

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:

***IN-VIVO EVALUATION VON SELBSTEXPANDIERENDEN,
PULMONALKLAPPENTRAGENDEN NITINOL-STENTS ANHAND
HÄMODYNAMISCHER PARAMETER UND MAKROPATHOLOGIE***

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

vorgelegt von

FLORIAN ARMBRUST

geboren in Salzgitter

Kiel 2009

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Lutter
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Lins

Tag der mündlichen Prüfung: 11. August 2009

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 11. August 2009

gez.: Prof. Dr. Fickenscher
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

meinen Eltern

Teile der Arbeit wurden veröffentlicht:

Originalartikel

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, 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

Inhalt

1. Einleitung.....	1
1.1 Kongenitale und erworbene Herzfehler.....	1
1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie.....	1
1.1.2 Pathogenese und Topographie der Vitien.....	2
1.2 Innovative Verfahren des Herzklappenersatzes.....	2
1.2.1 Chirurgie und Katheterverfahren.....	2
1.2.2 Kunstklappen und Tissue-engineering.....	3
1.3 Ziel der Studie und Fragestellung.....	4
2. Material und Methoden.....	6
2.1 Applikationskathetersystem (Medtronic Talent).....	6
2.2 klappentragender Stent.....	7
2.3 porcine Pulmonalklappe.....	8
2.3.1 Dezellularisierung der porcinen Pulmonalklappe.....	9
2.4 In-vivo Tierversuche.....	9
2.4.1 Versuchstiere.....	9
2.5 Versuchsdurchführung.....	9
2.5.1 Prämedikation, Narkose, Beatmung, Messapparatur.....	9
2.5.2 Erste Operation / Klappenstentimplantation.....	11
2.5.3 Zweite Operation und Abschlussuntersuchung.....	14
2.5.4 Explantation des Klappenstents.....	14
2.6 Hämodynamik.....	15
2.7 Statistikprogramm.....	16

3. Ergebnisse der Hämodynamik Messungen.....	17
3.1 Übersicht.....	17
3.2 Ergebnisse der Hämodynamik Messungen.....	17
3.2.1 Herzfrequenz.....	17
3.2.2 Arterieller Blutdruck.....	20
3.2.3 Druck im Truncus pulmonalis.....	24
3.2.4 Druck im rechten Ventrikel.....	26
3.2.5 Druckgradient.....	28
3.2.6 LV dp/dt _{max/min}	29
3.2.7 RV dp/dt _{max/min}	32
3.2.8 Hämodynamischer Verlauf und arterielle Druckkurve.....	34
3.2.9 Elektrokardiogramm (EKG).....	35
3.2.10 Angiographie.....	36
3.2.11 Computertomographie.....	37
3.3 Makropathologie.....	38
3.3.1 Nitinol-Stent und Pulmonalklappe.....	38
3.3.2 Stentfehlage.....	43
3.3.3 Stentmigration.....	44
3.3.4 Perforation und Dilatation des Truncus pulmonalis.....	45
4. Diskussion.....	48
4.1 Hämodynamische – Messungen.....	48
4.1.1 Herzfrequenz.....	48
4.1.2 Arterieller Blutdruck.....	48
4.1.3 Druck im Truncus pulmonalis.....	49
4.1.4 Druck im rechten Ventrikel.....	49

4.1.5 Druckgradient.....	50
4.1.6 LV dp/dt _{max/min}	50
4.1.7 RV dp/dt _{max/min}	51
4.1.8 Arterielle Druckkurve.....	51
4.1.9 Elektrokardiogramm (EKG).....	51
4.2 Limitationen der Studie.....	52
4.2.1 Nitinol-Stent.....	52
4.3 Perkutaner Herzklappenersatz.....	53
4.3.1 Herzklappenstents.....	53
4.3.2 Klappenmaterialien.....	54
4.3.3 Zugangsweg.....	55
4.4 Ausblick.....	56
4.5 Schlussfolgerungen.....	57
5. Zusammenfassung.....	58
6. Literaturverzeichnis.....	59
7. Abkürzungen.....	64
8. Danksagung.....	67
9. Lebenslauf.....	68

1. Einleitung

1.1 Kongenitale und erworbene Herzfehler

1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie

Zwischen 0,8 und 1% aller Kinder kommen mit einem kongenitalen Herzfehler auf die Welt. Oftmals wird die Diagnose pränatal gestellt und, falls erforderlich, bereits im Säuglings- oder Kindesalter eine katheterinterventionelle oder operative Therapie durchgeführt. Dank operativer Therapie erreichen heute ca. 85% der Kinder in Deutschland das Erwachsenenalter [1-3].

Die Ätiologie kongenitaler Herzfehler ist vielfältig. Eine Vielzahl exogener, meist teratogen wirkender Faktoren, während der kritischen Periode zwischen dem 14. und 60. Tag der Schwangerschaft, können zu einer Herz- und/oder Gefäßanomalie führen. Teratogene Schäden können durch Alkohol, Strahlung und Medikamente (z.B. Lithium, Antiepileptika, Folsäureantagonisten), aber auch durch Infektionen (z.B. Rubella-Virus, HSV) und Stoffwechselstörungen (z.B. Diabetes mellitus, Phenylketonurie) entstehen. Weitere relevante Risikofaktoren für Anomalien sind Chromosomenaberrationen (z.B. Trisomie 21, 18, 13; Ullrich-Turner-Syndrom), Hypoxiephasen sowie idiopathische Erkrankungen wie das Antiphospholipid-Syndrom [1,4,5].

1990 wurden in Deutschland ca. 7.400 Operationen an Herzklappen durchgeführt. Im Jahr 2003 wuchs die Zahl der Operationen bereits auf 16.800 an. Damit sind Klappenoperationen die zweithäufigste Indikation für eine Herz-Operation, nach der koronaren Herzerkrankung (KHK) [6].

Klappenstenosen und Klappeninsuffizienzen sind überwiegend Folge von Strukturveränderungen des Klappengewebes. Mit zunehmendem Lebensalter führen Sklerosierung und Verkalkung zu degenerativen Veränderungen der Herzklappen. Bereits geringfügige Kalzifikationen können zu Klappendysfunktion führen und sich klinisch als Dyspnoe, Palpitationen sowie pektanginöse Beschwerden manifestieren. Ungefähr 13% der über 75jährigen sind bereits von derartigen Dysfunktionen betroffen [7].

In westlichen Industrieländern, in denen Antibiotika zur Therapie und Prophylaxe von Streptokokkeninfektionen breitflächig angewendet werden, sind Mitralstenosen und andere, überwiegend rheumatisch bedingte Klappenfehler selten geworden.

Die Assoziation mit der rheumatischen Karditis als Ursache für Klappenerkrankungen spielt jedoch in ärmeren Staaten, sowie in Entwicklungsländern noch eine große Rolle. Nach rheumatischem Fieber entwickeln etwa 40% der Patienten eine Mitralstenose, die in

Mitteleuropa durchschnittlich nach 16 Jahren symptomatisch wird und nach 25 Jahren einer Intervention bedarf [2,6,8].

Neben dem Alter und dem rheumatischen Fieber begünstigen weitere Risikofaktoren, wie arterieller Hypertonus, Adipositas, Nikotinabusus, Diabetes mellitus und hohe Cholesterinspiegel die Entstehung von Herzklappenerkrankungen [9,10].

1.1.2 Pathogenese und Topographie der Vitien

In der Mehrzahl der Fälle sind die Klappen des linken Herzens betroffen, bedingt durch die im Vergleich zur rechten Seite stärkere mechanische Beanspruchung der Klappen hinsichtlich absolutem Druck und Druckgradient.

Über 90% der therapeutischen Eingriffe betreffen heutzutage die Aorten- und Mitralklappe. In 20% der Fälle sind beide Klappen des linken Herzens gleichzeitig betroffen [5,8].

Erworbene Klappenfehler des rechten Herzens sind dagegen relativ selten. Die Erkrankungen der Pulmonal- und Tricuspidalklappe sind hauptsächlich Gegenstand der Kinderherzchirurgie (z.B. bei Fallot'scher-Tetralogie), mit Ausnahmen bei Cor pulmonale und nach Endokarditis vor allem bei i.v.- drogenabhängigen Patienten. Die häufigste Ursache von Funktionsstörungen der Klappen war früher die rheumatische Endokarditis. Heute zählen die mit Defekt verheilenden infektiösen Endokarditiden und die altersdegenerative Klappenveränderung zum Hauptverursacher [6,11].

Klappendysfunktionen führen zu erhöhter Druck- und/oder Volumenbelastung, welche entscheidend für die Leistungsfähigkeit des Herzens ist.

1.2 Innovative Verfahren des Herzklappenersatzes

1.2.1 Chirurgie und Katheterverfahren

Der offene chirurgische Ersatz einer verkalkten, stenosierten Aortenklappe ist derzeit die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit und zählt daher auch heute noch zum Goldstandard. Insbesondere auf dem Gebiet der Aortenklappendysfunktion zeigten Studien gute Ergebnisse und bewiesen den Nutzen dieses Eingriffs [12-15]. An diesen Ergebnissen der offenen chirurgischen Verfahren müssen sich die katheterinterventionellen Verfahren messen lassen [14,16].

Aufgrund der ansteigenden Zahl an Patienten mit zusätzlichen kardialen und extrakardialen Erkrankungen steigen jedoch auch die Risiken für die offene Operation. Die im Vergleich zu jüngeren Patienten erhöhte perioperative Letalität und Morbidität aller Patienten wird durch

bestehende oder durchgemachte Begleiterkrankungen wie beispielsweise chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Niereninsuffizienz begründet [17,18,19]. Die Frühletalität nach konventioneller Aortenklappenoperation bei unter 70-jährigen Patienten liegt nur bei ein bis zwei Prozent, bei über Achtzigjährigen steigt diese jedoch deutlich an und beträgt nach einem Monat sechs bis acht Prozent und nach einem Jahr elf Prozent [18]. In Studien aus Patientengruppen über 90 Jahren werden sogar Ein-Monats-Sterblichkeitsraten mit fast 24% beschrieben [20].

Die operationsspezifischen Risiken und die Risiken der extrakorporalen Zirkulation machen daher den Bedarf an schonenderen Verfahren verständlich. Hier scheinen Kathetersysteme den Weg des minimal-invasiven Herzklappenersatzes zu ebnet [21].

Vorteile von Katheterverfahren in der Herzchirurgie sind die geringeren perioperativen Komplikationen, kürzere Rekonvaleszenz [14], bessere kosmetische Ergebnisse sowie die erhaltene Thoraxstabilität [22]. Darüber hinaus spielen aus ökonomischer Sicht auch die kürzere Krankenhausverweildauer und die geringeren Kosten eine wichtige Rolle [14].

1992 bewiesen Anderson et al. in einem Tiermodell erstmals die Durchführbarkeit der transluminalen Herzklappenimplantation mittels eines neuen Kathetersystems und selbstexpandierender klappentragender Stents [23]. Auch erste Erfolge des transluminalen Klappenersatzes beim Menschen wurden bereits erzielt [21,24,25]. Dennoch bleiben einige Schwierigkeiten wie u.a. Stentmigration, Klappendysfunktion und Rhythmusstörungen, denen es zu begegnen gilt [14,26,27].

1.2.2 Kunstklappen und Tissue-engineering

Für den Klappenersatz werden derzeit mechanische oder biologische Klappen verwendet. Bis heute stehen jedoch keine Kunstklappen zur Verfügung, die mit den nativen Klappen in Funktion und Haltbarkeit vergleichbar sind.

Konventionelle biologische Herzklappen haben den Nachteil, dass sie bereits nach einigen Jahren Verkalkungen und Degenerationen aufweisen und darüber hinaus keinerlei Wachstumspotenzial besitzen. Daher sind jüngere Patienten und besonders Kinder oftmals auf eine erneute Intervention angewiesen.

Die mechanischen Herzklappen weisen zwar eine lange Haltbarkeit auf, erfordern jedoch zur Thromboembolieprophylaxe eine lebenslange Antikoagulation.

Ein neues Konzept für einen biologischen Herzklappenersatz ist die in-vitro Gewebezüchtung (Tissue-engineering) mit autologen Zellen, die die Möglichkeit der Wiederherstellung vitalen

Klappengewebes eröffnet. An diese „autologe Klappe“ werden hohe Anforderungen gestellt. Sie sollte ideale Flusseigenschaften sowie die Fähigkeit zum Wachstum und zur Regeneration besitzen. Des Weiteren sollte sie keine immunologische Barriere darstellen. Aufgrund der konfluenten Endothelschicht kann auf die Applikation von Antikoagulantien verzichtet werden.

1994 gelang in Boston erstmals die Besiedlung eines Pulmonalklappensegels mit autologen Gefäßzellen [28].

Stock et al. besiedelten Herz-Conduit-Implantate aus Polyhydroxyoktanoiden (PHO) mit gewonnenen Gefäßwandzellen (Fibroblasten, glatten Muskelzellen, Endothelzellen) und implantierten diese in einem Schafmodell. Postoperativ wurde auf die Antikoagulation verzichtet. Nach acht Wochen zeigte sich eine Auskleidung mit Gefäßwandzellen ohne Anzeichen einer Thrombosierung. Die Klappenfunktion schien zwar suffizient, jedoch war kein Wachstum erkennbar [29].

1.3 Ziel der Studie und Fragestellung

Unsere Arbeitsgruppe unter Lutter und Attmann verwendete in vorangegangenen Studien selbstexpandierende Nitinol-Stents bestückt mit klappentragenden Segmenten von Rinderjugularvenen. Diese Xenograft-Prothesen erwiesen sich als einsetzbar und waren auch nach drei Monaten noch suffizient. [30-34] (siehe auch Dissertationsschrift von Frau Cand. med. A. Freistedt, Herrn Cand. med. F. Alten und Herrn Cand. med. C. König). Verwendet wurden Nitinol-Stents mit einem Durchmesser von 22-24 mm und einer Länge von 28 mm. Bei einigen Versuchstieren zeigten sich geringgradige Stentmigrationen.

Um diesen Migrationen vorzubeugen verwendete unsere Arbeitsgruppe selbstexpandierende Nitinolstents mit einem Durchmesser von 24-26 mm und einer Länge von 43 mm. Darüber hinaus bestückten wir den Stent mit einer dezellularisierten porcinen Pulmonalklappe. Unserer Ansicht nach scheinen die anatomischen und funktionalen Verhältnisse von Schweinepulmonalklappen besser für einen Klappenersatz geeignet zu sein. Das Modell dieser Klappen dient als Kontrollgruppe und ist für die weitere Besiedlung mit Gefäßwandzellen geeignet. Die Kultivierung und Besiedlung dieser Klappen mittels Tissue-engineering ist bereits in Planung.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit in-vivo Langzeitversuchen am ovinen Tiermodell. Untersucht werden die hämodynamischen Verhältnisse während der perkutanen Pulmonalklappenimplantation, sowie nach unterschiedlichen Zeiträumen von teils drei, sechs,

acht und zehn Monaten. Des Weiteren soll die Suffizienz der implantierten Klappe und das Migrationsverhalten des Stents beurteilt werden.

Ziel der Gesamtstudie ist es, das Katheterverfahren des perkutanen transfemorale Pulmonalklappenersatzes zu evaluieren und zu optimieren:

Ist die perkutane, transfemorale Applikation generell möglich? Wie ist die hämodynamische Verträglichkeit des Verfahrens? Welche Anforderungen werden an das Applikationssystem und an den selbstexpandierenden klappentragenden Nitinol-Stent gestellt? Wie stellt sich die Funktionsfähigkeit der implantierten Klappe im Langzeitversuch dar? Welche Auswirkungen haben Stentgröße und Stentmigration auf die kardiale Funktion?

1. Material und Methoden

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

In dieser Dissertationsschrift werden die hämodynamischen Ergebnisse der in-vivo Langzeitversuche am ovinen Tiermodell dargestellt. Das tierexperimentelle Vorgehen entsprach den Vorgaben des Deutschen Tierschutzgesetzes und war 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. (Tierversuchsvorhaben "Perkutaner Klappenersatz: I. Tier-experimentelle Prüfung einer neuen operativen Technik zum perkutanen Klappenersatz", Antrag vom 07.06.03 und 03.08.04)

2.1 Applikationskathetersystem (Medtronic Talent)

Für die Platzierung des Klappenstents in Pulmonalposition verwendete unser Arbeitsgruppe das Kathetersystem Medtronic Talent® (Abb.1).

Die Gesamtlänge des Katheters beträgt 156,5 cm mit einer nutzbaren Länge von 90 cm. Der äußere Durchmesser beträgt ca. 7,3 mm (22 French), während der innere Durchmesser ca. 6,5 mm (19,5 French) beträgt.

Das Kathetersystem ist ursprünglich für die Implantation von aortalen Endoprothesen von der Firma Medtronic, Santa Rosa, CA, USA entwickelt worden.

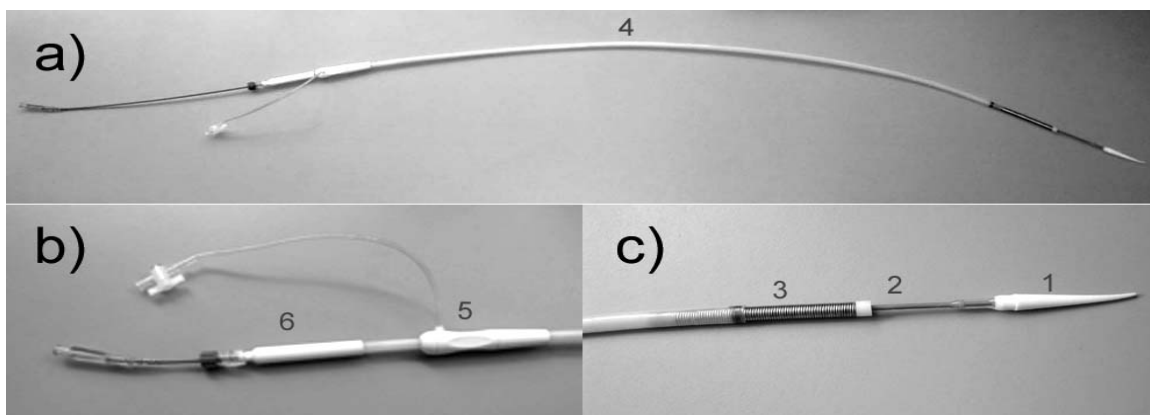


Abb.1 Medtronic Talent 22 French

- a) Katheter mit Gesamtlänge von 156,5 cm und äußerer Führungshülse (4)
- b) proximaler Teil mit Griff + Spülvorrichtung (5) und Pusher (6)
- c) distaler Teil mit Olive (1), Raum für Stent (2) und innerer Führungshülse mit Spiralfeder (3)

2.2 klappentragender Stent

Die Nitinol-Stents sind von der Firma Nitinol Devices & Components Inc, Fremont, CA, USA hergestellt worden. Nitinol ist eine Metallegierung aus Nickel (55%) und Titan (45%). Aufgrund dieser Legierung erhält der Stent seine selbstexpandierende Eigenschaft. Für diese Studie wurden Stents mit einem Durchmesser von 24 – 26 mm gewählt, die Länge der Stents betrug jeweils 43 mm.

