversuchsstudie handelt, lässt keine uneingeschränkte Übertragbarkeit auf den Menschen zu. Trotz anatomischer und physiologischer Verwandtschaft zum gewählten Tiermodell wird nur die Implantation am Patienten abschließend relevante Aussagen über dessen peri- und postoperative Reaktionen erlauben. Darüber hinaus würden ein längerer postoperativer Beobachtungszeitraum und ein größeres zu beobachtendes Kollektiv die Aussagekraft der Studie hinsichtlich der Langzeit-Evaluation erhöhen. Letztendlich limitiert der Klappenstent die Größe des Implantationssystems. In der Studie war ein Implantationskatheter kleiner als 22 French nicht verfügbar. Mit diesem Katheter war die Implantation nicht immer problemlos durchzuführen. Wie bereits unter 3.2.2 beschrieben kam es zu letalen Blutungen und katheterinduzierten Herzrhythmusstörungen. Darüber hinaus werden die Iliakalgefäße von Kindern, welche vorrangig dem perkutanen Pulmonalklappenersatz zugeführt werden sollen, einen für diese Kathetergröße zu geringen Durchmesser aufweisen. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit der unter 4.1.2 genannten Verbesserungen zur Reduzierung des Katheterdurchmessers.

Die Klappen tragenden Segmente boviner Jugularvenen sind in ihrer Anwendung zum perkutanen Pulmonalklappenersatz im Tiermodell auf einen maximalen Durchmesser von 24mm beschränkt. Dieser Innendurchmesser konnte auch durch die Doppelvenentechnik nicht suffizient vergrößert werden. Patienten nach operativer Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie oder anderer kardialer Fehlbildungen im Kindesalter weisen aber vergrößerte, rechtsventrikuläre Ausflusstrakte auf. Für solche wäre diese Größe des Stents immer noch zu klein (siehe 4.1.1).

4.4 Perkutaner Herzklappenersatz

Neben der Entscheidung für das am besten geeignete Klappenmaterial zum perkutanen Herzklappenersatz wird auch die Diskussion über den optimalen Stent und den praktikabelsten Zugangsweg kontrovers geführt. Daran beteiligt sind neben der Herzchirurgie die interventionelle Radiologie und die Kardiologie. Und trotz vielversprechender Ansätze und teilweise guter Studienergebnisse, auch im klinischen Einsatz, muss eine kritische Hinterfragung der verbleibenden Schwierigkeiten und Hindernisse auf dem Weg zum perkutanen Klappenersatz evident bleiben.

4.4.1 Der Stent

Hinsichtlich der Frage nach der optimalen Art von Stent kristallisierten sich nach einer Reihe von Untersuchungen der letzten Jahre zwei Modelle als führend heraus. Auf der einen Seite der von unserer Gruppe verwendete selbst-expandierende Nitinol-Stent, der auch von anderen Arbeitsgruppen genutzt wird (Ferrari et al., von Segesser et al.) und bereits am Patienten zur Anwendung gekommen ist. Auf der anderen Seite Stents, deren Expansion durch einen aufblasbaren Ballon generiert wird und die bereits ebenfalls am Patienten Anwendung fanden [39,40,42]. Die zuletzt genannte Ballon-Technik, die z.B. von Cribier et al. und von Bonhoeffer et al. genutzt wird, impliziert aus der Sicht unserer Arbeitsgruppe folgende Risiken. Die Verlegung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) bzw. des aortalen Ausflusstraktes durch den inflatierten Ballon verursacht eine Dilatation des Ventrikels. Diese Dilatation und der Expansionsdruck des Ballons selbst können zur Schädigung des myokardialen Gewebes führen. Weiterhin kommt es zur Perfusionsunterbrechung für den Zeitraum der Applikation, welche sich hämodynamisch ungünstig auswirken kann. Auch wird das Klappensegel der zu implantierenden Klappe während des Applikationsvorganges fest an den rigiden Stent gepresst, was zur späteren Fehlfunktion der Klappe führen kann. Die von uns favorisierten selbst-expandierenden Stents eliminieren diese Nachteile. Die Beeinträchtigung der Hämodynamik bleibt aus, da es während der Applikation nicht zur Verlegung der Ausflusstrakte kommt. Der geringere Expansionsdruck und die ausbleibende Ventrikeldilatation verhindern eine Gewebeschädigung.

Läsionen der Klappensegel und Insuffizienzen kommen nicht vor, da der Stent während der Applikation nicht an das Segel gepresst wird. Letztendlich sind selbst-expandierende Nitinol-Stents gegenüber den sehr viel rigideren ballonexpandierbaren Stents in der Lage, sowohl systolisch und diastolisch bedingte Gefäßkaliberschwankungen als auch radiäre Kräfte, wie sie durch Myokardkontraktionen auftreten können, zu kompensieren [45,74]. Die veröffentlichten Studienergebnisse der letzten Jahre decken sich mit den guten Erfahrungen unserer Gruppe hinsichtlich selbst-expandierender Klappen tragender Stents [24,31, 35].

4.4.2 Der Zugangsweg

Nicht nur die Frage des am besten geeigneten Stents bleibt Gegenstand der Diskussion. Auch über den Applikationszugang werden unterschiedliche Meinungen vertreten. Grundsätzlich existieren verschiedene Möglichkeiten. Ein peripherer Zugang über die Femoral- bzw. Iliakalgefäße, der entweder antegrad oder arteriell retrograd erfolgen kann und ein direkter Zugang über einen Interkostalschnitt für das linke wie für das rechte Herz. Die Anhänger des direkten Zugangsweges, wie die Arbeitsgruppe um von Segesser et al., geben diverse Gründe für diese Intervention an. Demnach ist die Handhabung des Implantationssystems einfacher, da dieses nicht so flexibel sein muss wie bei den langen Kathetern und einem peripheren Zugang. Außerdem ist eine exaktere Positionierung des Klappenstents möglich aufgrund der Nähe zum Operationssitus. Darüber hinaus können Ablationsinstrumente, Instrumente zur Dekalzifizierung der nativen Klappe und ventrikuläre Unterstützungssysteme installiert werden. Der entscheidende Vorteil liegt wohl darin begründet, dass der Durchmesser des zu implantierenden Klappenstents quasi keinerlei Limitationen unterliegt. Nach den Erfahrungen der von Segesser-Gruppe ist sogar der Einsatz endovaskulären bzw. endokardialen Ultraschalls möglich. Der direkte transapikale Zugang zur Aortenklappe ohne kardiopulmonalen Bypass im Tierversuch ermöglichte so die intraoperative Identifizierung der Koronararterien, die Überwachung des Stentabwurfs und die postoperative Darstellung des koronaren Blutflusses [75,76,77,78].

Was dem Direktzugang zum Herzen in diesen Studien sicherlich als Nachteil entgegengehalten werden muss, ist die beträchtliche Invasivität des Verfahrens im Vergleich zum transluminalen Ansatz wie wir ihn verfolgen.

Auch der periphere Zugang über die Femoralgefäße kann Erfolge aufweisen. So existieren zahlreiche Veröffentlichungen, welche die guten Ergebnisse dokumentieren. Im Jahre 2002 gelang es der Arbeitsgruppe um Cribier et al., den Aortenklappenersatz perkutan, antegrad, transseptal zum ersten Mal erfolgreich am Patienten durchzuführen [39]. Im selben Jahr gelang unserer Gruppe um Lutter et al. der erfolgreiche perkutane, retrograde Aortenklappenersatz am Tiermodell [33]. 2005 waren es dann Hanzel et al., die einem 84-jährigen Patienten mit kritischer Aortenstenose retrograd, perkutan die Herzklappe ersetzten [41]. Auch Webb et al. konnten 2006 auf retrogradem Wege an 18 Patienten erfolgreich den perkutanen Aortenklappenersatz durchführen [50]. Nach den Erfahrungen dieser Studien erscheint der perkutane transluminale Aortenklappenersatz auf retrogradem Wege komplikationsloser als der transseptale Zugang. So entfallen die Punktion und Dilatation des Vorhofseptums sowie der Durchgang des Implantationskatheters durch die Mitralklappe mit konsekutiver Mitralklappenschädigung. Diese Vorteile in Betracht ziehend ist anzunehmen, dass sich der transluminal retrograde Zugang zur Aortenklappe gegenüber dem antegraden Zugang durchsetzen wird.

Auch in Bezug auf die Pulmonalklappe ist ein peripherer Zugangsweg in der Literatur beschrieben. Bonhoeffer et al. gelang 2000 der erfolgreiche perkutane Ersatz der Pulmonalklappe an einem zwölfjährigen Patienten [42]. Später gelang es wiederum der Gruppe um Bonhoeffer et al., in 59 Patienten den Pulmonalklappenersatz über die rechte Femoralvene transluminal durchzuführen [44]. Zusammenfassend ist aufgrund der geschilderten Daten der auch von uns gewählte periphere Zugangsweg sicherlich als gleichwertig zu betrachten.

Die letzten Jahre konnten eine Vielzahl an Neuerungen auf dem Gebiet des perkutanen transluminalen Herzklappenersatzes hervorbringen. Diese Fortschritte und sogar erste klinische Anwendungen sollten nicht über bestehende Schwierigkeiten und ungelöste Probleme hinwegtäuschen. Verbesserungswürdig verbleiben die Migration des Klappenstents, paravalvuläres Leck, Herzrhythmusstörungen, hämodynamische Instabilitäten, Klappendysfunktion durch Kompression und Expansion, Beeinträchtigung des koronaren Blutflusses und der Mitralklappenfunktion [38,79,80]. So lange diese Probleme bestehen, ist eine

intensive experimentelle Grundlagenforschung notwendig. Bis zum Einzug in die klinische Routine ist die Indikation für den Einsatz am Patienten damit sehr eng zu stellen.

4.5 Ausblick

Im Folgenden soll ein Ausblick gegeben werden auf die zurzeit innovativsten Ansätze, die im Bereich des perkutanen Herzklappenersatzes möglicherweise zu neuen Erkenntnissen führen werden. Hierbei handelt es sich um katheterbasierte Techniken des transluminalen Atrioventrikularklappenersatzes, um neuartige, industriell gefertigte, biomechanische Klappen, um die Technik des tissue-engineering und um die perkutane Klappenresektion.