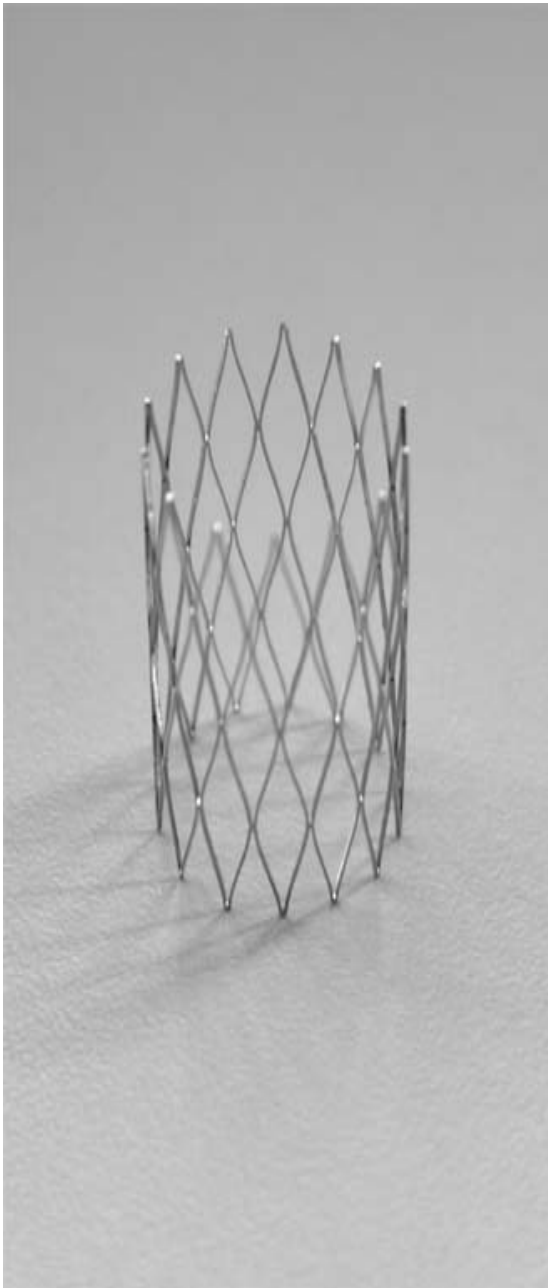


Abb.2 Nitinol-Stent

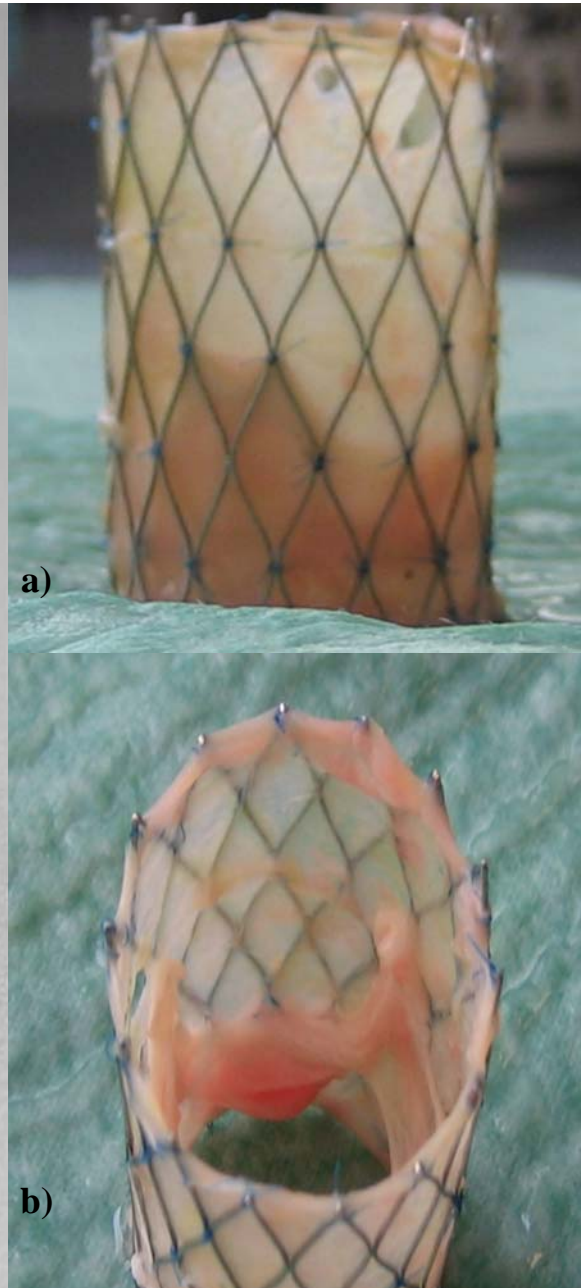


Abb.3 a/b Stent mit porciner

Pulmonalklappe und porciner Dünndarmmukosa

2.3 porcine Pulmonalklappe

Die verwendeten Pulmonalklappen stammen aus Schweineherzen. Das Herz wurde nach Entnahme für mindestens 30 Minuten in eine Betaisodona® Lösung eingelegt. Nach dem Auswaschen mit NaCl-Lösung wurde die Pulmonalklappe präpariert (Abb.4a/b/c).

(siehe auch Dissertationsschrift von Herrn Cand. med. J Bethge)

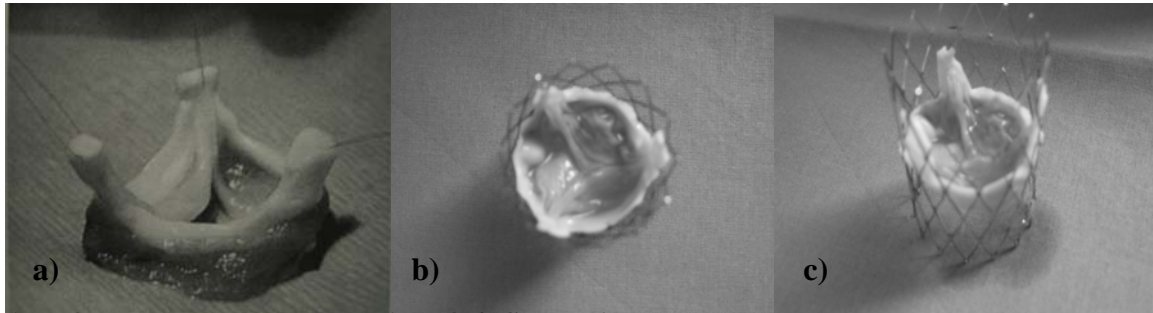


Abb.4a Pulmonalklappe

Abb.4b/c Stent mit Pulmonalklappe

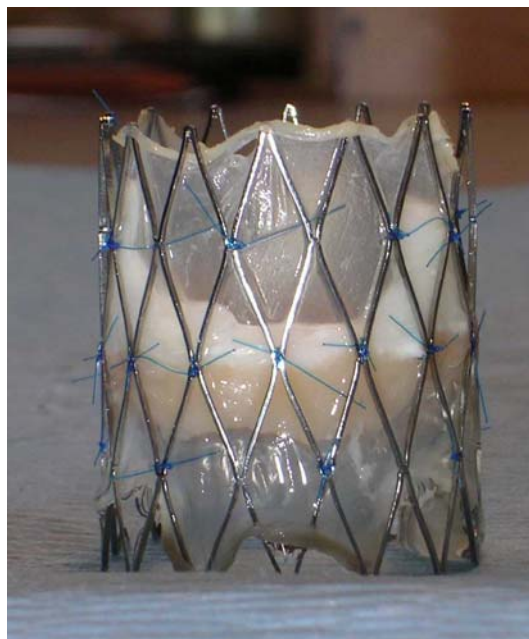


Abb.5 Stent mit Pulmonalklappe und Dünndarmmukosa

Die Fixierung der Dünndarmmukosa und der Pulmonalklappe mit dem Stent erfolgte mit Einzelknopfnähten. Als Nahtmaterial wurde 6-0 USP Prolene bzw. 6-0 USP Mopylen verwendet (Abb.5). Die porcine Dünndarmmukosa diente dem Schutz der Klappe vor eventuellen Schädigungen beim Falten des Stents.

2.3.1 Dezellularisierung der porcinen Pulmonalklappe

Der Stent wird mit eingenähter Klappe und Dünndarmmukosa in einer PBS- (phosphate-buffered-saline) und Antibiotika-Lösung inkubiert. Die Antibiotika-Lösung enthält Gentamicin, Piperacillin, Flucloxacillin, Metronidazol und Amphotericin.

Danach wird die Klappe in einem Gemisch aus Trypsin/EDTA (0,05%/0,02%) und PBS bei 37°C/5% CO₂ für zwölf Stunden dezellularisiert.

Nach einer PBS-Spülung wird der dezellularisierte Klappenstent nun erneut für weitere 24 Stunden in der PBS/Antibiotika-Lösung inkubiert.

Ab jetzt ist die Besiedlung mit Gefäßwandzellen (Fibroblasten, glatten Muskelzellen, Endothelzellen) oder die Implantation des Klappenstents möglich [35].

(siehe auch Dissertationsschrift von Herrn Cand. med. J. Bethge)

2.4 In-vivo Tierversuche

In dieser Arbeit werden in-vivo Versuche mit insgesamt elf Tieren beschrieben. Allen Tieren wurden Stents mit eingenähter porciner Pulmonalklappe implantiert. Das Überleben der Versuchstiere nach der Klappenimplantation wurde explizit angestrebt. Die vorgesehenen Beobachtungszeiträume wurden bei den jeweiligen Tieren unterschiedlich gewählt. Sie betragen teils drei, sechs, acht und zehn Monate. Am Ende der Beobachtungszeiträume erfolgte die Tötung der Tiere in tiefer Narkose.

2.4.1 Versuchstiere

Die Versuchsreihe wurde an Schafen beiderlei Geschlechts durchgeführt. Das Körpergewicht der Tiere lag zwischen 22 und 53 kg.

2.5 Versuchsdurchführung

2.5.1 Prämedikation, Narkose, Beatmung, Messapparatur

Die Prämedikation der Versuchstiere erfolgte durch eine intramuskuläre Injektion von 0,15 - 0,2 mg/kg Körpergewicht (KG) Midazolam und 5 – 10 mg/kg KG Ketamin.

Nach Rasur und Desinfektion eines Ohres wurde ein venöser Zugang über eine Ohrvene angelegt. Die Narkoseeinleitung erfolgte dann durch intravenöse Applikation von 2 mg/kg KG Propofol. Zur Intubation und weiteren Versuchsdurchführung wurden die Tiere in Rückenlage auf dem Operationstisch fixiert. Die Intubation erfolgte unter laryngoskopischer Kontrolle mittels eines Endotrachealtubus. Die Tubusgröße wurde

individuell zwischen 6,0 und 7,5 I.D. (Inside diameter) gewählt. Nach erfolgreicher Intubation wurden die Schafe mit einer flexiblen Magensonde versorgt.

Die maschinelle Beatmung erfolgte mit einem Atemzugsvolumen von 10 – 15 ml/kg KG und 12 – 15 Atemzügen pro Minute. Durch intermittierende Kontrolle der arteriellen Blutgase konnte die Beatmung individuell angepasst werden. Zur Narkoseaufrechterhaltung diente eine kontinuierliche Propofol-Infusion mit initial 12 – 14 mg/kg KG/h. Auch hier war die Möglichkeit der individuellen Narkoseanpassung jederzeit gegeben. Des Weiteren wurden Ketaminboli von 50 mg alle 20 – 30 Minuten appliziert. Zur basalen Volumensubstitution bekamen die Versuchstiere 20 – 30 ml/kg KG Ringer®-Lösung per infusionem. Beide Leisten sowie die zur EKG-Ableitung benötigten Thoraxregionen wurden rasiert und die Leistenregion zusätzlich mit Kodan® (Schülke&Mayr GmbH, Norderstedt) desinfiziert. Mittels drei thorakalen Elektroden wurde die Ableitung II nach Einthoven auf dem EKG-Gerät (HP 78351 A, Hewlett-Packard, Wilmington, USA, Abb.6) dargestellt.

Die Lokalanästhesie der inguinalen Punktionsstellen erfolgte durch Injektion von 2 %igem Mepivacain. Zur präoperativen Antibiotikaphylaxe erhielt jedes Tier 1,5 g Cefuroxim intravenös. Nach steriler Abdeckung erfolgte unter Dopplerkontrolle die Punktion der linken Arteria femoralis und Einlage einer 5 F-Schleuse. Dieser Zugang diente zur arteriellen Blutgasanalyse und zur arteriellen Blutdruckmessung (Druckmessgerät Siemens Sirecust 404-1, Siemens, Erlangen, Abb.7).

Über die arterielle Schleuse wurde zusätzlich ein Millar Micro-Tip® Katheter (Millar Instruments Inc., Houston, Texas, USA, Abb.8) bis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Der Millar-Katheter ermöglicht eine punktuelle Druckmessung an jedem beliebigen Ort im Gefäßsystem und machte die genauen Messungen dieser Studie in Pulmonalarterie, rechtem und linkem Ventrikel realisierbar (vgl. 3.2).



Abb.6 EKG-Gerät, Hewlett-Packard



Abb.7 Druckmessgerät, Siemens Sirecust

Das Monitoring erfolgte hierbei über das Computerprogramm Haemodyn® (Hugo Sachs Elektronik, Hugstetten).

In die linke und rechte Vena femoralis wurden nach Punktion 9 F-Schleusen eingebracht. Hierüber konnten ein Angiographiekatheter (Cordis®, Johnson&Johnson, Langenfeld) sowie ein Messkatheter (Cook®, Aurous®, Bjaeverskov, Denmark) zur Kalibrierung der Angiographieanlage (Multistar Top, Siemens, Erlangen) eingeführt werden.



Abb.8 Millar Micro-Tip® Kathetersystem

2.5.2 Erste Operation / Klappenstentimplantation

Die Versuche wurden in den Räumen der Klinik für Diagnostische Radiologie UKSH, Campus Kiel, Arnold-Heller-Str.7, durchgeführt.

Unter röntgenologischer Kontrolle wurde jetzt ein Führungsdraht über die Vena femoralis bis zur Pulmonalisbifurkation vorgeschoben. Nach vorheriger Gabe von 200 IU/kg KG Heparin zur Thromboembolieprophylaxe, wurde nun die rechte 9 F-Schleuse durch eine 24 F-Schleuse ersetzt. Nachdem der Durchmesser des Pulmonalklappenannulus angiographisch unter Kontrastmittelgabe bestimmt wurde, konnte der Applikationskatheter mit einem entsprechenden Klappenstent bestückt werden.

Der beladene Katheter wurde über den Führungsdraht durch die 24 F-Schleuse in den Truncus pulmonalis eingeführt.

Unter Röntgenkontrolle, Kontrastmittelgabe und Bildschirmmarkierungen wurde der Katheter in Pulmonalisposition gebracht (Abb.9).

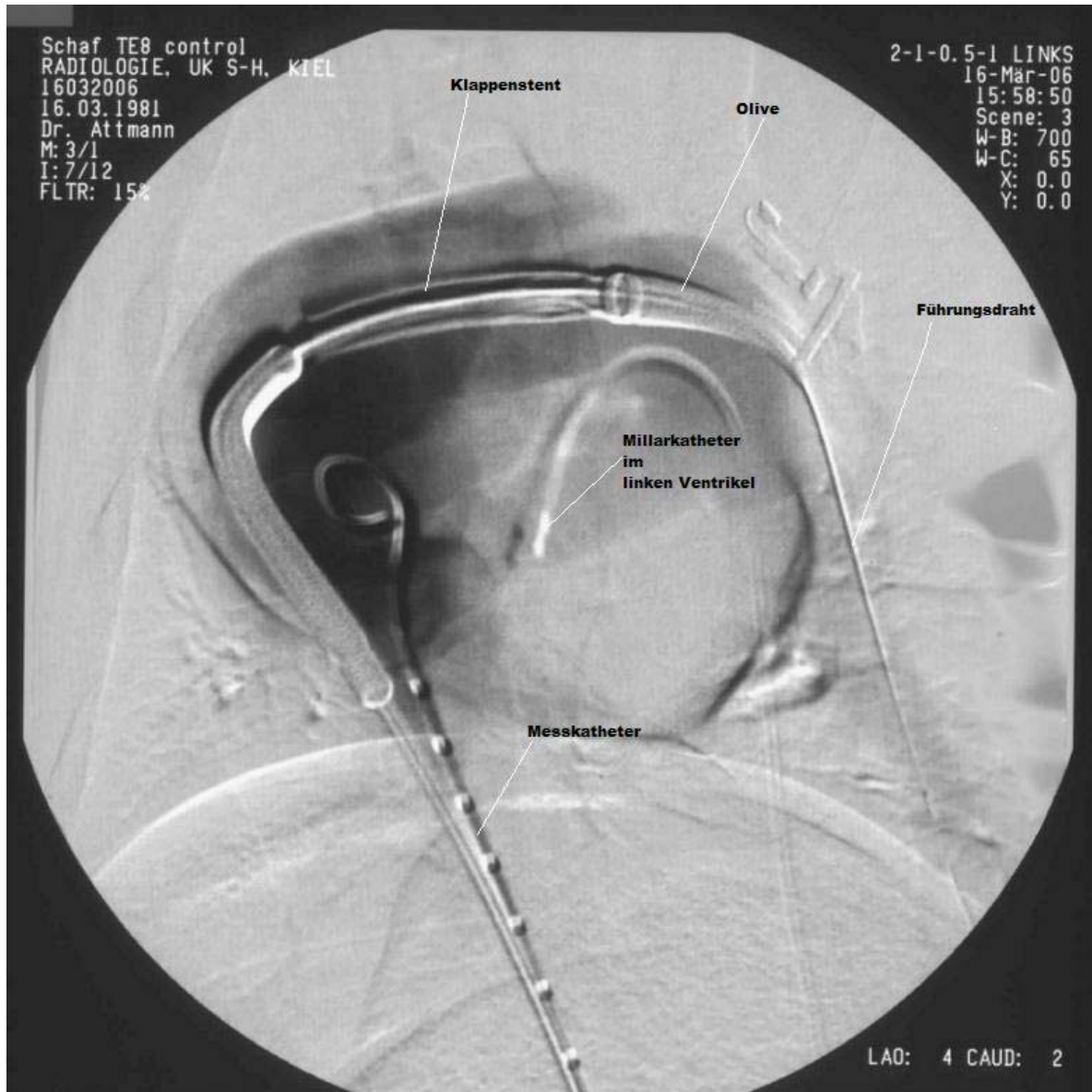


Abb.9 mit Klappenstent beladener Applikationskatheter in Pulmonalisposition

Nach Erreichen der optimalen Position wurde der Klappenstent ausgeworfen. Durch die vollständige Entfaltung des Stents wurde die native Pulmonalklappe an die Gefäßwand gedrückt. Der Applikationskatheter wurde vorsichtig zurückgezogen und aus der 24 F-Schleuse entfernt.