Der Bereich der minimal invasiven Techniken, mit denen Stenosen bzw. Insuffizienzen der Atrioventrikularklappen behoben werden sollen, ist Gegenstand aktueller Forschung. Dabei ist die Mitralklappe weitaus häufiger von Defekten betroffen als die Trikuspidalklappe. So ist die Regurgitation über die Mitralklappe ein häufiges Ereignis nach posterioren Ischämien, Degenerationen der Klappe oder bei Kardiomyopathien [81]. Die Möglichkeiten in der Therapie der Mitralklappeninsuffizienz sind der chirurgische Ersatz der Klappe, die chirurgische Anuloplastie oder die edge-to-edge-Technik. Hierbei werden durch den „Alfieri-Stitch“ der Mittelteil des anterioren und posterioren Mitralklappensegels aneinandergenäht und so eine Klappe mit doppelter Öffnung kreiert [82,83,84]. Verschiedene Arbeitsgruppen sind an der Entwicklung perkutaner Mitralklappenimplantationssysteme bzw. -reparatursysteme beteiligt. Im Jahre 2005 veröffentlichte die Gruppe um Daimon et al. ihre Ergebnisse über ein in den Sinus coronarius eingebrachtes Anuloplastiesystem am Schafmodell. Dieses System wird aufgrund der anatomischen Beziehung des Mitralklappenanus zum Sinus coronarius in diesen über einen linksjugulären Zugangsweg eingebracht und verengt so den Mitralklappenanus. Regurgitation über die Mitralklappe, die im Vorfeld induziert worden war, konnte so signifikant reduziert werden [28]. Als limitierend könnte sich die Tatsache erweisen, dass der Sinus coronarius des Menschen in unmittelbarer Nähe des Ramus circumflexus liegt.

Somit besteht die Gefahr einer potentiellen Beschädigung dieser Koronararterie. Außerdem ist der menschliche Sinus coronarius in einigen Fällen intraatrial d.h. supraanulär lokalisiert [80]. In diesem Fall wäre die Anuloplastie auf dem beschriebenen Weg nicht möglich. Die Gruppe um Bonhoeffer et al. nutzte 2005 einen transatrialen Zugang, um am Tiermodell zunächst chirurgisch den Rahmen einer konventionellen, biologischen Klappe in Mitralposition einzunähen. In diesen Rahmen wurde anschließend unter Verzicht auf kardiopulmonalen Bypass das Klappen tragende Segment einer bovinen Jugularvene transatrial mit einem ballonexpandierbaren Stent implantiert [85]. Die einzigen klinischen Daten liefern die im Jahre 2005 veröffentlichten Ergebnisse der EVEREST I-Studie von Feldman et al. [27,80,86]. Die ursprünglich chirurgische edge-to-edge-Technik wurde hier katheterbasiert, transfemorale über das rechte Herz und einen transeptalen Zugang erfolgreich an 24 Patienten angewandt. Man nutzte ein speziell entwickeltes System, bei dem die Ränder der beiden Mitralklappensegel mit einem Clip zusammengeführt wurden. Allerdings liegen Langzeitergebnisse, den klinischen Einsatz betreffend, noch nicht vor [80].

Auch die Trikuspidalklappe steht im Fokus des Interesses hinsichtlich ihres perkutanen Ersatzes. Hier konnte abermals die Gruppe um Bonhoeffer et al. im Jahre 2005 über ein selbst entwickeltes System berichten. Ein selbst-expandierender, Klappen tragender Nitinol-Stent, der an beiden Enden mit einer runden, großflächigen Scheibe verbunden ist, wurde über die Jugularvene des Tiermodells in Trikuspidalposition vorgebracht. Die eine Scheibe kam im rechten Vorhof und die andere Scheibe im rechten Ventrikel zu liegen und fixierte so den dazwischen liegenden Klappenstent [87]. Trotz der bisher erzielten Fortschritte im Bereich des perkutanen Atrioventrikularklappenersatzes ist die Entscheidung für das eine oder das andere System aber noch nicht abschließend getroffen.

Auf dem Gebiet innovativer Klappenmaterialien wird Hoffnung in die Entwicklung von hochwertigen Kunststoffimplantaten wie Polyurethan gesetzt. Wie unter 4.2.4 dargestellt, erweisen sich gerade die Polyurethanklappen bezogen auf die lange Haltbarkeit, nicht notwendige Antikoagulation, gute Funktionalität und die Anwendung von Implantationskathetern mit geringem Durchmesser als sehr praktikabel [53,54,55,56].

Ein weiterer hoffnungsvoller Ansatz ist das tissue-engineering-Verfahren. Hierbei wird bereits vor der eigentlichen Implantation azelluläre Matrix mit organspezifischen Zellen des zu implantierenden Gewebes besiedelt. Porcine, intestinale Submucosa wird zunächst aus dem Jejunum gewonnen und *in vitro* dezellularisiert. Anschließend erfolgt die Zellbesiedelung ebenfalls *in vitro* und die Implantation des Xenografts [88,89,90,91]. Der Vorteil solcher Klappen besteht in der Wachstumsfähigkeit des Materials, wenn es direkt und unter Verzicht auf einen Stent in den nativen Klappenannulus implantiert wird. Dies scheint im Hinblick auf den Einsatz am kindlichen Patienten von Vorteil. Weitere Operationen für den Klappenwechsel werden unnötig. Die Techniken des perkutanen Herzklappenersatzes und des tissue-engineering können aber auch in Kombination zur Anwendung gebracht werden. Dies zeigte 2006 zum ersten Mal die Gruppe um Stock und Lutter et al., die porcine Pulmonalklappen nach Dezellularisierung mit Myofibroblasten der Arteria carotis besiedelte und perkutan im Tiermodell applizierte [92].

Der Großteil aller Herzklappenerkrankungen ist auf stenosierende Kalzifikationen zurückzuführen. Der Einbau einer Herzklappe in einen verkalkten Klappenannulus ist jedoch schwierig. In einer offen-chirurgischen Klappennaht ist die Befestigung der Klappe im verkalkten Gewebe nicht einfach. Bei Verfahren, welche ohne Naht auskommen, ist die Anheftung eines Klappen tragenden Stent problematisch. Die Resektion dieser verkalkten Areale ist also nötig. Das Aufdilattieren bzw. die Sprengung solcher Areale mit inflatableren Ballon-Kathetern ist möglich und wird heute schon angewandt [22,33]. Jedoch besteht die Gefahr, den Klappenannulus übermäßig zu weiten und so ein paravalvuläres Leck zu induzieren. Darüber hinaus können dislozierte Kalkreste arteriell embolisieren. Um diese Komplikationen zu vermeiden, arbeitet unsere Arbeitsgruppe unter der Leitung von Herrn Dr. med. Quaden an Möglichkeiten, verkalkte Klappen perkutan zu resizieren. Dazu sind 2005 die Ergebnisse einer Studie veröffentlicht worden, in der dies mit einem Hochdruck-Wasser-Jet-System gelang [93]. Außerdem befindet sich bereits der Prototyp einer Resektionskammer, die dislozierende Kalkreste als Embolisierungsschutz abfängt, in der experimentellen Erprobung.

4.6 Schlussfolgerungen

Es konnte gezeigt werden, dass sich selbst-expandierende Nitinol-Stents, die das Klappen tragende Segment einer bovinen Jugularvene tragen, langfristig als Xenograft-Implantat in Pulmonalposition eignen. Die Technik zur Herstellung einer Klappenprothese aus einem bovinen Jugularvenensegment konnte suffiziente Klappen hervorbringen. Die histologische Evaluierung wies die Langzeittauglichkeit eines solchen Implantats nach. Die vorliegende Studie kann zur Fortentwicklung auf dem Gebiet des perkutanen Herzklappenersatzes dienen.

5. Zusammenfassung

Einleitung

In vielen medizinischen Bereichen zeichnet sich heute eine Tendenz zu minimal invasiven Verfahren in Diagnostik und Therapie ab. Die Perkutane Technik des Pulmonalklappenersatzes scheint eine vielversprechende Alternative zum offen-chirurgischen Verfahren zu sein. Die vorliegende Studie evaluiert den perkutanen Pulmonalklappenersatz mit selbst-expandierenden Nitinol-Stents im Schafmodell.

Material und Methoden

Die Klappen tragenden Segmente boviner Jugularvenen wurden in selbst-expandierende Nitinol-Stents eingenäht und in pulmonaler Position im Schafmodell transfemoral implantiert. Nach einem Beobachtungszeitraum von drei Monaten wurden standardisierte Färbungen zur histopathologischen Bewertung durchgeführt.

Ergebnisse

Zehn von 19 Versuchstieren überlebten den Studienzeitraum von drei Monaten. Die lichtmikroskopische Begutachtung zeigte keine entzündlichen, zellulären Infiltrationen in allen Gewebeproben. Die ovine, rechtsventrikuläre, myokardiale Fibrillenarchitektur zeigte einen regelrechten Aufbau. Die Mikroarchitektur der nativen ovinen Pulmonalarterie blieb erhalten.

Schlussfolgerung

Zum ersten Mal wird die mikropathologische Evaluation perkutan implantierter Herzklappen beschrieben. Die Ergebnisse zeigen den erhaltenen physiologischen, histologischen Aufbau kardialer und pulmonaler Strukturen und die Durchführbarkeit der transluminalen Klappenimplantation im Schafmodell.

6. Literatur

- 1 Kröhnert S, Medicus F, Klingholz R. Die demographische Lage der Nation. Wie zukunftsfähig sind Deutschlands Regionen? Studie des Berlin-Institut für Bevölkerung und Entwicklung (Kurzfassung). dtv-Verlag 2006; S. 12
- 2 Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart*. 2000; 83: 721-5
- 3 Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J. Am Coll Cardiol*. 1993; 21: 1220-5
- 4 Michaels AD, Lederman RJ, MacGregor JS, Cheitlin MD. Cardiovascular involvement in aids. *Curr. Probl Cardiol*. 1997; 22: 109-148
- 5 Khan MA, Herzog CA, St Peter JV, Hartley GG, Madlon-Kay R, Dick CD, Asinger RW, Vessey JT . The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite suppressant drugs. *N. Engl J Med*. 1998; 339: 713-8
- 6 Redfield MM, Nicholson WJ, Edwards WD, Tajik AJ. Valve disease associated with ergot alkaloid use. echocardiographic and pathologic correlations. *Ann. Intern Med*. 1992; 117: 50-2
- 7 Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and the heart. lessons and pitfalls for the cardiologist. *Circulation*. 1991; 84: 920-3
- 8 Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. cardiovascular health study. *J. Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 630-4
- 9 Wilmshurst PT, Stevenson RN, Griffiths H, Lord JR. A case-control investigation of the relation between hyperlipidemia and calcific aortic valve stenosis. *Heart*. 1997; 78: 475-9
- 10 Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart*. 1997; 78: 472-4
- 11 Shipton B, Wahba H. Valvular heart disease: review and update. *Am. Fam Physician*. 2001; 63: 2201-8