Zur Kontrolle der Stentlage und zur Funktionsprüfung der porcinen Klappe wurde eine weitere Angiographie durchgeführt (Abb.10/11).

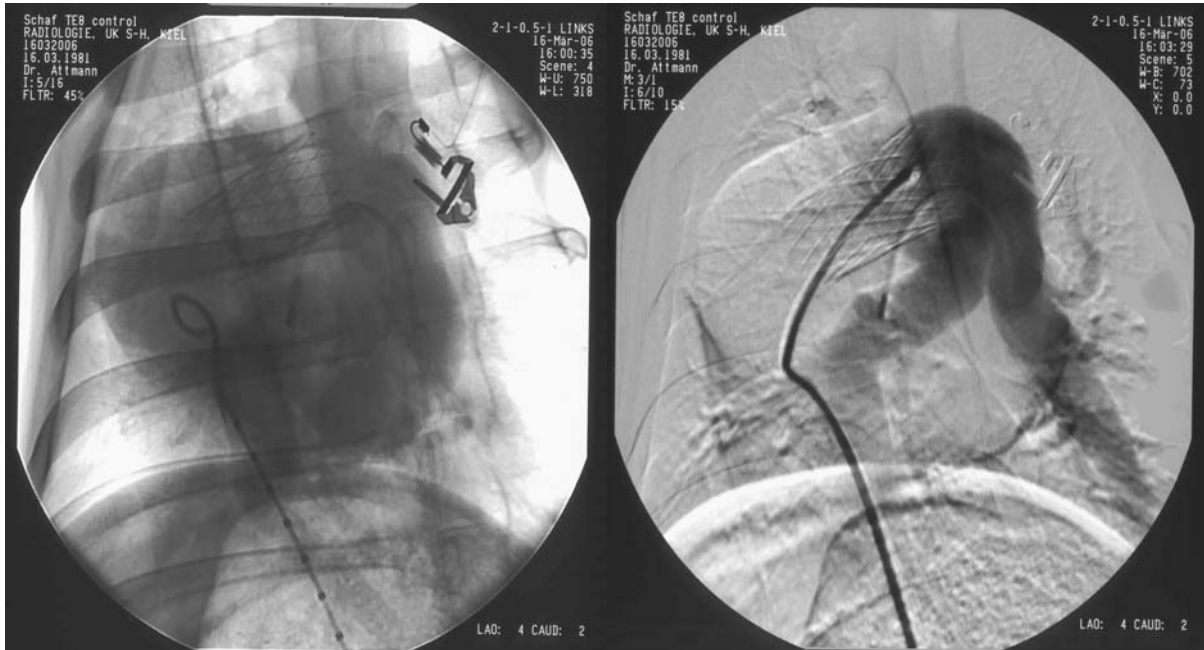


Abb.10 Klappenstent entfaltet

Abb.11 KM-Angiographie: Darstellung der Bifurkation sowie der li. und re. Pulmonalarterie

Der Millar-Katheter, der während der Implantation die Druckverhältnisse des linken Ventrikels aufzeichnete, wurde aus der arteriellen Schleuse entfernt und über die venöse Schleuse in den rechten Ventrikel und in den Truncus pulmonalis vorgeschoben. Im rechten ventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) konnten so die Druckverhältnisse und Kontraktilitätswerte $RV\ dp/dt\ max / RV\ dp/dt\ min$ bestimmt werden. Durch die zusätzliche Messung des supralvalvulären Druckes im Truncus ließ sich der transvalvuläre Gradient errechnen.

Anschließend wurden die Schleusen entfernt, die Punctionsstellen mit Einzelknopf- bzw. mit Z- Nähten verschlossen und die Heparinisierung durch die Gabe von Protamin antagonisiert. Die inguinalen Punctionsstellen wurden darüber hinaus für mindestens 40 Minuten manuell komprimiert. Zur abschließenden Kontrolle der Herzfunktion und Stentposition wurde, unter Aufrechterhaltung der Narkose, eine Echokardiographie und Computertomographie (Sensation 16, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt.

Anschließend wurde die Narkose ausgeleitet und die Tiere in die Stallungen des Instituts für Tierernährung und Stoffwechselphysiologie, Hermann-Rodewald-Str.9, 24105 Kiel, verbracht.

Dort erhielten die Tiere zur Endokarditisprophylaxe eine wöchentliche i.m.-Injektion von 15 mg/kg KG Langomax® (Wirkstoff: Amoxicillin-Trihydrat). Darüber hinaus konnte bei dieser

wöchentlichen Visite der Allgemeinzustand des Tieres sowie die Klappenfunktion durch Auskultation beurteilt werden.

2.5.3 Zweite Operation und Abschlussuntersuchung

Bei zwei Tieren wurde nach drei Monaten eine Zwischenuntersuchung durchgeführt. Die Prämedikation und Anästhesie entsprach der vorherigen Versuchsdurchführung (vgl. 2.5.1). Druckmessungen, Angiographie, Echokardiographie und Computertomographie dienten der Kontrolle von Stentlage, Klappensuffizienz und der Diagnostik von eventuellen Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen, Perikarderguss und Stentperforationen.

Die endgültige Abschlussuntersuchung der Versuchstiere erfolgte dann zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Um eine bessere Verlaufsbeobachtung zu erhalten, wurden bei zwei Tieren nach sechs, bei einem Tier nach acht und bei einem weiteren Tier nach zehn Monaten die Abschlussuntersuchungen durchgeführt. Auch diese Untersuchung entsprach dem Schema der ersten Versuchsdurchführung (vgl. 2.5.1). Nach abgeschlossener Messung und Diagnostik wurde die Narkosetiefe erhöht und das Tier unter EKG- und Auskultationskontrolle mit einer i.v.-Injektion von 20ml Kalium-Chlorid-Lösung (7,46%) euthanasiert.

2.5.4 Explantation des Klappenstents

Die Explantation erfolgte im experimentellen Tier-OP der Klinik für Herz-Gefäßchirurgie, UKSH, Campus Kiel, Schwanenweg 20, 24105 Kiel.

Der Thorax wurde linksseitig im 4. Intercostalraum eröffnet. Mittels Rippenspreizer wurde der Operationssitus vergrößert, um etwaige pathologische Veränderungen des Mediastinums und des Perikards beurteilen zu können. Das Perikard wurde eröffnet und eventuelle Perikardergüsse dokumentiert. Durch Palpation des Herzens konnte bereits die Stentlage in situ beurteilt werden. Nach Präparation der Porta arteriosa (Aorta, Tr. pulmonalis) und Porta venosa (Vv. cavae, Vv. pulmonales) wurde das Herz entfernt. Um die genaue Stentlage und den makroskopischen Befund der porcinen Klappe zu beurteilen, wurde der Truncus pulmonalis und der rechte Ventrikel eröffnet und freipräpariert. Die gesamte Explantation wurde fotografisch dokumentiert.

2.6 Hämodynamik

Die systolische, diastolische und mittlere arterielle Blutdruckmessung, sowie die Messungen der Herzfrequenz (bpm) mittels EKG erfolgten zu folgenden Zeitpunkten:

- vor OP-Beginn
- Einführen des Applikationskatheters
- Applikationskatheter im rechten Ventrikel
- Applikationskatheter im Truncus pulmonalis
- während Stentfreisetzung
- nach Stentfreisetzung
- fünf Minuten nach Stentfreisetzung
- Zwischenversuch nach drei Monaten bei zwei Tieren (Tier 2, 5)
- nach sechs Monaten bei zwei Tieren (Tier 5, 6)
- nach acht Monaten bei einem Tier (Tier 7)
- nach zehn Monaten bei einem Tier (Tier 11)

Die Messdaten der Versuchstiere 5, 6, 7 und 11 wurden nach der Abschlussuntersuchung (nach sechs, acht und zehn Monaten) zusammengefasst und als „Langzeitmessung“ gewertet.

Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt_{max} und die maximale Relaxationsgeschwindigkeit dp/dt_{min} wurden mit dem Millar-Micro-Tip® Katheter (Abb.8) bestimmt. Der Kontraktilitätswert dp/dt_{max} entspricht der 1. Ableitung des Druckes nach der Zeit, während der Wert dp/dt_{min} als Verhältnis des negativen Druckanstiegs zur Zeit die maximale Relaxationsgeschwindigkeit darstellt und die diastolische Funktion des Ventrikels repräsentiert. Diese Werte dienen zur Quantifizierung der Kontraktilität bzw. der Relaxationseigenschaften des linken Ventrikels und werden in mmHg/s angegeben.

Während der Implantation zeichnete das Computerprogramm Haemodyn® (vgl. 2.5.1) über den Millar-Katheter die Werte LV dp/dt_{max} und LV dp/dt_{min} des linken Ventrikels auf. Zur genauen Beurteilung werden die Werte zu folgenden Zeitpunkten bestimmt:

- vor Stentimplantation
- während Stentfreisetzung
- nach Stentfreisetzung
- zwei Minuten nach Stentfreisetzung
- fünf Minuten nach Stentfreisetzung
- Zwischenversuch nach drei Monaten bei zwei Tieren (Tier 2, 5)
- nach sechs Monaten bei zwei Tieren (Tier 5, 6)

- nach acht Monaten bei einem Tier (Tier 7)
- nach zehn Monaten bei einem Tier (Tier 11)

Die Messdaten der Versuchstiere 5, 6, 7 und 11 wurden nach der Abschlussuntersuchung (nach sechs, acht und zehn Monaten) zusammengefasst und als „Langzeitmessung“ gewertet.

Nach erfolgreicher Implantation wurde der Millar-Katheter aus dem linken Ventrikel entfernt und über die venöse Schleuse in den rechten Ventrikel und den Truncus pulmonalis vorgeschoben. So konnten der Druck im Truncus pulmonalis (Pulmonalarterie) sowie der Druck und die Kontraktilitätswerte $RV dp/dt_{max}$ und $RV dp/dt_{min}$ bestimmt werden. Die Differenz zwischen systolischem Druck im rechten Ventrikel und systolischem Druck im Truncus ergibt den transvalvulären Gradienten.

Die Messungen dieser Versuchsparameter wurden bei der Implantation, bei der Zwischenuntersuchung (nach drei Monaten) und bei der Abschlussuntersuchung (Langzeitmessung) durchgeführt und gegenübergestellt.

2.7 Statistikprogramm

Die Tabellenkalkulation wurde mit MS EXCEL 2003 für Windows auf IBM- kompatiblen Rechnern durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Versuchsparameter erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS Version 10.1 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) für Windows unter Verwendung des t-Tests. Der t-Test ist eine Entscheidungsregel auf einer mathematischen Grundlage, mit deren Hilfe ein Unterschied zwischen den empirisch gefundenen Mittelwerten zweier Gruppen näher analysiert werden kann. Er liefert eine Entscheidungshilfe dafür, ob ein gefundener Mittelwertunterschied rein zufällig entstanden ist oder ob es wirklich bedeutsame Unterschiede zwischen den zwei untersuchten Gruppen gibt. Die Durchführung erfolgte als „gepaarter“ und „zweiseitiger“ t-Test.

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ angenommen.

2. Ergebnisse

3.1 Übersicht

Die Implantation des Klappenstents mit porciner Klappe erfolgte bei elf Tieren. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über Tiere, Zwischenversuch, Todeszeitpunkt und Todesursache (Tab.1).

Um eine Verlaufsbeobachtung zu erhalten, wurden die Abschlussuntersuchungen an verschiedenen Tieren zu unterschiedlichen Zeitpunkten (3, 6, 8, 10 Monaten) durchgeführt. Aufgrund der geringen Anzahl an Versuchstieren wurden die Messdaten der Tiere 5, 6, 7 und 11 nach der Abschlussuntersuchung (nach sechs, acht und zehn Monaten) zusammengefasst und als „Langzeitmessung“ gewertet.

Tab. 1 Übersicht

Schaf-Nr.	Zwischenversuch	Todeszeitpunkt	Todesursache
1	-----	1. postop. Tag	Stentperforation
2	nach 3 Monaten	nach 5 Monaten	Euthanasie
3	-----	intraoperativ	Stentperforation
4	-----	intraoperativ	Stentfehlage
5	nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	Euthanasie
6	-----	nach 6 Monaten	Euthanasie
7	-----	nach 8 Monaten	Euthanasie
8	-----	1. postop. Tag	Stentfehlage
9	-----	5. postop. Tag	Perikardtampnade
10	-----	1. postop. Tag	Stentperforation
11	-----	nach 10 Monaten	Euthanasie

3.2 Ergebnisse der Hämodynamik Messungen

3.2.1 Herzfrequenz

Zur statistischen Prüfung der Parameter Herzfrequenz und arterieller Blutdruck werden die Mittelwerte „Einführen des Katheters“, „Katheter im rechten Ventrikel“, „Katheter im Truncus“, „während Stentfreisetzung“, „nach Stentfreisetzung“ und „5 min. nach Freisetzung“ auf die Mittelwerte „vor OP-Beginn“ bezogen, um den intraoperativen Einfluss

der Stentimplantation auf den Kreislauf zu evaluieren. Des Weiteren werden die Mittelwerte „während Stentfreisetzung“ mit den Mittelwerten „nach Stentfreisetzung“ und „5 min. nach Freisetzung“ verglichen, um die Erholung des Organismus nach der Stentplatzierung zu beurteilen. Der erste Wert steht für den exakten Zeitpunkt der Stentfreisetzung, letztere für die Suffizienz des Klappenstents nach Entfernung des Applikationskatheters. Zur Evaluation der Langzeitergebnisse werden die Mittelwerte „vor OP-Beginn“ den Werten „nach 3 Monaten“ bzw. „nach 6, 8, 10 Monaten/Langzeitmessung“ gegenübergestellt.

Die Herzfrequenz in Ruhe lag bei den Tieren vor der Operation im Mittel bei 136,2 Schlägen pro Minute (bpm). Der höchste Wert wurde unmittelbar nach Stentfreisetzung erreicht und entsprach durchschnittlich 163,5 bpm ($p=0,001$). Fünf Minuten nach Stentfreisetzung sank der Wert um ca. elf Prozent auf 143,8 bpm. Am Ende der Beobachtungszeiträume nach drei Monaten (128,5 bpm; $p=0,035$) und nach der Langzeitmessung (130,3 bpm; $p=0,020$) lagen die Durchschnittswerte unter dem Ausgangswert.

Diagramm 1 und Tabelle 2 zeigen die mittlere Herzfrequenz im Verlauf der Implantation.

Herzfrequenz [1/min]

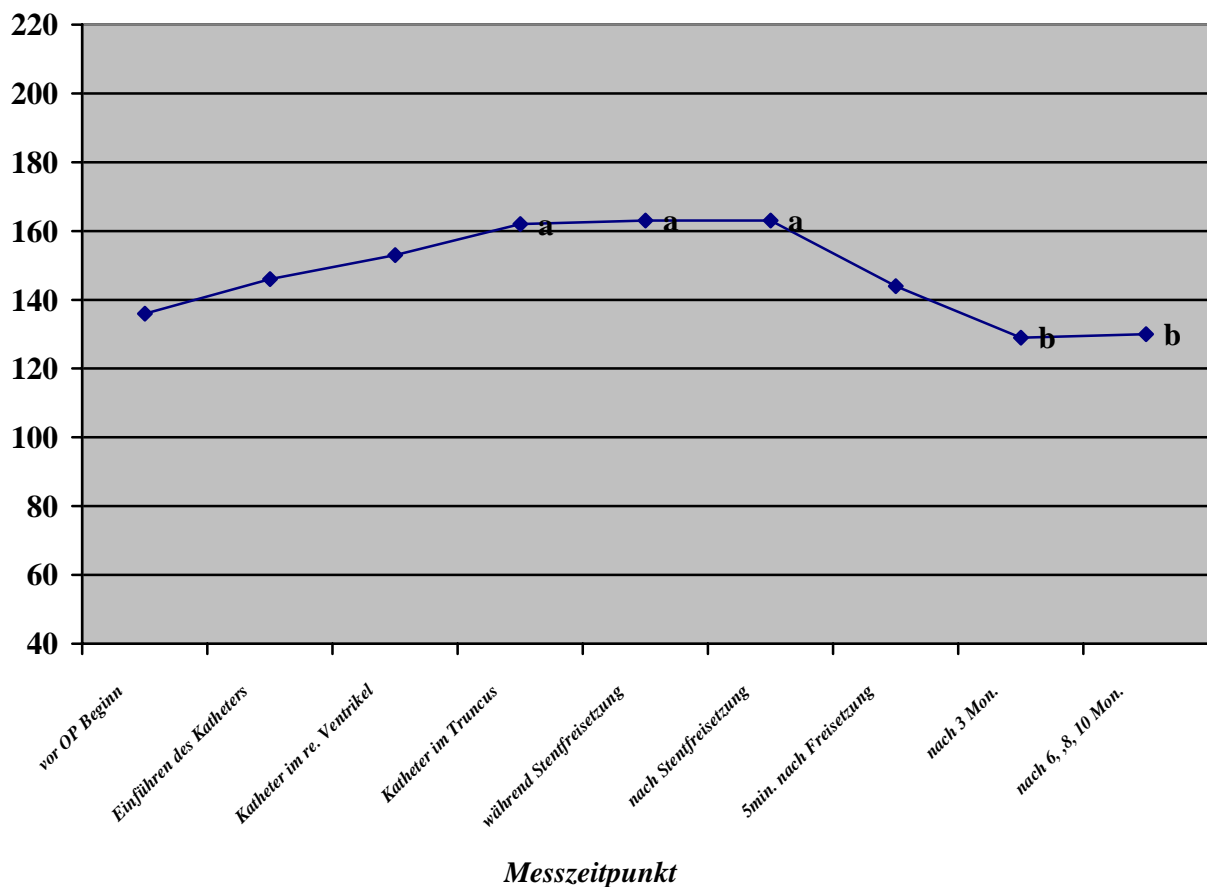


Diagramm 1 Mittelwerte der Herzfrequenz im Verlauf [1/min.], a = signifikante Zunahme zum Ausgangswert, ($p < 0,05$), b = signifikante Abnahme zum Ausgangswert, ($p < 0,05$)

Tab. 2 Herzfrequenz (HF) [1/min]

t = Tier verstorben

Zahlen in Klammern = Überlebenszeit in Monaten (von Implantation bis Explantation)

a = signifikante Zunahme zum Ausgangswert, ($p < 0,05$)b = signifikante Abnahme zum Ausgangswert, ($p < 0,05$)

Schaf-Nr.	Zeitpunkt der Messung								
	vor OP-Beginn	Einführen des Katheters	Katheter im re. Ventrikel	Katheter im Truncus	während Stentfreisetzung	nach Stentfreisetzung	5 min nach Freisetzung	nach 3 Monaten	nach 6, 8, 10 Monaten <i>Langzeitmessung</i>
1	133	143	149	153	161	163	157	t	
2	139	150	158	175	170	156	148	122	t
3	132	145	154	156	157	160	t		
4	136	157	168	188	190	193	t		
5	154	162	170	180	153	150	145	135	150 (6)
6	133	144	155	168	146	148	131		121 (6)
7	136	142	147	155	168	170	170		122 (8)
8	138	142	144	152	180	185	139	t	
9	135	143	150	144	165	167	127	t	
10	119	125	124	124	134	139	127	t	
11	143	152	159	171	173	168	150		128 (10)
MW	136,2	145,9	152,5	160,5a	163,4a	163,5a	143,8	128,5b	130,3b
SD	8,4	9,6	12,5	18,1	15,7	15,8	14,4	9,2	13,5

3.2.2 Arterieller Blutdruck

Die erfassten Daten der arteriellen Blutdruckmessungen sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt. Tabelle 3 gibt die systolischen Drücke, Tabelle 4 die diastolischen Drücke und Tabelle 5 die arteriellen Mitteldrücke wieder.