- 12 Gillinov AM, Cosgrove DM, Blackstone EH, Diaz R, Arnold JH, Lytle BW, Smedira NG, Sabik JF, McCarthy PM, Loop FD. Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 116: 734-43
- 13 Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Tajik AJ, Bailey KR, Frye RL. Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation: a multivariate analysis. *Circulation.* 1995; 91: 1022-8
- 14 Hanayama, Fazel S, Goldman BS, Mitoff PR, Sever J, Fremes SE. Contemporary trends in aortic valve surgery: a single centre 10-year clinical experience. *J. Card Surg.* 2004; 19: 552-8
- 15 Asimakopoulos G, Edwards MB, Taylor KM. Aortic valve replacement in patients 80 years of age and older: survival and cause of death based on 1100 cases: collective results from the UK heart valve registry. *Circulation.* 1997; 96: 3403-08
- 16 Chiappini B, Camurri N, Lofarte A, Di Bartolomeo R, Marinelli G. Outcome after aortic valve replacement in octogenarians. *Ann. Thorac Surg.* 2004; 78: 85-9
- 17 Gehlot A, Mullany CJ, Ilstrup D, Schaff HV, Orszulak TA, Morris JJ, Daly RC. Aortic valve replacement in patients aged eighty years and older: early and long-term results. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 111: 1026-36.
- 18 Iskandrian AS, Segal BL. Should cardiac surgery be performed in octogenarians? *J. Am Coll Cardiol.* 1991; 18: 36-7
- 19 Edwards MB, Taylor KM. Is 30-day mortality an adequate outcome statistic for patients considering heart valve replacement? *Ann. Thorac Surg.* 2003; 76: 482-5
- 20 Hazekamp MG, Kurvers MMJ, Schoof PH, Vliegen HW, Mulder BM, Roest AAW, Ottenkamp J, Dion RAE. Pulmonary valve insertion late after repair of Fallot's Tetralogy. *Eur. J Cardiothorac Surg.* 2001; 19: 667-70.
- 21 Kanter KR, Budde JM, Parks WJ, Tam VK, Sharma S, Williams WH, Fyfe DA. One hundred pulmonary valve replacements in children after relief of right ventricular outflow tract obstruction. *Ann. Thorac Surg.* 2002; 73: 1801-6
- 22 Robicsek F, Harbold NB Jr, Daugherty HK, Cook JW, Selle JG, Hess PJ, Gallagher JJ. Balloon valvuloplasty in calcified aortic stenosis: a cause for caution and alarm. *Ann. Thorac Surg.* 1988; 45: 515-25

- 23 Block P, Palacios IF. Clinical and haemodynamic follow-up after percutaneous aortic valvuloplasty in the elderly. *J. Am Coll Cardiol.* 1988; 62: 760-3
- 24 Bernard Y, Etievent J, Mourand JL, Anguenot T, Schiele F, Guseibat M, Bassand JP. Long-term results of percutaneous aortic valvuloplasty compared with aortic replacement in patients more than 75 years old. *J. Am Coll Cardiol.* 1992; 92: 1439 -46
- 25 Otto CM, Mickel MC, Kennedy W, Aldermann EL, Bashore TM, Block PC, Brinker JA, Driver D, Ferguson J, Holmes DR Jr. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty: insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation.* 1994; 89: 642-50
- 26 Goar FG, Fann JI, Komtebedde J, Foster E, Oz MC, Fogarty TJ, Feldman T, Block PC. Endovascular edge-to-edge mitral valve repair: short-term results in a porcine model. *Circulation.* 2003; 108: 1990-3
- 27 Feldman T, Wasserman HS, Hermann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, St Goar F, Rodriguez L, Silvestry F, Schwartz A, Sanborn TA, Condado JA, Foster E. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair using the evalue clip: current status of everest Phase I clinical trial. 2004; presented at transcatheter cardiovascular therapeutics conference. Washington D.C.
- 28 Daimon M, Shiota T, Gillinov M, Hayase M, Ruel M, Cohn W, Blacker S, Liddicoat J. Percutaneous mitral valve repair for chronic ischemic mitral regurgitation. a real-time three-dimensional echocardiographic study in an ovine model. *Circulation.* 2005; 11: 2183-9
- 29 Hufnagel CA, Harvey WP, Rabil PJ, McDermott TF. In the beginning. surgical correction of aortic insufficiency. 1954. *Ann. Thorac Surg.* 1989; 47: 475 -6
- 30 Hufnagel CA, Harvey WP, Rabil PJ, McDermott TF. Surgical correction of aortic insufficiency. *Surg.* 1954; 35: 673-83.
- 31 Sochmann J, Peregrin JH, Rocek M, Timmermens HA, Pavcnik D, Rösch J. Percutaneous transcatheter one-step mechanical aortic disc valve prosthesis implantation: a preliminary feasibility study in swine. *Cardiovasc. Intervent Radiol.* 2006; 29: 114-9
- 32 Huber CH, Tozzi P, Corno AF, Marty B, Ruchat P, Gersbach P, Nasratulla M, von Segesser LK. Do valved stents compromise coronary flow? *Eur. J Cardiothorac Surg.* 2004; 25: 754-9

- 33 Lutter G, Kuklinski D, Berg G, von Samson P, Martin J, Handke M, Uhrmeister P, Beyersdorf F. Percutaneous aortic valve replacement: an experimental study. I. studies on implantation. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 123: 768-76
- 34 Boudjemline Y, Bonhoeffer P. Steps toward percutaneous aortic valve replacement. *Circulation.* 2002; 105: 775-8
- 35 Ferrari M, Figulla HR, Schlosser M, Trenner I, Frerichs I, Damm C, Guyenet V, Werner GS, Hellige G. Transarteriel aortic valve replacement with a self expanding stent in pigs. *Heart.* 2004; 90: 1326-31
- 36 Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur. Heart J.* 1992; 13: 704-8.
- 37 Pavcnik D, Wright KC, Wallace S. Development and initial experimental evaluation of a prosthetic aortic valve for transcatheter placement: work in progress. *Radiology.* 1992; 183: 151-4
- 38 Attmann T, Cremer J, Lutter G. Percutaneous aortic valve replacement: far from ideal. *Thorac. Cardov Surg.* 2005; 53: 131-2
- 39 Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation.* 2002; 106: 3006-8
- 40 Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, Bash A, Nusimovici D, Litzler PY, Bessou JP, Leon MB. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J. Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 698-703
- 41 Hanzel GS, Harrity P, Schreiber T, O'Neill W. Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. case report. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005; 64: 322-6
- 42 Boudjemline Y, Khambadkone S, Bonnet D, Derrick G, Agnoletti G, Deanfield J, Sidi D, Bonhoeffer P. Percutaneous replacement of the pulmonary valve in a 12-year-old child. *Circulation.* 2004; 110: e516

- 43 Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Qureshi SA, Le Bidois J, Iserin L, Acar P, Merckx J, Kachaner J, Sidi D. Percutaneous insertion of the pulmonary valve. *J. Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1664-9
- 44 Khambadkone S, Coats L, Taylos A, Boudjemline Y, Derrick G, Tsang V, Cooper J, Mthurangu V, Hegde SR, Razavi RS, Pellerin D, Deanfield J, Bonhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve implantation in humans; results in 59 consecutive patients. *Circulation.* 2005; 112: 1189-97
- 45 Attmann T, Jahnke T, Quaden R, Boening A, Müller-Hülsbeck S, Cremer J, Lutter G. Advances in experimental percutaneous pulmonary valve replacement. *Ann. Thorac Surg.* 2005; 80: 969-75
- 46 Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, Acar P, Le Bidois J, Sidi D, Kachaner J. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet.* 2000; 356: 1403-5
- 47 Boudjemline Y, Schievano S, Bonnet C, Coats L, Agnoletti G, Khambadkone S, Bonnet D, Deanfield J, Sidi D, Bonhoeffer P. Off-pump replacement of the pulmonary valve in large ventricular outflow tracts: a hybrid approach. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129: 831-7
- 48 Boudjemline Y, Agnoletti G, Bonnet D, Sidi D, Bonhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve replacement in a large right ventricular outflow tract. *J. Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1082-7
- 49 Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J. Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1214-23,
- 50 Webb J, Chandavimol M, Lichtenstein S. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation.* 2006; 113: 842-50
- 51 Nistal F, Garcia-Martinez V, Arbe E, Fernandez D Artinano E, Mazorra F, Gallo I. In vivo experimental assessment of polytetrafluoroethylene trileaflet heart valve prosthesis. *J. Torac Cardiovasc Surg.* 1990; 99: 1047-81
- 52 Imamura E, Kaye MP. Function of expanded-polytetrafluoroethylene laminated trileaflet valves in animals. *Mayo. Clin Proc.* 1977; 52: 770-5