Bezogen auf den Ausgangswert von 129,5 mmHg nehmen die ersten sechs systolischen Blutdruckwerte signifikant ab. Der deutlichste Blutdruckabfall erfolgt zum Zeitpunkt der Stentfreisetzung (99,9 mmHg, $p=0,009$). Anschließend steigt der systolische Druck nach den ersten fünf Minuten stetig an, erreicht jedoch nicht den Ausgangswert.

Die Langzeitmessung zeigt wiederum einen signifikanten Abfall in Bezug auf den Ausgangswert ($p=0,001$).

In Bezug auf den diastolischen Ausgangswert von 97,0 mmHg sinkt der Druck am deutlichsten bei Stentfreisetzung (71,1 mmHg, $p=0,002$). Der arterielle Mitteldruck „vor OP-Beginn“ liegt bei 107,8 mmHg und beträgt bei Stentfreisetzung nur noch 81,2 mmHg ($p=0,002$). Auch hier steigen der diastolische Druck, sowie der arterielle Mitteldruck nach kurzer Erholungsphase wieder an.

Tab. 3 systolischer Blutdruck [mmHg]

t = Tier verstorben

Zahlen in Klammern = Überlebenszeit in Monaten (von Implantation bis Explantation)

b = signifikante Abnahme, ($p < 0,05$)

Schaf-Nr.	Zeitpunkt der Messung								
	vor OP-Beginn	Einführen des Katheters	Katheter im re. Ventrikel	Katheter im Truncus	während Stentfreisetzung	nach Stentfreisetzung	5 min nach Freisetzung	nach 3 Monaten	nach 6, 8, 10 Monaten <i>Langzeitmessung</i>
1	128	126	121	98	88	107	122	t	
2	125	126	123	111	142	124	129	148	t
3	138	138	139	141	107	110	t		
4	132	130	137	136	99	108	t		
5	145	137	128	114	135	145	130	109	133 (6)
6	140	131	131	131	119	135	107		127 (6)
7	131	123	111	106	93	100	110		120 (8)
8	109	101	97	84	66	58	87	t	
9	125	115	105	85	75	103	125	t	
10	118	110	101	89	101	104	102	t	
11	134	127	119	111	74	105	109		121 (10)
MW	129,5	124,1 b	119,3 b	109,6 b	99,9 b	109,0 b	113,4 b	128,5	125,3 b
SD	10,2	11,1	14,3	19,9	24,6	22,3	14,4	27,6	6,0

Tab. 4 diastolischer Blutdruck [mmHg]

t = Tier verstorben

Zahlen in Klammern = Überlebenszeit in Monaten (von Implantation bis Explantation)

b = signifikante Abnahme, ($p < 0,05$)

Schaf-Nr.	Zeitpunkt der Messung									
	Pdia [mmHg]	vor OP-Beginn	Einführen des Katheters	Katheter im re. Ventrikel	Katheter im Truncus	während Stentfreisetzung	nach Stentfreisetzung	5 min nach Freisetzung	nach 3 Monaten	nach 6, 8, 10 Monaten <i>Langzeitmessung</i>
1		100	95	91	89	64	74	112	t	
2		97	93	91	90	87	102	107	121	t
3		100	93	89	87	75	85	t		
4		114	103	93	91	69	79	t		
5		104	92	93	90	103	103	96	80	95 (6)
6		109	103	99	97	83	109	86		104 (6)
7		87	86	84	84	63	61	77		85 (8)
8		83	81	77	75	48	44	71	t	
9		91	86	80	78	51	81	103	t	
10		88	85	84	83	85	87	87	t	
11		94	92	90	90	55	73	84		101 (10)
MW		97,0	91,7 ^b	88,3 ^b	86,7 ^b	71,1 ^b	81,6 ^b	91,4	100,5	96,3
SD		9,6	7,0	6,4	6,3	17,1	19,1	13,9	28,9	8,4

Tab. 5 arterieller Mitteldruck [mmHg]

t = Tier verstorben

Zahlen in Klammern = Überlebenszeit in Monaten (von Implantation bis Explantation)

b = signifikante Abnahme, ($p < 0,05$)

Schaf-Nr.	Zeitpunkt der Messung								
	vor OP-Beginn	Einführen des Katheters	Katheter im re. Ventrikel	Katheter im Truncus	während Stentfreisetzung	nach Stentfreisetzung	5 min nach Freisetzung	nach 3 Monaten	nach 6, 8, 10 Monaten <i>Langzeitmessung</i>
1	109	105	101	82	72	85	115	t	
2	106	104	102	97	105	109	114	130	t
3	113	108	106	105	86	93	t		
4	120	112	108	106	79	89	t		
5	118	107	105	98	114	117	107	90	108 (6)
6	119	112	110	108	95	118	93		112 (6)
7	102	98	93	91	73	74	88		97 (8)
8	92	88	84	78	54	49	76	t	
9	102	96	88	80	67	88	110	t	
10	98	93	90	85	90	93	92	t	
11	107	104	100	97	61	84	92		108 (10)
MW	107,8	102,5	98,8	94,3	81,2 ^b	90,8 ^b	98,6	110,0	106,3
SD	9,1	7,8	8,7	10,2	18,5	19,7	13,5	28,3	6,4

In Diagramm 2 sind die Mittelwerte der arteriellen Drücke während der Implantation, sowie nach den jeweiligen Beobachtungszeiträumen graphisch dargestellt. Es zeigt sich auch hier die Erholung der Kreislaufsituation im Verlauf.

Arterieller Druck [mmHg]

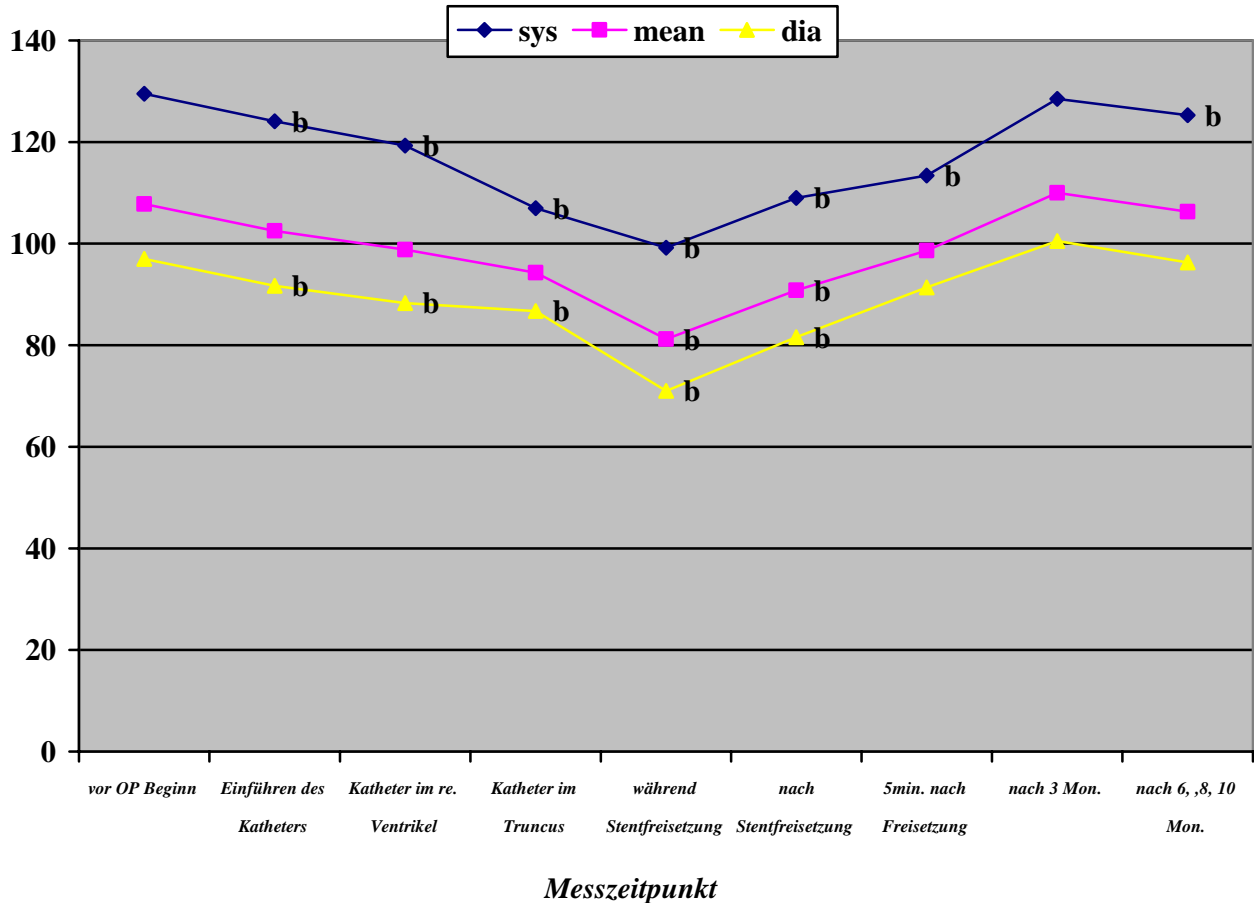


Diagramm 2 systolischer Druck (P sys), diastolischer Druck (P dia), arterieller Mitteldruck (P mean) im Verlauf, alle Werte in mmHg
b = signifikante Abnahme, ($p < 0,05$)

3.2.3 Druck im Truncus pulmonalis

Der Druck im Truncus pulmonalis, entspricht dem Druck in den Pulmonalarterien (P PA [mmHg]). Der Druck wurde unmittelbar nach Platzierung des klappentragenden Stents sowie bei zwei Tieren nach drei, bei zwei Tieren nach sechs und bei jeweils einem Tier nach acht und zehn Monaten mithilfe des Millar-Katheters gemessen.

Nach Applikation des Klappenstents zeigte sich im Mittel ein Druck von 26,2 zu 10,3 mmHg distal der implantierten Klappe. Mit Ausnahme von Tier 2 sanken die langfristigen Mittelwerte deutlich ab (nach 6, 8, 10 Monaten = 17,2/6,3 mmHg, systolisch $p=0,008$; diastolisch $p=0,072$) (siehe Tab. 6). Bei Versuchstier 2 zeigte sich nach drei Monaten ein

deutlich pathologisch erhöhter Druck von 51,0 zu 29,3 mmHg. Zwei Monate später erfolgte die Euthanasie und Explantation des Stents.

Tab. 6 Druck im Truncus pulmonalis [mmHg], distal der implantierten Pulmonalklappe

t = Tier verstorben

Zahlen in Klammern = Überlebenszeit in Monaten (von Implantation bis Explantation)

b = signifikante Abnahme, ($p < 0,05$)

P PA [mmHg]	Zeitpunkt					
	nach Implantation		nach 3 Mon.		nach 6, 8, 10 Monaten <i>Langzeitmessung</i>	
	<i>sys</i>	<i>dia</i>	<i>sys</i>	<i>dia</i>	<i>sys</i>	<i>dia</i>
1	26,3	10,8	t			
2	21,5	9,4	51,0	29,3		
3	t					
4	t					
5	28,8	12,0	16,6	4,1	18,3 (6)	4,7 (6)
6	25,2	9,5			16,6 (6)	5,5 (6)
7	24,8	10,7			15,4 (8)	9,2 (8)
8	29,5	15,4	t			
9	29,0	10,5	t			
10	27,3	7,3	t			
11	23,0	7,3			18,5 (10)	5,5 (10)
MW	26,2	10,3	33,8	16,7	17,2 ^b	6,3
SD	2,8	2,5	24,3	17,8	1,5	2,0

3.2.4 Druck im rechten Ventrikel

Nach Implantation des Klappenstents sowie bei den jeweiligen Tieren nach drei, sechs, acht bzw. zehn Monaten wurde der Druck im rechten Ventrikel mithilfe des Millar-Katheters gemessen. Nach Stentimplantation zeigte sich im Mittel ein Wert von 29,9 zu 8,6 mmHg. Ähnlich wie bei den Werten im Truncus pulmonalis nahm auch hier, mit Ausnahme von Tier 2, der Druck im Beobachtungszeitraum ab (6, 8, 10 Mon. = 20,8/6,7 mmHg; $p=0,044/p=0,96$) (siehe Tab.7).

Bei Tier 3 kam es kurz nach Freisetzen des Stents zu Herzrhythmusstörungen, die in ein Kammerflimmern übergingen. Die anschließende Herzmassage (Abb.12) und die mehrfache Defibrillation (Abb.13) blieben erfolglos. Die Autopsie zeigte eine, durch den Stent verursachte, Perforation des Truncus pulmonalis.

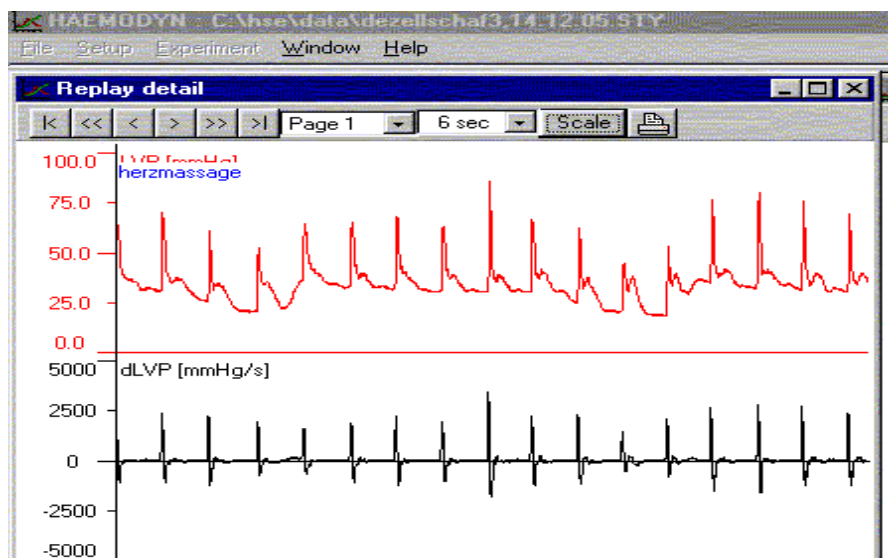


Abb. 12 Druckkurve im li. Ventrikel bei manueller Herzmassage, Schaf 3, Haemodyn®

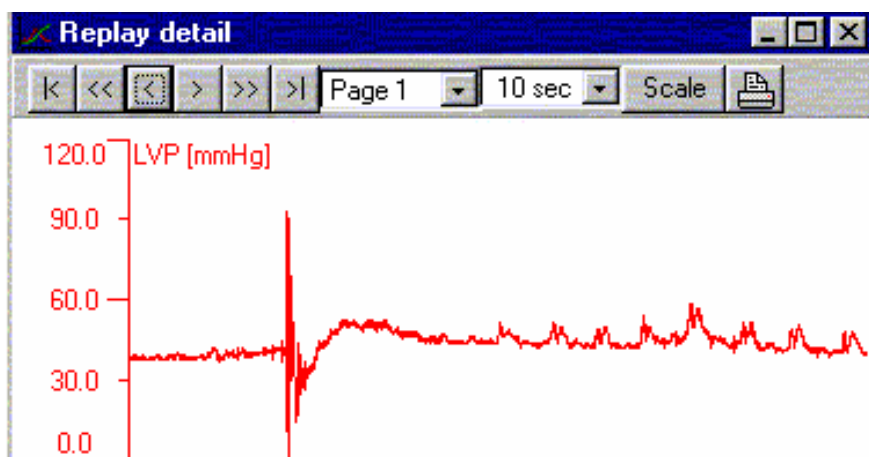


Abb. 13 Druckkurve im li. Ventrikel bei externer Defibrillation, Schaf 3, Haemodyn®

Tab. 7 Druck im rechten Ventrikel [mmHg]

t = Tier verstorben

Zahlen in Klammern = Überlebenszeit in Monaten (von Implantation bis Explantation)

b = signifikante Abnahme, ($p < 0,05$)

P RV [mmHg]	Zeitpunkt					
	Schaf-Nr.	nach Implantation		nach 3 Mon.		nach 6, 8, 10 Monaten <i>Langzeitmessung</i>
		<i>sys</i>	<i>dia</i>	<i>sys</i>	<i>dia</i>	<i>sys</i>
1	29,2	11,5	t			
2	30,0	6,6	46,6	19,4		
3	t					
4	t					
5	33,2	8,3	18,6	3,3	20,0 (6)	7,2 (6)
6	26,5	4,5			18,1 (6)	7,3 (6)
7	26,8	5,6			21,2 (8)	5,2 (8)
8	34,7	10,4	t			
9	33,5	13,5	t			
10	29,0	8,6	t			
11	26,7	8,5			24,0 (10)	7 (10)
MW	29,9	8,6	32,6	11,4	20,8 ^b	6,7
SD	3,2	2,9	19,8	11,4	2,5	1,0

3.2.5 Druckgradient

Nach Implantation des klappentragenden Stents und Bestimmung der Drücke im Truncus pulmonalis und im rechten Ventrikel konnte der Druckgradient über der eingesetzten Prothese ermittelt werden. Der Gradient ergibt sich aus der Differenz der jeweiligen systolischen Werte des rechten Ventrikels und des Truncus pulmonalis. Post implantationem wurde im Mittel ein Gradient von 4,2 mmHg gemessen. Bei der Abschlussuntersuchung war der Gradient nur leicht gesunken und nicht signifikant.

Tab. 8 Druckgradient [mmHg]

t = Tier verstorben

Zahlen in Klammern = Überlebenszeit in Monaten (von Implantation bis Explantation)

P Gradient [mmHg]	Zeitpunkt		
	Schaf-Nr.	nach Implantation	nach 3 Mon.
1	6,0	t	
2	8,5	4,9	
3	t		
4	t		
5	4,4	2,0	2,0 (6)
6	1,3		1,5 (6)
7	2,0		5,8 (8)
8	5,3	t	
9	4,5	t	
10	1,7	t	
11	3,7		5,5 (10)
MW	4,2	3,5	3,7
SD	2,3	2,1	2,3

3.2.6 LV $dp/dt_{\max/\min}$

Zur statistischen Prüfung auf Signifikanzen werden die Mittelwerte „während Stentfreisetzung“ und „nach Stentfreisetzung“ auf die Werte „vor Stentimplantation“ bezogen, um den intraoperativen Einfluss der Stentimplantation auf die Kontraktionskraft des Myokards zu evaluieren. Ferner werden die Werte „2 Minuten nach Stentfreisetzung“ und „5 Minuten nach Stentfreisetzung“ mit den Werten „nach Stentfreisetzung“ verglichen, um die Erholung des Organismus zu beurteilen. Zur Evaluierung der Langzeitergebnisse werden ferner die Werte „5 Minuten nach Stentfreisetzung“ den Werten „nach 3 Monaten“ und den Werten der Langzeitmessung (nach sechs, acht bzw. zehn Monaten) gegenüber gestellt (siehe Tabelle 9 und 10).

Der Ausgangskontraktionswert lag im Mittel bei 2717,1 mmHg/s. Das Absinken der Kontraktionswerte während der Prozedur war nicht signifikant. Nach Abschluss der Beobachtungszeit zeigte sich im Mittel eine nicht signifikante Reduktion um ca. 14,5 Prozent unter den Ausgangswert (siehe Tab. 9).

Der Ausgangsrelaxationswert des linken Ventrikels lag im Mittel bei -2768,6 mmHg/s. „Während Stentfreisetzung“ veränderte sich der Wert auf -2977,7 mmHg/s ($p=0,51$) und näherte sich „nach Stentfreisetzung“ wieder dem Ausgangswert auf -2720,8 mmHg/s ($p=0,81$). Die Langzeitwerte nach den jeweiligen Beobachtungszeiträumen waren ebenfalls erniedrigt, ohne jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen (siehe Tab. 10).

Tab. 9 LV dp/dt_{max} [mmHg/s],

t = Tier verstorben, Zahlen in Klammern = Überlebenszeit in Monaten

LV dp/dt _{max} [mmHg/s]	Zeitpunkt der Messung						
	Schaf-Nr.	vor Stentimplantation	während Stentfreisetzung	nach Stentfreisetzung	2 min nach Freisetzung	5 min nach Freisetzung	nach 3 Monaten
1	2845	2735	2154	2238	2488	t	
2	3024	3633	3880	2511	2168	3847	t
3	2927	2676	2491	2457	t		
4	2777	2760	2593	2561	t		
5	2910	3366	3347	3290	3195	2130	3068 (6)
6	2568	2986	2739	2587	2549		2263 (6)
7	2904	2491	1914	1911	2142		1874 (8)
8	2027	1217	1483	2416	2378	t	
9	3197	3252	3100	2967	3404	t	
10	2453	2492	2743	2739	2771	t	
11	2263	2035	1522	1923	2206		2095 (10)
MW	2717,1	2694,3	2542,4	2509,1	2589,0	2988,5	2325,0
SD	351,4	665,9	744,4	408,3	453,4	1214,1	520,3

Tab. 10 LV dp/dt_{min}, [mmHg/s],

t = Tier verstorben, Zahlen in Klammern = Überlebenszeit in Monaten

LV dp/dt _{min} [mmHg/s]	Zeitpunkt der Messung						
	Schaf-Nr.	vor Stentimplantation	während Stentfreisetzung	nach Stentfreisetzung	2 min nach Freisetzung	5 min nach Freisetzung	nach 3 Monaten
1	-2952	-3164	-3019	-2878	-2952	t	
2	-3024	-2454	-3366	-3819	-3043	-2699	t
3	-3176	-3000	-2789	-2865	t		
4	-2986	-2955	-2653	-2699	t		
5	-2777	-3252	-3576	-3461	-3480	-2568	-2788 (6)
6	-3024	-3043	-2815	-3328	-3252		-3072 (6)
7	-3307	-3005	-2726	-2168	-2727		-2197 (8)
8	-1997	-1545	-1350	-1484	-1147	t	
9	-2457	-3516	-3214	-3100	-3290	t	
10	-1997	-4793	-2849	-3233	-3003	t	
11	-2758	-2028	-1572	-1564	-2028		-2096 (10)
MW	-2768,6	-2977,7	-2720,8	-2781,7	-2802,4	-2633,5	-2538,3
SD	442,2	832,5	686,5	755,5	657,8	92,6	468,8

3.2.7 RV $dp/dt_{max/min}$

Zur Beurteilung der Entwicklung von Kontraktilitäts- und Relaxationsfähigkeit des rechten Ventrikels werden die Mittelwerte der Messung nach Implantation, nach drei Monaten und die Mittelwerte der Langzeitmessung gegenübergestellt (siehe Tab. 11 und 12).

Tab. 11 RV dp/dt_{max} , [mmHg/s],

t = Tier verstorben

Zahlen in Klammern = Überlebenszeit in Monaten (von Implantation bis Explantation)

RV dp/dt_{max} [mmHg/s]	Zeitpunkt		
	Schaf-Nr.	nach Implantation	nach 3 Mon.
1	593	t	
2	672	928	
3	589	t	
4	t		
5	632	761	745 (6)
6	481		390 (6)
7	609		485 (8)
8	734	t	
9	533	t	
10	519	t	
11	523		509 (10)
MW	588,5	844,5	532,3
SD	77,6	118,1	150,9

Tab. 12 RV dp/dt_{min}, [mmHg/s],

t = Tier verstorben

Zahlen in Klammern = Überlebenszeit in Monaten (von Implantation bis Explantation)

RV dp/dt _{min} [mmHg/s]	Zeitpunkt		
	Schaf-Nr.	nach Implantation	nach 3 Mon.
1	-513	t	
2	-736	-930	
3	-494	t	
4	t		
5	-571	-266	-277 (6)
6	-330		-153 (6)
7	-367		-285 (8)
8	-571	t	
9	-367	t	
10	-554	t	
11	-409		-396 (10)
MW	-491,2	-598	-277,8
SD	125,0	469,5	99,3

Eine Zunahme der Kontraktilität von 588,5 auf 844,5 mmHg/s ($p=0,20$) zeigt sich bei den beiden Dreimonatstieren, jedoch ohne Signifikanzniveau. Die Werte aus den Untersuchungen nach sechs, acht bzw. zehn Monaten (532,3 mmHg/s; $p=0,69$) weisen ebenfalls keine Signifikanz auf (siehe Tab. 11).

Die Relaxationsfähigkeit in der Langzeitmessung sank um fast 44 Prozent des Ausgangswerts von -491,2 mmHg/s auf -277,8 mmHg/s ($p=0,10$) (siehe Tab. 12).

3.2.8 Hämodynamischer Verlauf und arterielle Druckkurve

Die folgenden drei Abbildungen (Abb. 14, 15, 16) zeigen repräsentativ den hämodynamischen Verlauf während der Stentimplantation bei Schaf 6. Die Irritationen der Druckkurve in Abbildung 14 werden durch die Stentapplikation verursacht. Nach erfolgreicher Implantation und Entfernung des Applikationssystems zeigt sich wieder eine physiologische Druckkurve (Abb.15). Abbildung 16 zeigt eine arterielle Druckkurve bei Messung im Aortenbogen. Die Stentimplantation zeigt hier keine nachhaltigen, negativen Auswirkungen auf den Druckverlauf.

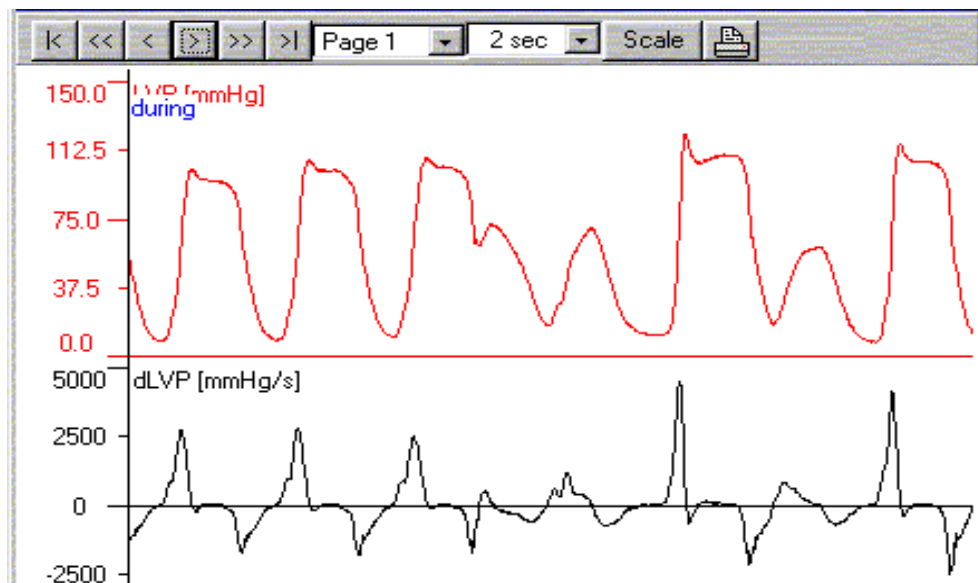


Abb.14 Druckkurve im li. Ventrikel während Stentimplantation, Schaf 6, Haemodyn®

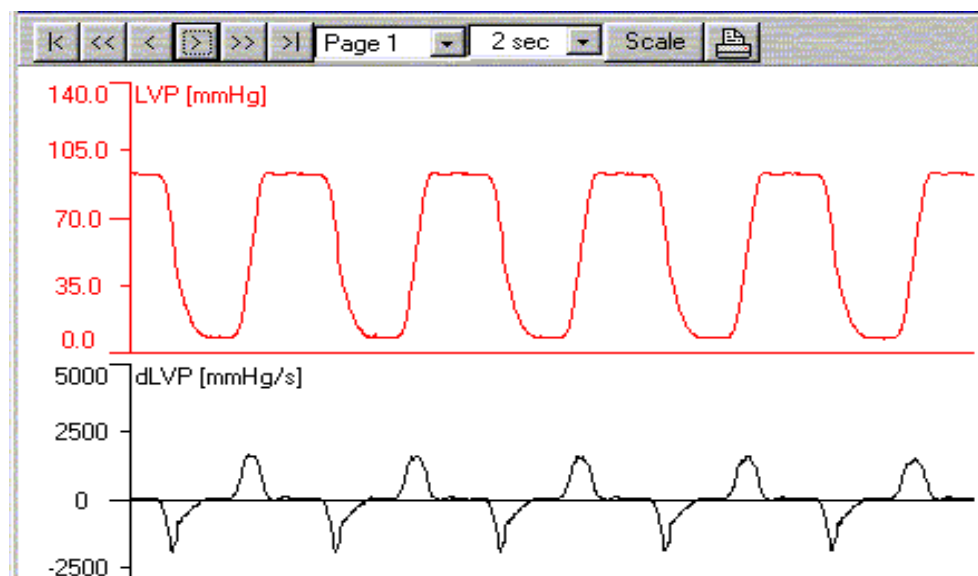


Abb.15 Druckkurve im li. Ventrikel nach Stentimplantation, Schaf 6, Haemodyn®

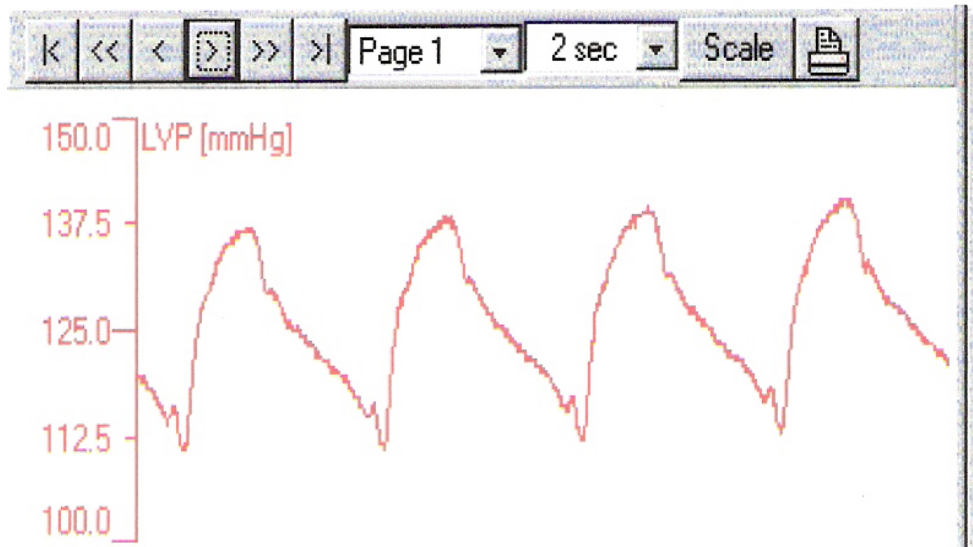


Abb.16 Druckkurve im Aortenbogen nach Stentimplantation, Schaf 6, Haemodyn®

3.2.9 Elektrokardiogramm (EKG)

Neben der mechanischen Belastung der Klappenstentimplantation stellten Herzrhythmusstörungen einen weiteren hämodynamischen Stressfaktor dar. Sobald der Applikationskatheter in das Herz eingeführt wurde, zeigten sich bei allen Versuchstieren Rhythmusstörungen (Abb.17).



Abb.17 exemplarisches Foto des EKGs bei maximaler Manipulation, Katheter im re. Ventrikel

Nach Entfernung des Katheters aus der Herzhöhle stellte sich umgehend wieder ein Sinusrhythmus ein. Mit wachsender Zahl der Versuche verbesserte sich die Operationstechnik kontinuierlich, sodass sich die Applikationszeiten verkürzten und so die Dauer der Rhythmusstörungen reduzierte.

3.2.10 Angiographie

Die bildgebenden Untersuchungen dienen unterstützend zu den hämodynamischen Daten und sollen weitere Hinweise zur Stentlage und Klappenfunktion geben.

Bei allen Versuchstieren wurde systematisch nach jeder Implantation, sowie bei den Zwischenversuchen und bei jeder Abschlussuntersuchung eine Angiographie durchgeführt.

Die Kontroll-Angiographie mit Kontrastmittel (KM) zeigte auch nach sechs Monaten eine unveränderte Stentlage und einen suffizienten Klappenschluss ohne paravalvuläre Leckagen (Abb.18).



Abb. 18 Angiographie mit KM nach 6 Monaten, Schaf 5

Die Abbildung 19 zeigt eine Angiographiesequenz von Versuchstier 11 während der Abschlussuntersuchung nach zehn Monaten.

Der implantierte Klappenstent befindet sich in gewünschter Pulmonalposition. Es sind keine paravalvuläre Leckagen und keine Regurgitationen auszumachen.

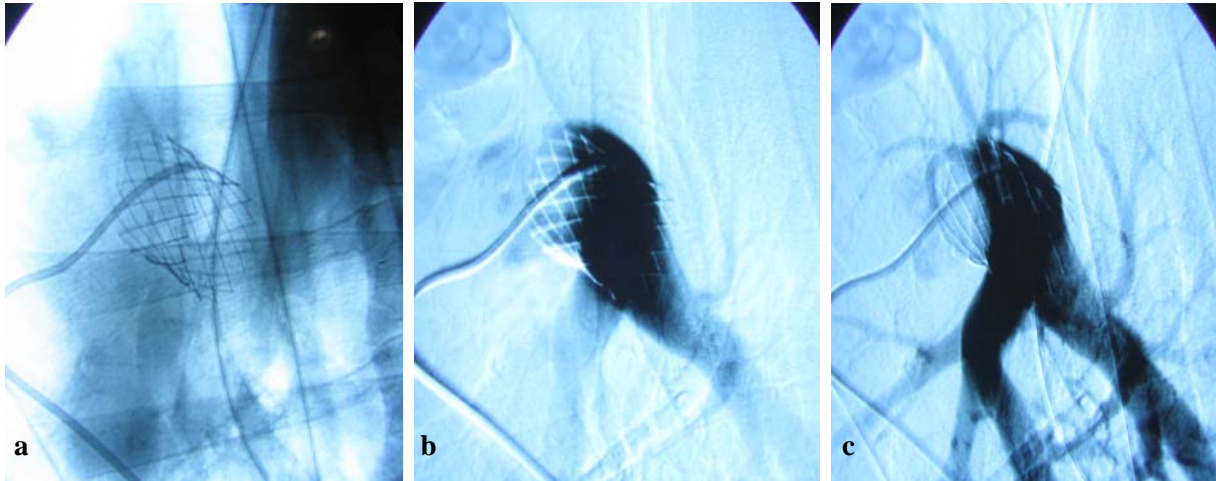


Abb. 19 a/b/c Angiographiesequenz Schaf 11 nach 10 Monaten

3.2.11 Computertomographie

In der Abbildung 20 ist eine exemplarische CT-Rekonstruktion des Herzens nach Klappenstentimplantation dargestellt. Der Stent zeigt eine regelrechte Lage in Pulmonalposition.

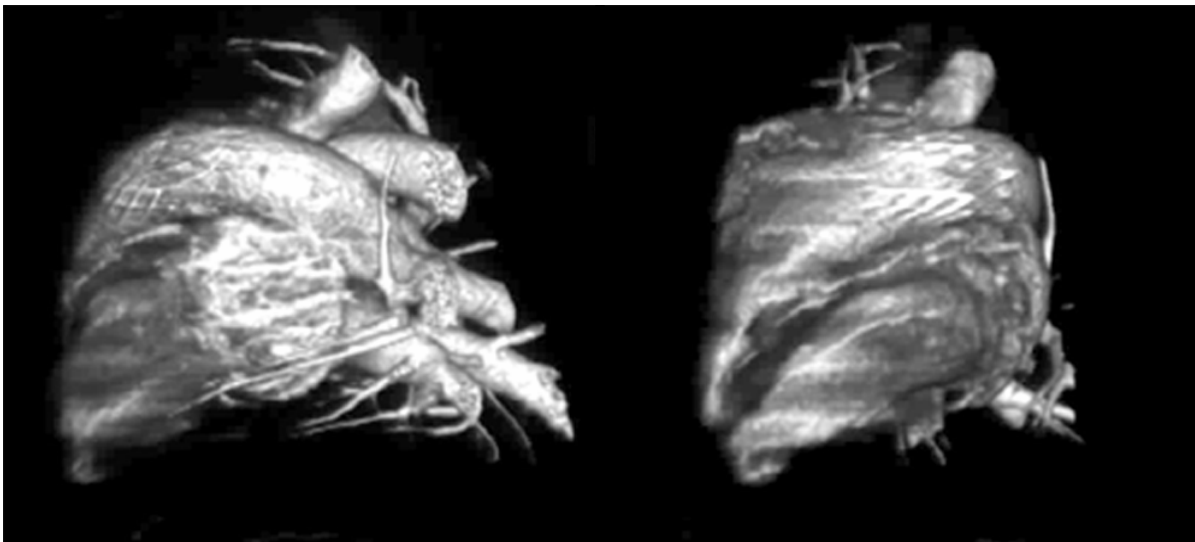


Abb. 20 dreidimensionale CT-Rekonstruktion, links -22° , rechts $+68^\circ$

3.3 Makropathologie

Die Makropathologie beinhaltet die makroskopische Beurteilung des Stents, der Stentlage, der Klappenbeschaffenheit und der pathologischen Veränderungen des Herzens. Diese erfolgte bei der Explantation im experimentellen Tier-OP.