- 53 Zdrachalla RJ, Zdrachala IJ. Biomedical applications of polyurethanes: a review of past promises, present realities and a vibrant future: *J. Biomater Appl.* 1990; 14: 67-90
- 54 Mackay TG, Wheatley D, Bernacca GM, Fisher AC, Hindle CS. New polyurethane heart valve prosthesis: design manufacture and evaluation. *Biomaterials.* 1996; 17: 1857-63
- 55 Daebritz S, Sachweh J, Hermanns B, Fausten B, Franke A, Groetzner J, Klosterhalfen B, Messmer BJ. Introduction of a flexible polymeric heart valve prosthesis with special design for mitral position. *Circulation.* 2003; 108 suppl 1: II134-9
- 56 Daebritz S, Fausten B, Hermanns B, Schroeder J, Groetzner J, Autschbach R, Messmer BJ, Sachweh JS. Introduction of a flexible polymeric heart valve prosthesis with special design for aortic position. *Eur. J Cardiothorac Surg.* 2004; 25: 946-52
- 57 Ruiz CE, Lemura M, Medie S, Varga P, Van Alstine WG, Mack S, Deligio A, Fearnot N, Beyer UH, Pavcnik D, Hijazi ZM. Transcatheter placement of a low-profile biodegradable pulmonary valve made of small intestinal submucosa: a long-term study in a swine model. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 130: 477-84
- 58 Teshima H, Hayashida N, Yano H, Nishimi M, Tayama E, Fukunaga S, Akashi H, Kawara T, Aoyagi S. Obstruction of St. Jude Medical valves in the aortic position: histology and immunohistochemistry of pannus. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126: 401-7
- 59 Vitale N, Renzulli A, Agozzino L, Pollice A, Tedesco N, de Luca Tupputti Schinosa L, Cotrufo M. Obstruction of mechanical mitral prostheses: analysis of pathological findings. *Ann. Thorac Surg.* 1997; 63: 1101-6
- 60 Rizzoli G, Guglielmi C, Toscano G, et. alPistorio V, Vendamin I, Bottio T, Tiene G, Casarotto D. Reoperations for acute prosthetic thrombosis and pannus: an assessment of rates, relationship and risk. *Eur. J Cardiothorac Surg.* 1999; 16: 74-80
- 61 Trantina-Yates A, Weissenstein C, Human P, Zilla P. Stentless bioprosthetic heart valve research: sheep versus primate model. *Ann. Thorac Surg.* 2001; 71: 422-7

- 62 Attmann T, Quaden R, König C, Freistedt A, Boening A, Cremer J, Lutter G.
Percutaneous heart valve replacement: histology and calcification characteristics of biological valved stents in juvenile sheep. *Cardiovasc. Pathol.* 2007; 16(3): 165-70
- 63 Thiene G, Laborde F, Valente M, Gallix P, Talenti E, Calabrese F, Piwnica A.
Morphological survey of a new pericardial valve prosthesis (pericarbon): long-term animal experimental model. *Eur. J Cardiothorac Surg.* 1989; 3: 65-74
- 64 Grabenwöger M, Grimm M, Leukauf C, Szeless C, Feichtinger E, Muller MM, Moritz A, Bock P, Wolner E. Failure mode of a new pericardial valve prosthesis (sorin pericarbon). a morphological study. *Eur. J Cardiothorac Surg.* 1994; 8: 470-7
- 65 Riddle JM, Migilligan DJ, Stein PD. Surface morphology of degenerated porcine bioprosthetic valves four to seven years following implantation. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 1981; 81: 279-87
- 66 Machida H, Ishibashi-Ueda H, Nakano K, Sasako Y, Kobayashi J, Bando K, Minatoya K, Imamura H, Kitamura S. A morphologic study of Carpentier-Edwards pericardial xenografts in the mitral position exhibiting primary tissue failure in adults in comparison with Ionescu-Shiley pericardial xenografts. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 122: 649-55
- 67 Bottio T, Thiene G, Pettenazzo E, Ius P, Bortolotti U, Rizzoli G, Valfre C, Casarotto D, Valente M. Hancock II bioprosthesis: a glance at the microscope in mid-long-term explants. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126: 99-105
- 68 Cunanan C, Cabiling C, Dinh T, Shen S, Tran-Hata P, Rutledge J, Fishbein M. Tissue characterization and calcification potential of commercial bioprosthetic heart valves. *Ann. Thorac Surg.* 2001; 71: 417-21
- 69 Liao K, Hoffmann D, Seifert E, Factor SM, Macaluso F, Frater RWM. Spontaneous host endothelial growth on bioprosthetic valves and its relation to calcification. *Eur. J Cardiothorac Surg.* 1993; 7: 591-6
- 70 Zilla P, Weissenstein C, Human P, Dower T, von Oppell U. High glutaraldehyde concentrations mitigate bioprosthetic root calcification in the sheep model. *Ann. Thorac Surg.* 2000; 70: 2091-5

- 71 Zilla P, Weissenstein C, Bracher M, Zhang Y, Koen W, Human P, von Oppell U. High glutaraldehyde concentrations reduce rather than increase the calcification of aortic wall tissue. *J. Heart Valve Dis.* 1997; 6: 502-9
- 72 Weissenstein C, Human P, Bezuidenhout D, Zilla P. Glutaraldehyde detoxification on top of enhanced amine cross-linking dramatically reduces bioprosthetic tissue calcification in the rat model. *J. Heart Valve Dis.* 2000; 9: 230-40
- 73 Ozawa T, Mickle D, Weisel R, Koyama N, Wong H, Ozawa S, Li RK. Histologic changes of nonbiodegradable and biodegradable biomaterials used to repair right ventricular heart defects. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 124: 1157-64
- 74 Duerig TW, Wholey M. A comparison of balloon-and self-expanding stents. *Minim. Invasive Ther Allied Technol.* 2002; 11: 173-8
- 75 Huber CH, Cohn LH, von Segesser LK. Direct-access valve replacement -a novel approach for off- pump valve implantation using valved stents. *J. Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 366-70
- 76 Huber CH, von Segesser LK. Direct-access valve replacement-are we entering a new era in cardiac surgery? *Euro. J Cardiothorac Surg.* 2006; 29: 380-5
- 77 Zhou JQ, Corno AF, Huber CH, Tozzi P, von Segesser LK. Self-expandable valved stent of large size: off-bypass implantation in pulmonary position *Eur. J Cardiothorac Surg.* 2003; 24: 212-6
- 78 von Segesser LK. Direct percutaneous valve replacement: the next step? *Eur. J Cardiothorac Surg.* 2004; 26: 873-4
- 79 Fish RD. Percutaneous heart valve replacement. enthusiasm tempered. *Circulation.* 2004; 110: 1876-8.
- 80 Feldman T. Percutaneous valve repair and replacement -challenges encountered, challenges met, challenges ahead. *Circulation.* 2006; 113: 771-3
- 81 Fann J †, Goar F. Percutaneous aortic valve replacement and mitral valve repair. *Future Cardiol.* 2005; 1: 393-403
- 82 Alfieri O, Maisano F, DeBonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 122: 674-81
- 83 Maisano F, Schreuder JJ, Opizzi M. The double orifice technique as a standardized approach to treat mitral regurgitation due to severe myxomatous disease: surgical technique. *Eur. J Cardiothorac Surg.* 2000; 17: 201-5