3.3.1 Nitinol-Stent und Pulmonalklappe

Bei den Versuchstieren 5, 6, 7 und 11 erfolgte die Implantation mit einer optimalen Positionierung des Stents. Auch das Verhältnis zwischen Schaf- und Stentgröße war hier richtig gewählt, sodass eine übermäßige Dilatation des Truncus pulmonalis ausblieb.

Die Untersuchungen bei der Explantation zeigten hier keinerlei Stentmigrationen, weder retrograd in die rechte Kammer (Abb. 20), noch antegrad in Richtung Pulmonalisbifurkation.

Die porcine Pulmonalklappe erwies sich auch bei den beiden Langzeittieren (Schaf 7 und 11) als suffizient. Alle drei Valvulae waren intakt und zeigten makroskopisch keine pathologischen Veränderungen auf (Abb. 21 und 22).

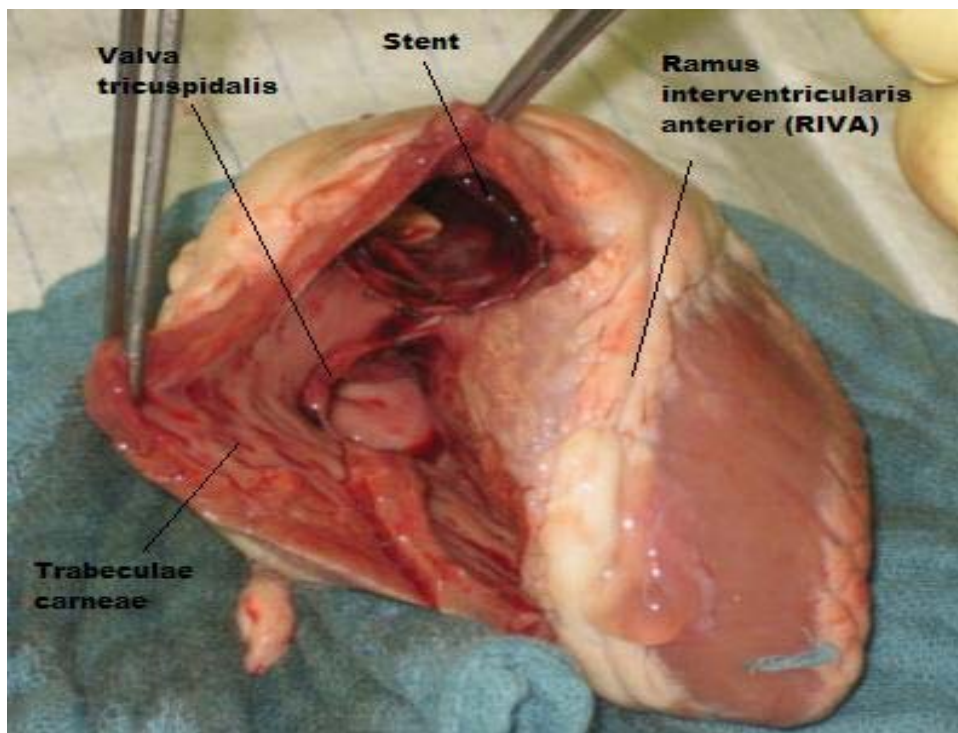


Abb. 20 Eröffneter re. Ventrikel, in-situ Stent im Truncus pulmonalis, Schaf 5

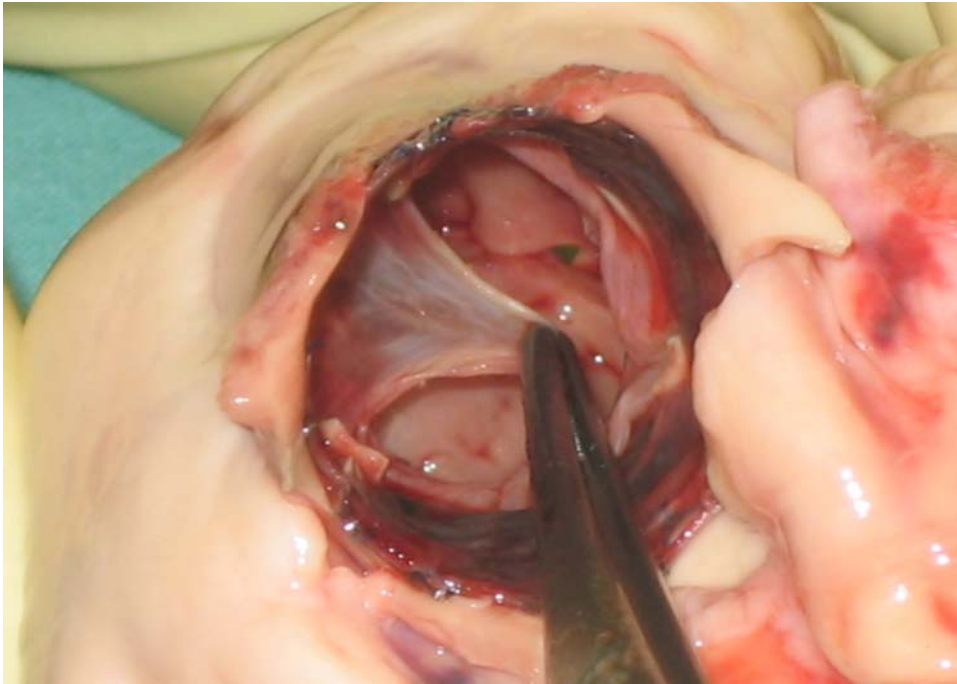


Abb. 21 Klappenstent in-situ mit intakter Valvula semilunaris, nach 8 Monaten, Schaf 7

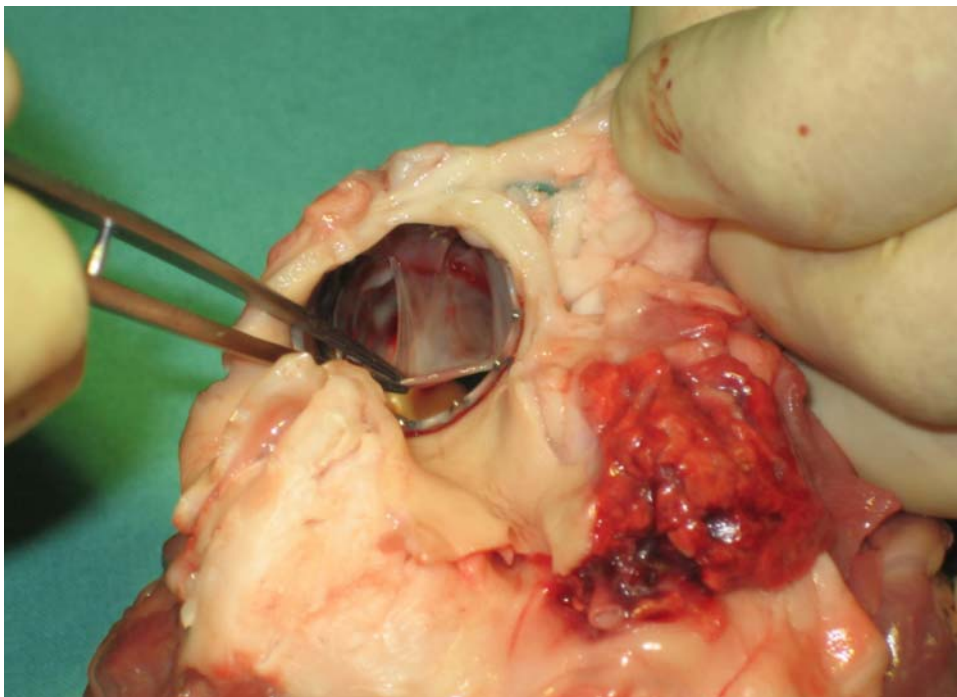


Abb. 22 Klappenstent in-situ mit intakter Valvula semilunaris, nach 10 Monaten, Schaf 11

Bei den Explantationen nach sechs, acht und zehn Monaten waren keine Materialschäden des Nitinol-Gerüsts zu erkennen. Die porcine Pulmonalklappe erschien makroskopisch intakt und unbeschädigt, während die Darmmukosa teils perforiert, teils mit der Gefäßwand fest verwachsen war (Abb. 23 und 24).

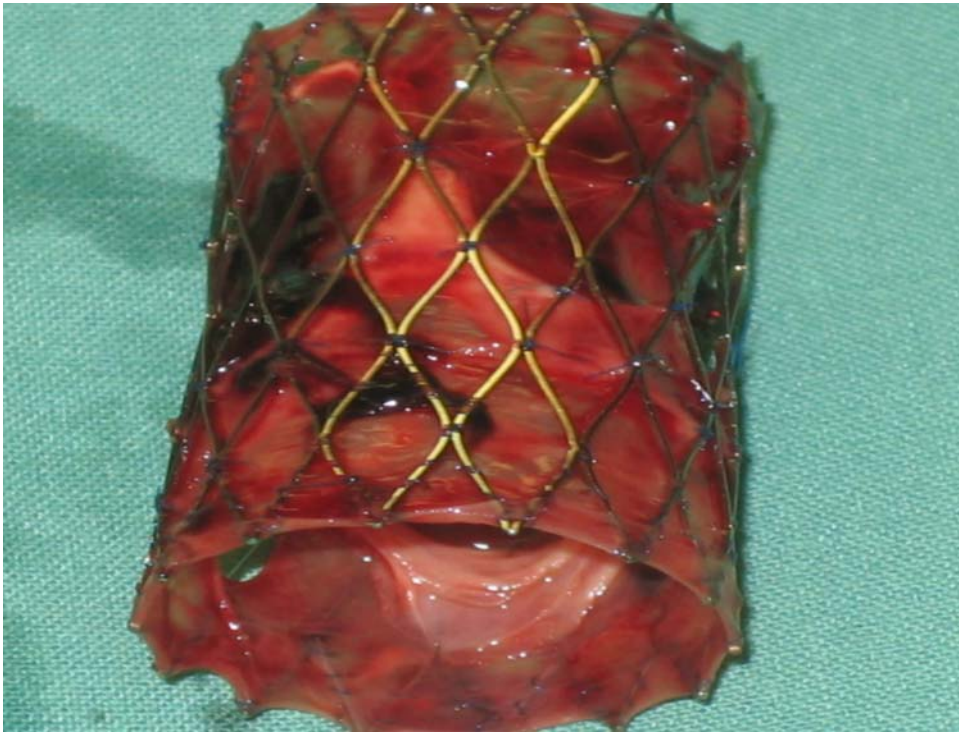


Abb. 23 Explantierter Stent, Explantation nach 6 Monaten, Schaf 5

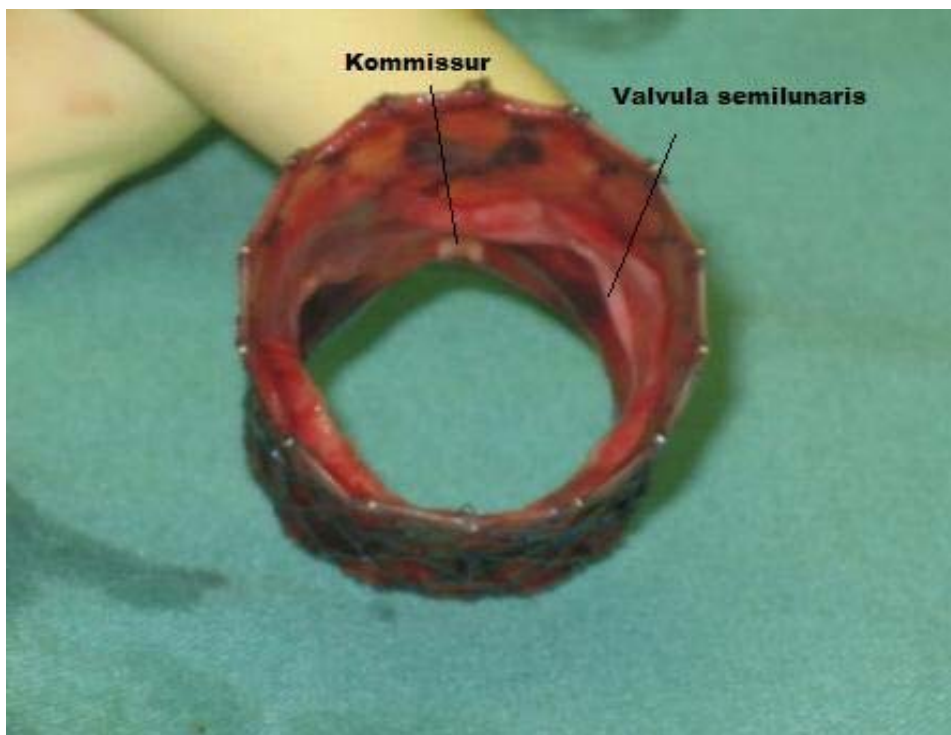


Abb. 24 Explantierter Stent, Explantation nach 6 Monaten, Schaf 6

Nach acht Monaten war der Stent zirkulär mit der Pulmonaliswand verwachsen. Eine Präparation und Trennung des Stents mit Darmmukosa und der Gefäßwand war nicht mehr möglich (Abb. 25 und 26).

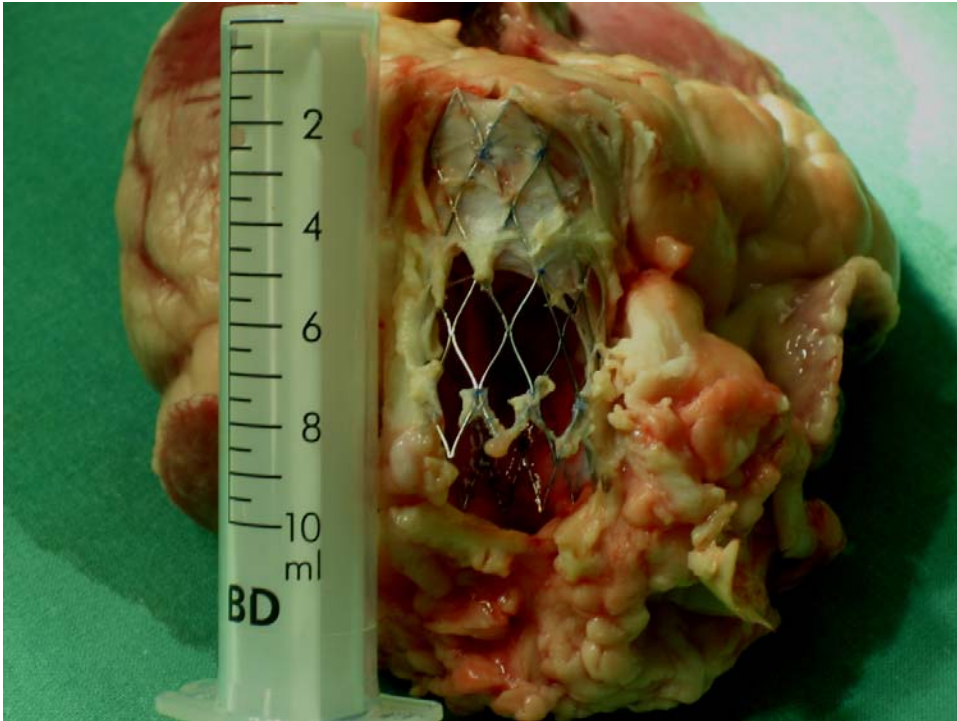


Abb. 25 Präparation des Stents im Tr. pulmonalis, Explantation nach 8 Monaten, Schaf 7



Abb. 26 Explantierter Stent mit Gefäßwand, Explantation nach 10 Monaten, Schaf 11

Die Abbildungen 27 und 28 zeigen die Stentpräparation von Versuchstier 9 am fünften postoperativen Tag. Dargestellt sind die Segel der nativen Pulmonalklappe. Die native Klappe wird durch den Stent an die Gefäßwand gedrückt.

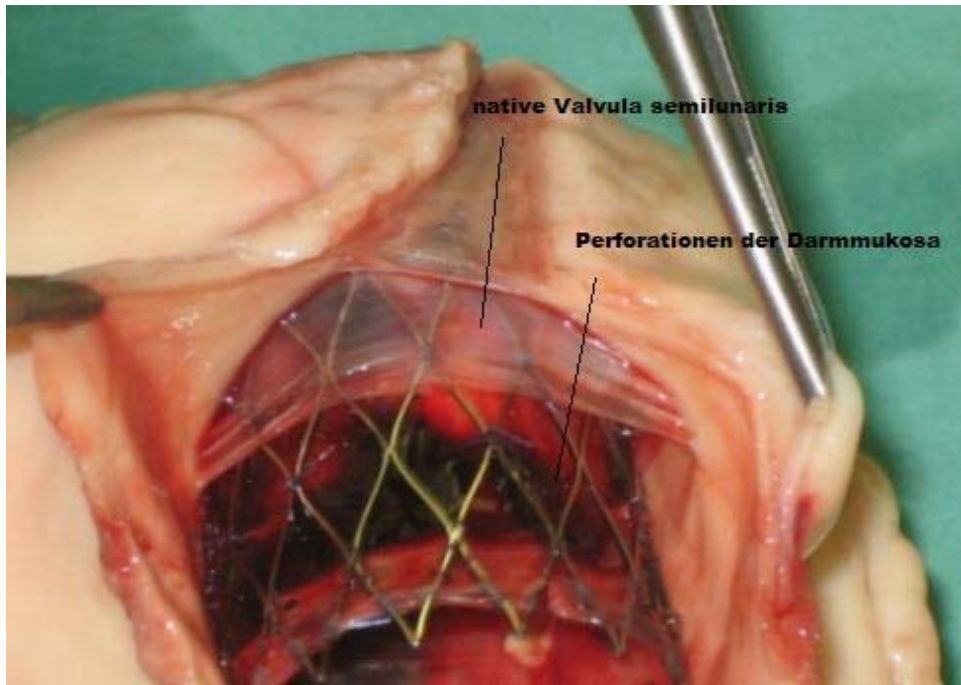


Abb. 27 Stent im Truncus mit nativen Pulmonalklappensegel, Schaf 9

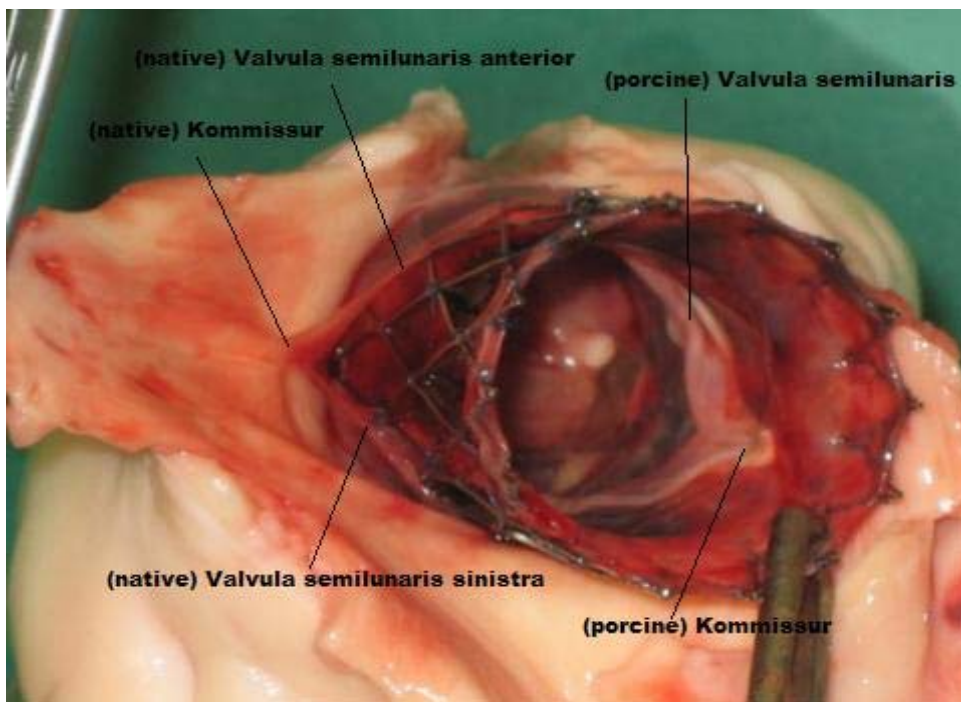


Abb. 28 Stent im Truncus mit nativer Kommissur und Pulmonalklappensegel, Schaf 9

3.3.2 Stentfehlage

Versuchstier 4 und 8 starben an den Folgen einer Stentfehlage im rechten Ventrikel. Der vorzeitige Abwurf des Stents führte bei Schaf 4 (Abb. 29) bereits intraoperativ zu erheblichen Herzrhythmusstörungen, die trotz Interventionen nicht behoben werden konnten und in ein Kammerflimmern übergingen. Bei Tier 8 trat der Tod am ersten postoperativen Tag ein. Die Explantation zeigte auch hier eine Stentlage in der rechten Herzkammer.

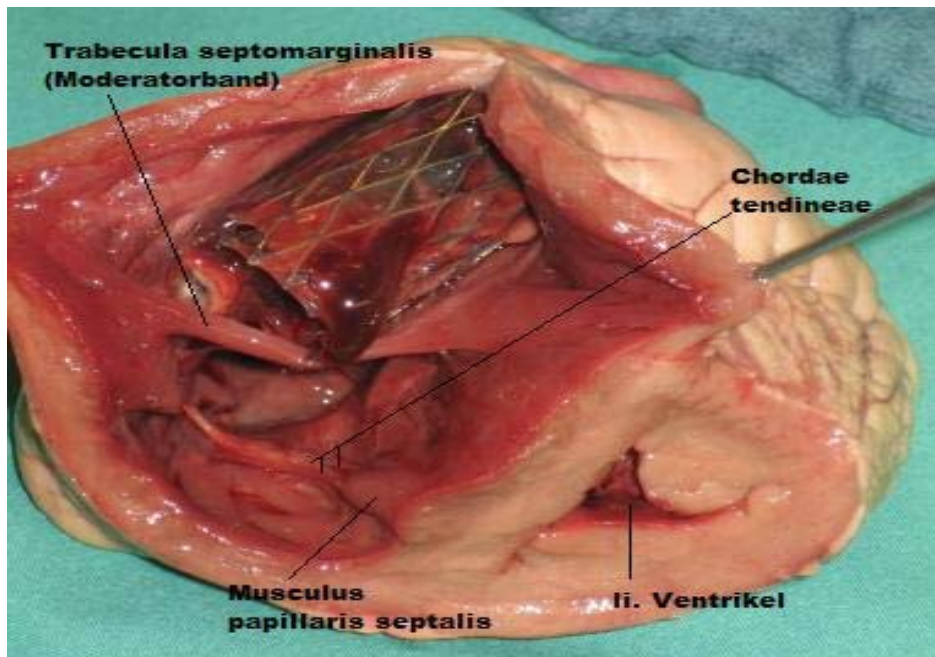


Abb. 29 Eröffneter rechter Ventrikel mit Stentfehlage, Schaf 4

3.3.3 Stentmigration

Bei Versuchsschaf 2 zeigte sich fünf Monate nach Implantation eine deutliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Aufgrund des progredienten Verlaufs erfolgte dann die Euthanasie und Explantation des Stents. Bei der Präparation des Herzens zeigte sich ein ausgeprägter Perikarderguss (Abb. 30) und eine Stentmigration in den rechten Ventrikel (Abb. 31).

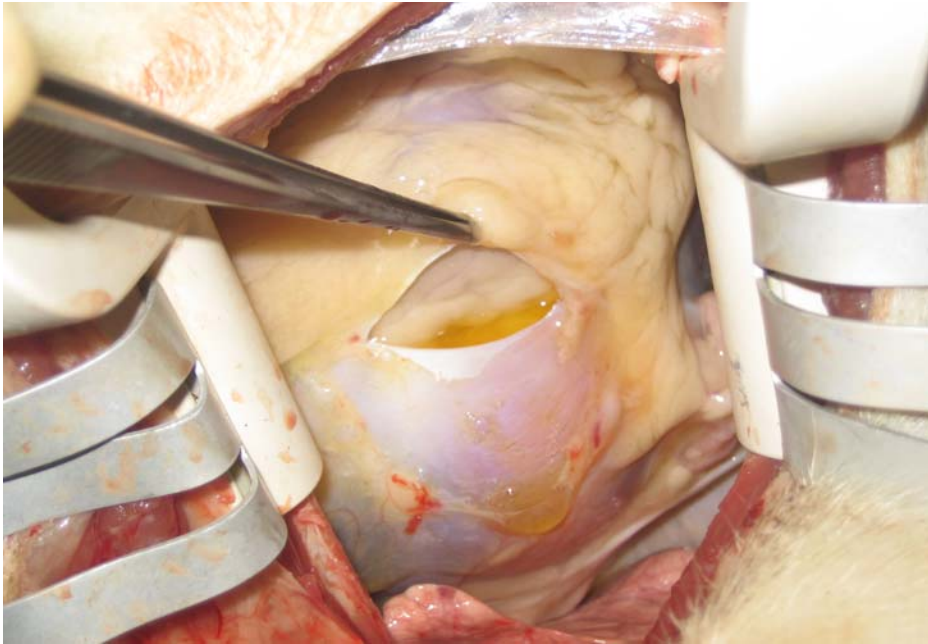


Abb. 30 Eröffneter Thoraxsitus mit ausgeprägtem Perikarderguss, Schaf 2

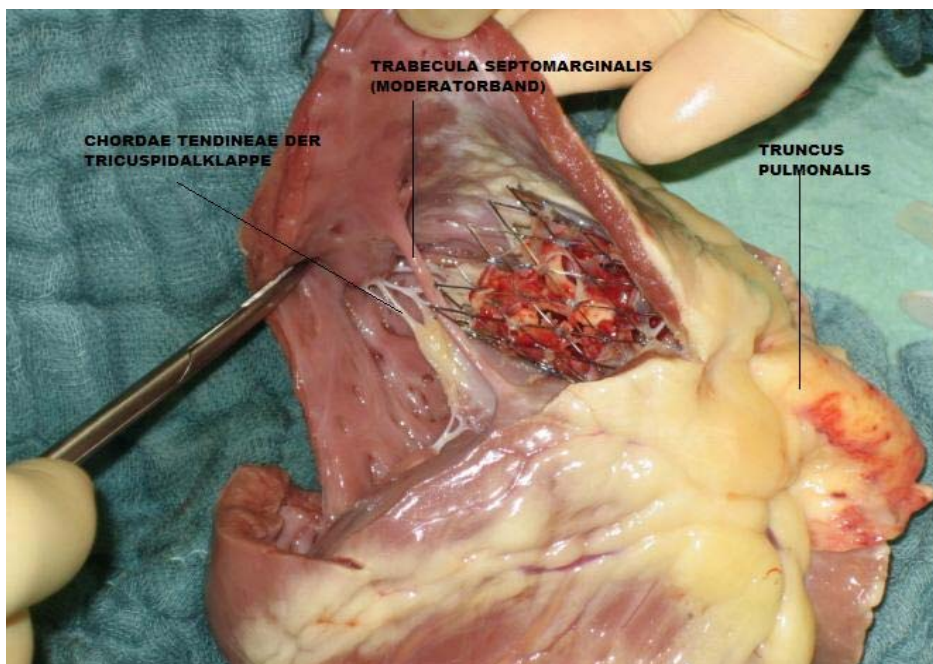


Abb. 31 Stentmigration, Stent im eröffneten rechten Ventrikel, Schaf 2

3.3.4 Perforation und Dilatation des Truncus pulmonalis

Die Tiere 1, 3, und 10 verstarben an den Folgen einer Perforation des Truncus pulmonalis (Abb. 32 und 33). Bei Schaf 1 und 10 trat der Tod durch eine Perikardtamponade am ersten postoperativen Tag ein.

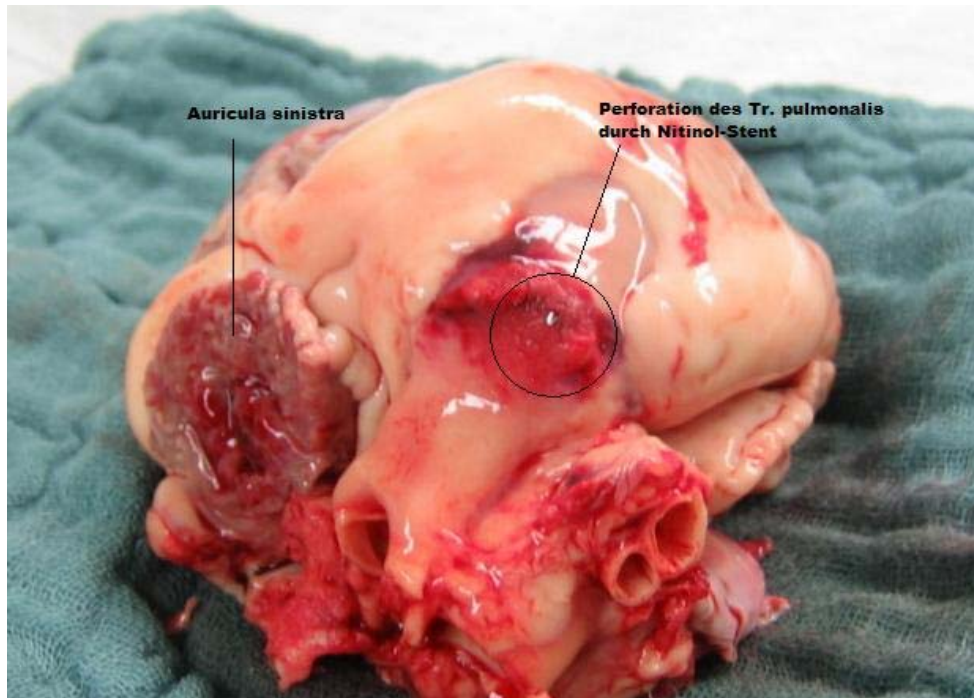


Abb. 32 Gefäßwandperforation mit Hämatom und sichtbarer Stentstrebe, Schaf 10

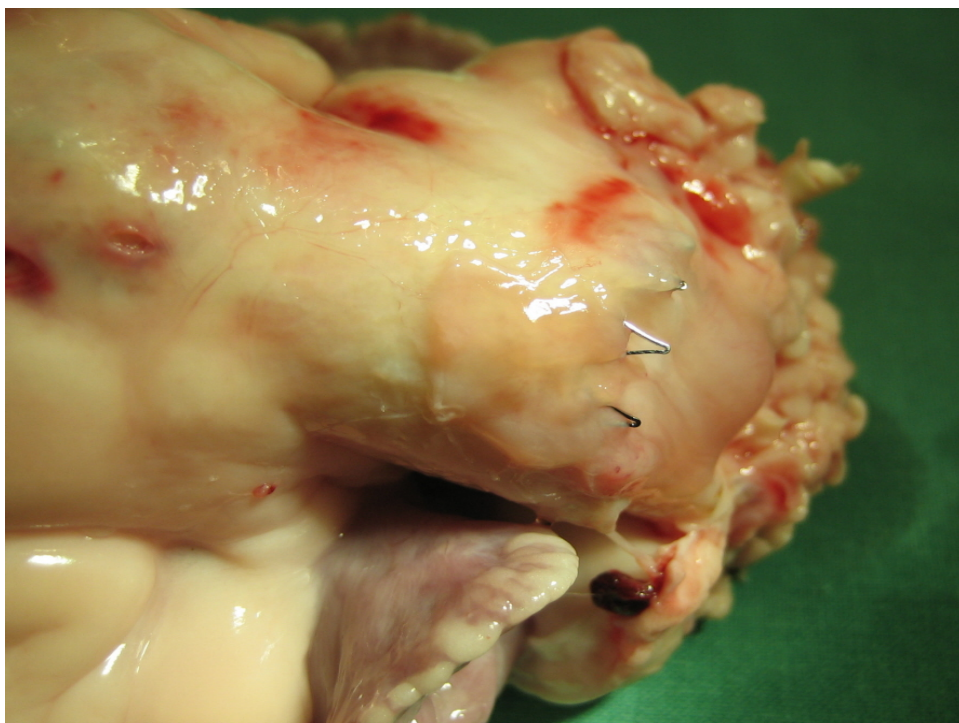


Abb. 33 Pulmonalisperforation, Schaf 1

Bei Schaf 3 (kleinstes Tier, 22 kg) kam es, neben einer geringgradigen Perforation, zu einer deutlichen Dilatation des Truncus pulmonalis (Abb.34 und 35). Das Versuchstier starb intraoperativ an einem therapierefraktären Kammerflimmern.

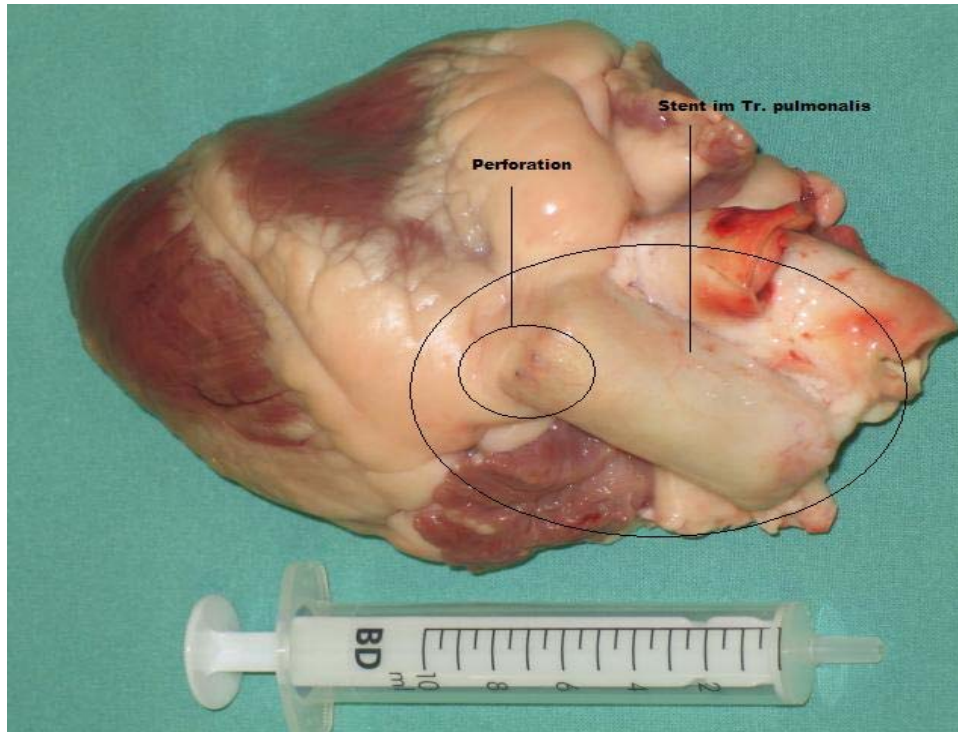


Abb. 34 Dilatation und Perforation des Truncus pulmonalis, Schaf 3

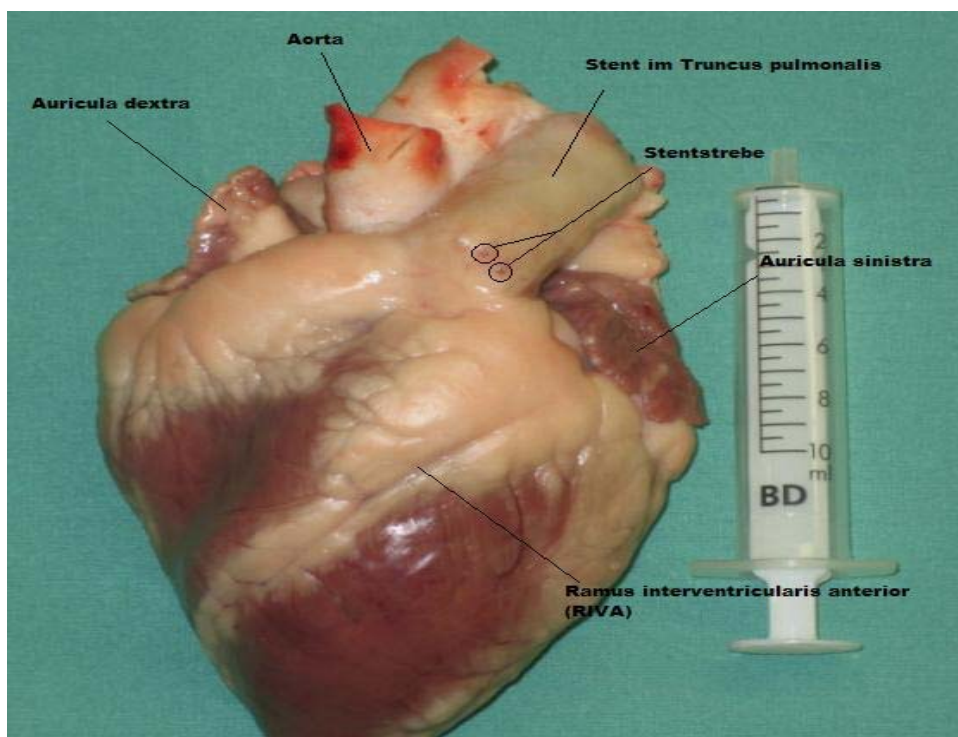


Abb. 35 Dilatation und Perforation durch Stentstrebe, Ansicht von ventral, Schaf 3

Versuchsschaf 9 starb am fünften postoperativen Tag aufgrund einer Perikardtamonade. Trotz der optimalen Stentlage war auch hier der Stentdurchmesser deutlich zu groß für das Tier (30 kg), sodass es zur Dilatation des Truncus pulmonalis über den nativen Diameter hinaus kam (Abb. 36).

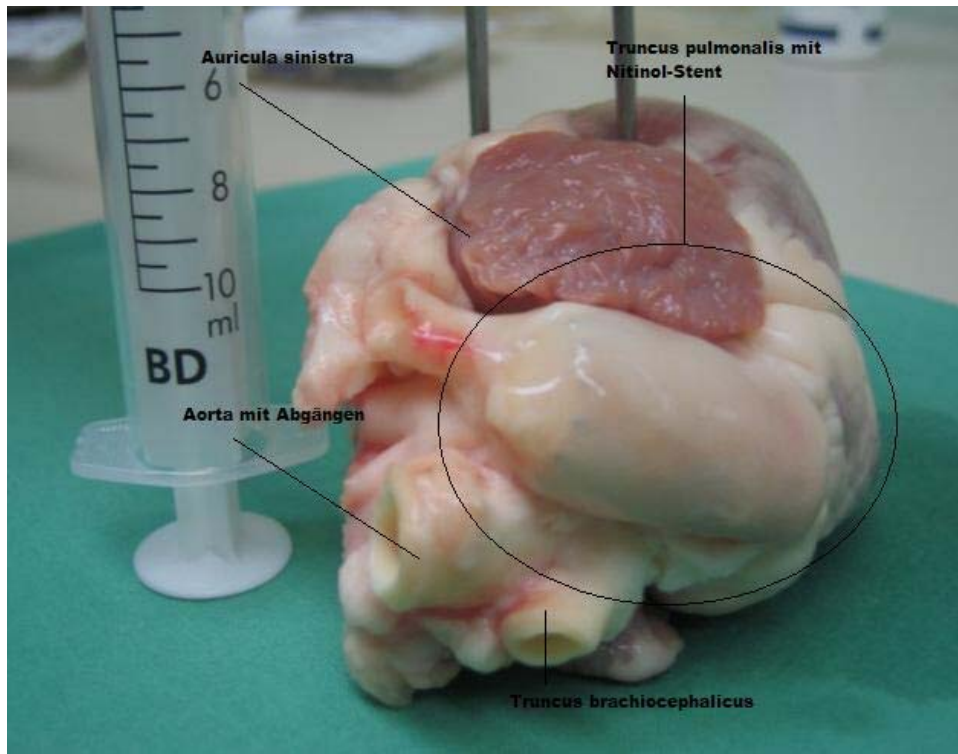


Abb. 36 Dilatation des Truncus pulmonalis, Schaf 9

3. Diskussion

4.1 Hämodynamik Messungen

4.1.1 Herzfrequenz

Die in 3.2.1 geschilderte Herzfrequenzsteigerung verdeutlicht die Kreislaufbelastung des Versuchstieres. Die Steigerung der Herzfrequenz verläuft proportional zur mechanischen Manipulation des Applikationskatheters im rechten Herzen. Diese war am höchsten nachdem der Klappenstent im nativen Klappenannulus freigesetzt und vollständig entfaltet war. Dieser Abschnitt der Implantation ist von essentieller Bedeutung, da es hier gilt, eine optimale Stentplatzierung zu erreichen und gleichzeitig so wenig wie möglich Irritationen hervorzurufen.

Nach erfolgreicher Implantation und Entfernung des Applikationskatheters sank die Herzfrequenz innerhalb der ersten fünf Minuten wieder ab, erreichte jedoch nicht die Ausgangsfrequenz und war nicht signifikant.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für den Herzfrequenzanstieg ist eine Kompensation des Blutdruckabfalls während der Stentfreisetzung (vgl. 4.1.2).

Die Langzeitmessung zeigte eine geringe jedoch signifikante Abnahme gegenüber dem Ausgangswert ($p=0,020$). Nichtsdestotrotz lässt sich der Implantationsprozess, im Hinblick auf die Herzfrequenz, als durchführbar und nur temporär belastend beurteilen.

Auch andere Forschungsgruppen konnten diese temporäre Belastung feststellen. Im Jahr 2004 implantierte die Arbeitsgruppe um Ferrari Nitinol-Stents mit porciner Pulmonalklappe in die Aortenposition. Die Gruppe beschrieb bei den Versuchstieren einen Anstieg der Herzfrequenz von fast sieben Prozent direkt nach Implantation [36].

4.1.2 Arterieller Blutdruck

Der zuvor beschriebene Herzfrequenzanstieg tritt direkt nach dem größten Blutdruckabfall während der Stentfreisetzung auf. Zum Zeitpunkt der Stentplatzierung liegt der systolische Druck fast 24 Prozent unter dem Ausgangswert. Auch dies lässt sich auf die Irritationen des Myokards durch den Katheter zurückführen.

Zeitgleich zur Stentfreisetzung wurde den Tieren eine Druckinfusion mit kolloidaler Plasmaersatzlösung (HAES) infundiert. Diese Volumenersatztherapie verringerte die Gefahr einer Perfusionsunterbrechung durch zu niedrige Blutdruckwerte und führte rasch zur Stabilisierung des Kreislaufes. Auch zum Zeitpunkt des größten Druckabfalls bestand so noch ein arterieller Mitteldruck von durchschnittlich 81,2 mmHg, sodass während der gesamten Operation von einem ausreichenden, arteriellen Blutdruck ausgegangen werden kann. Darüber

hinaus erholte sich der arterielle Druck unmittelbar nach Stentfreisetzung. Über eine ähnlich rasche Erholung des Blutdrucks berichtete auch die Gruppe um Boudjemline in einer Studie nach Implantation von Klappenstents in Pulmonalposition beim Schafmodell [37].

4.1.3 Druck im Truncus pulmonalis

Die Messung des Drucks im Truncus pulmonalis und im rechten Ventrikel ist Voraussetzung für die Ermittlung des transvalvulären Gradienten. Die Werte wurden unmittelbar nach Platzierung des klappentragenden Stents und nach den jeweiligen Beobachtungszeiträumen mithilfe des Millar-Katheters gemessen. Nach Applikation zeigte sich im Mittel ein Wert von $26,2 \pm 2,8$ zu $10,3 \pm 2,5$ mmHg. Die langfristigen systolischen Mittelwerte stellten sich mit $17,2 \pm 1,5$ ($p=0,008$) signifikant niedriger, gegenüber dem Wert unmittelbar nach Implantation dar.

Abschließend kann festgestellt werden, dass die Klappenstentimplantation die Hämodynamik im kleinen Kreislauf gering verschlechtert hat, es jedoch nicht zum Auftreten eines pulmonalen Hypertonus kam.

4.1.4 Druck im rechten Ventrikel

In der rechten Herzkammer zeigte sich nach Applikation im Mittel ein Wert von $29,9 \pm 3,2$ zu $8,6 \pm 2,9$ mmHg. Die Veränderungen unter der langfristigen Betrachtung von sechs, acht bzw. zehn Monaten stellten sich bei Werten von $20,8 \pm 2,5$ zu $6,7 \pm 1,0$ mmHg ebenfalls als erniedrigt dar. Ausschließlich beim systolischen Wert lässt sich eine Signifikanz ($p=0,044$) feststellen.

Von Interesse erscheint hier die Betrachtung des diastolischen Drucks im rechten Ventrikel. Eine signifikante Erhöhung des diastolischen Drucks spricht für eine Insuffizienz der implantierten Klappe. Der diastolische Wert ist nicht signifikant gesunken, so dass eine Insuffizienz auszuschließen ist. Darüber hinaus zeigten auch die Untersuchungen der Klappentaschen nach der Autopsie eine suffiziente Klappenfunktion. Auch nach einem Zeitraum von maximal zehn Monaten wiesen die Valvulae keine sichtbaren pathologischen Veränderungen auf (Abb. 21 und 22). Jedoch sind längere Versuchszeiträume und eine größere Anzahl von Versuchstieren vonnöten, um die Langlebigkeit der implantierten Klappen zu beurteilen. Histologische Aspekte der implantierten Pulmonalklappe werden in weiteren Studien untersucht.

4.1.5 Druckgradient

Anhand des Druckgradienten zwischen dem rechten Ventrikel und dem Truncus pulmonalis, also proximal und distal der Klappe, lässt sich zum Teil die Funktionalität der Klappe beurteilen. Große Differenzen deuten zum Beispiel auf stenotische Veränderungen wie Kalzifikationen oder Endokarditis hin.

Post implantationem ergaben die Messungen einen Druckgradienten von $4,2 \pm 2,3$ mmHg. Der Mittelwert der Langzeitmessung ergab nur einen leicht erniedrigten Wert von $3,7 \pm 2,3$ ($p=0,79$) mmHg.

Die Arbeitsgruppe um Zhou bewies 2003 die Durchführbarkeit der Stentimplantation in Pulmonalposition über einen transvalvulären Ansatz. Die invasiven Druckmessungen ergaben einen transvalvulären Gradienten von $4,5 \pm 3,1$ mmHg [38].

In weiteren Tierversuchsstudien implantierten Boudjemline et al., sowie die Arbeitsgruppen um Huber und Von Segesser klappentragende Stents sowohl in Pulmonal-, als auch in Aortenposition [37,39]. Die gesamten Ergebnisse belegen die Qualität der Stents sowie der verwendeten Klappen und beweisen die Durchführbarkeit der Klappenstentimplantation.

4.1.6 LV dp/dt_{max/min}

Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit und die maximale Relaxationsgeschwindigkeit sind häufig verwendete Indices zur Quantifizierung der Kontraktilität des Ventrikelmyokards [40].

Die Betrachtung der maximalen Kontraktionswerte des linken Ventrikels zeigen keine signifikanten Veränderungen. Die einzelnen individuellen Verläufe der Versuchstiere unterscheiden sich stark und die hohen Standardabweichungen lassen wenig Spielraum für Interpretationen.

Auffallend ist jedoch der gesunkene durchschnittliche Langzeitwert. Eine Beeinträchtigung der Kontraktionsfähigkeit durch den Klappenstent ist daher nicht auszuschließen und bedarf weiterer Beobachtung in Folgestudien.

Bei der Betrachtung des Relaxationswertes zeigte sich im Langzeitverlauf eine Verringerung der Relaxationsfähigkeit des linken Ventrikels, jedoch weisen keine der Werte eine Signifikanz auf.

Da wir derzeit als einzige Forschungsgruppe die Funktion des linken Ventrikels anhand dieses Parameters untersuchen, findet sich in der Literatur noch keine vergleichende Anwendung anderer Arbeitsgruppen. Die Ergebnisse aus einer unserer vorherigeren Studie zeigen vergleichbare Daten [32].

4.1.7 RV $dp/dt_{max/min}$

Der rechte Ventrikel wurde ebenfalls hinsichtlich Kontraktilitäts- und Relaxationsfähigkeit untersucht. Mit Hilfe des Millar-Katheters wurden die Werte nach der Implantation, sowie nach den jeweiligen Beobachtungszeiträumen bestimmt.

Die Erhöhung des Kontraktilitätswertes nach drei Monaten lässt sich durch die hohen Werte von Schaf 2 erklären. Aufgrund des sich verschlechternden Allgemeinzustandes wurde das Tier vorzeitig nach fünf Monaten eingeschläfert (vgl. 3.2.3, 3.3.3, Abb. 30, 31).

Die weiteren Kontraktilitätswerte zeigten keine signifikanten Veränderungen.

Die Betrachtung der Relaxationswerte, hinsichtlich des Langzeitverlaufes (6, 8, 10 Mon.), zeigen jedoch eine Verringerung der Relaxationsfähigkeit des rechten Ventrikels um rund 44 Prozent ($p=0,10$). Mit Ausnahme von Schaf 2 ist bei jedem Einzelversuchstier eine Erhöhung des Wertes festzustellen. Diese Beobachtungen verdeutlichen die Beeinträchtigung des Myokards durch den Klappenstent. Jedoch scheint diese Myokardbelastung noch keine Auswirkungen auf die Kreislaufsituation des Tieres zu haben, so dass Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen folgen müssen, um die hämodynamische Langzeitverträglichkeit zu evaluieren.

4.1.8 Arterielle Druckkurve

Die arterielle Druckkurve diente der Kreislaufüberwachung während der Operation, wurde jedoch nicht detailliert ausgewertet. Die Kurve gibt jedoch Aufschluss über die Kreislaufbelastung vor, während und nach der Stentapplikation (vgl. 3.2.8, Abb. 14, 15, 16).

4.1.9 Elektrokardiogramm (EKG)

Beim Einführen des Applikationssystems zeigten sich bei allen Tieren Herzrhythmusstörungen. Diese Irritationen manifestierten sich mit ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolen. Nach Entfernung des Katheters stellte sich umgehend wieder ein Sinusrhythmus ein. Ausnahmen bildeten Schaf 3, bei dem es während der Implantation zu einer Pulmonalisperforation kam und Schaf 4, bei dem eine Fehlplatzierung des Stents in den rechten Ventrikel stattfand. Beide Situationen führten zu Kammerflimmern und die Tiere konnten nicht erfolgreich reanimiert werden (vgl. 3.2.4, Abb. 12, 13).

Die Beeinträchtigung des Reizleitungssystems ließe sich sicherlich auch durch eine steigende Lernkurve bezüglich der Operationstechnik reduzieren. Des Weiteren würde eine Reduzierung des Katheterdiameters die Gefahr der Irritationen und Perforationen weiter verringern können.

Die Rhythmusstörungen während der Platzierung eines Nitinol-Stents wurden auch von der Arbeitsgruppe um Boudjemline im Jahre 2005 beschrieben. Keine dieser Störungen sei von hämodynamischer Relevanz gewesen [41].

4.2 Limitationen der Studie

Die Aussagekraft der vorliegenden Studie wird durch folgende Gesichtspunkte limitiert: Die Ergebnisse der Studie basieren auf Versuchen an Tiermodellen, die zwar eine anatomische und physiologische Verwandtschaft zum Menschen aufweisen, jedoch nicht die humanen Gegebenheiten widerspiegelt.

Das Verhalten und die Reaktionen der Tiere während der Stentimplantation, postoperativ sowie im anschließenden Beobachtungszeitraum lassen sich nur begrenzt auf den Menschen übertragen. Darüber hinaus ist ein Beobachtungszeitraum von maximal zehn Monaten für Langzeitversuche nicht ausreichend. Besonders im Hinblick auf eine Anwendung beim Menschen müssen deutlich längere Beobachtungszeiträume gewählt werden, um erneute Interventionen zu vermeiden. Erst die Langzeitergebnisse können genauere Aussagen zu Durchführbarkeit und Verlässlichkeit des perkutanen Herzklappenersatzes erbringen.

Um einen Überblick über die Langzeitdurchführbarkeit zu erhalten, wurden in dieser Studie unterschiedliche Beobachtungszeiträume gewählt, dieses Vorgehen schränkt jedoch die Vergleichbarkeit der einzelnen Messdaten ein.

Eine weitere wichtige Limitation dieser Studie besteht in der geringen Anzahl der Versuchstiere und deren geringer Überlebenszeit.

Auch der gewählte Durchmesser des Applikationskatheters bleibt diskussionswürdig. Die Konstruktion des Stents sowie die Verwendung von eingenähten, porcinen Pulmonalklappen mit Darmmukosa ließen jedoch einen geringeren Durchmesser des Katheters als 22 French nicht zu. Da vornehmlich Kinder das Patientenklientel des perkutanen Pulmonalklappenersatzes darstellen und deren Gefäßdurchmesser oftmals kleiner als im ovinen Tiermodell sind, ist eine Innovation zur Minimierung des Applikationssystems von besonderer Wichtigkeit.

4.2.1 Nitinol-Stent

In vorangegangenen Studien verwendete unsere Arbeitsgruppe Nitinol-Stents mit einer Länge von 28 mm und Durchmessern von 22 bis 24 mm [32,33,34]. Einige Stents wurden mit Polyurethan-Klappen, andere mit bovinen Jugularvenenklappen bestückt. Die geringe Stent-

größe war dafür verantwortlich, dass es bei den größeren Versuchstieren zu Stentmigrationen kam. Einige Stents wurden aus dem nativen Klappenannulus bis zur Pulmoanlisbifurkation hinausbewegt, andere gelangten retrograd in die rechte Herzkammer.

Um das Risiko der Stentmigration zu verringern, verwendeten unsere Gruppe Stents mit einer Länge von 43 mm und Durchmessern von 24 bis 26 mm. In dieser Versuchsreihe kam es einmal zu einer Migration des Stents in den rechten Ventrikel (vgl. 3.3.3, Abb. 31, Schaf 2). Durch die größeren Stents kam es jedoch dazu, dass drei Tiere (Schaf 1, 3, 10) an den Folgen einer Perforation der Pulmonalarterienwand (vgl. 3.3.4, Abb. 32, 33, 34, 35) verstarben.

Für eine individuelle Abstimmung zwischen Stentgröße und Größe des Truncus pulmonalis scheint die angiographische Beurteilung nicht ausreichend zu sein. Eine präoperative Evaluation der anatomischen Gefäßdurchmesser durch CT- (Computertomographie) bzw. MRT- (Magnetresonanztomographie) Untersuchungen könnte hier von Vorteil sein.

Eine Modifikation der Stents durch Abrundung der distalen Enden wird ebenfalls angestrebt, um die Gefahr einer Perforation zu minimieren. Auch neue Stentformen mit flexibleren und gewebeschonenderen Materialien könnten hier Vorteile bringen.

4.3 Perkutaner Herzklappenersatz

Über Vorteile und Nutzen des perkutanen Herzklappenersatzes herrscht in der Herzchirurgie und Kardiologie größtenteils Einigkeit. Im Hinblick auf die optimale Art des Klappenstents, auf die Art der Klappenprothese und auf den sichersten Zugangsweg differieren die Meinungen jedoch. Die Erfahrungen der verschiedenen Forschungsgruppen haben gezeigt, dass trotz essentieller Fortschritte in Tier- und Patientenstudien die Etablierung eines Standardverfahrens noch weit entfernt und zweifelhaft ist.

4.3.1 Herzklappenstents

Durch die Erfahrungen vergangener Studien konnten sich zwei Arten von Klappenstents durchsetzen. Die