- 84 Maisano F, Caldarola A, Blasio A, De Bonis M, La Canna G, Alfieri O. Mid-term results of the edge-to-edge mitral valve repair without annuloplastie. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126: 1987-97
- 85 Boudjemline Y, Pinneau E, Borenstein N, Behr L, Bonhoeffer P. New insights in minimally invasive valve replacement: description of a cooperative approach for the off-pump replacement of mitral valves. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2013-7
- 86 Feldman T, Wassermann H, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, St Goar F, Rodriguez L, Silvestry F, Schwartz A, Sanborn TA, Condado JA, Foster E. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge-technique: six-month results of the EVEREST Phase I clinical trial. *J. Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 2141-2
- 87 Boudjemline Y, Agnoletti G, Bonnet D, Behr L, Borenstein N, Sidi D, Bonhoeffer P. Steps toward the percutaneous replacement of atrioventricular valves-an experimental study. *J. Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 360-5
- 88 Mol A, Bouten C, Baaijens F, Zund G, Turina MI, Hoerstrup SP. Review article : Tissue engineering of semilunar heart valves : current status and future developments. *J. Heart Valve Dis.* 2004; 13: 272-80
- 89 Stock U, Nagashima M, Khalil PN. Tissue engineered valve conduits in the pulmonary circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 119: 732-40
- 90 Schoen FJ, Levy RJ.; Tissue heart valves: current challenges and future research perspectives. *J. Biomed Mater Res.* 1999; 47: 439-65
- 91 Badylak SF, Lantz GC, Coffey AC. Small intestinal submucosa as a large diameter vascular graft in the dog. *J. Surg Res.* 1989; 47: 47-80
- 92 Stock UA, Degenkolbe I, Attmann T. Prevention of device-related tissue damage during percutaneous deployment of tissue-engineered heart valves. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 131: 1323-30
- 93 Quaden R, Attmann T, Boening A, Cremer J, Lutter G. Percutaneous aortic valve replacement: resection before implantation. *Eur. J Cardiothorac Surg.* 2005; 27: 836-40

7. Danksagungen

Die vorliegende, experimentelle Studie wurde in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel (ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. J. Cremer) im Zeitraum Dezember 2004 bis Juli 2006 durchgeführt. Folgenden Personen ist Dank zu sagen.

- Ich danke Herrn Prof. Dr. med. J. Cremer für die Möglichkeit der Promotion in seiner Klinik.
- Ich danke Herrn Privatdozent Dr. med. G. Lutter für die Bereitstellung dieses Dissertationsthemas.
- Ich danke Herrn Dr. med. T. Attmann für die exzellente Betreuung über den gesamten Zeitraum der Dissertation.
- Ich danke Herrn Prof. Dr. med. S. Müller-Hülsbeck und Herrn Privatdozent Dr. med. T. Jahnke aus der Klinik für Diagnostische Radiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. M. Heller) für die Zusammenarbeit.
- Ich danke Frau Prof. Dr. med. R. Lüllmann-Rauch und Herrn Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. M. Schünke für die Möglichkeit der Zusammenarbeit mit dem anatomischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.
- Ich danke den Schwestern und MTAs des Bereichs Angiographie für die flexible Zusammenarbeit.
- Ich danke Frau Christine Hass (MTA) für die Zusammenarbeit.
- Ich danke Frau Marion Frahm (MTA) für die Zusammenarbeit.
- Ich danke Frau Beata Hoffmann für die Zusammenarbeit.

8. Lebenslauf

Familie

Christian Benjamin König

geboren in Kiel am 01.09.1976

Eltern

Volker König,
geboren am 16.07.1947

Iris König,
geboren am 15.06.1950

Geschwister

Till Simon König,
geboren am 09.05.1980

Schulbildung

1988 – 1997

Hans-Geiger-Gymnasium, Kiel

Zivildienst

August 1997 – August 1998

Integrativer Kindergarten Kiel-Holtenau

Ausbildung

1999 – 2002

Hans-Hermann-Lubinus-Schule für Physiotherapie in Kiel. Erfolgreicher Abschluss 2002 zum staatlich anerkannten Physiotherapeuten

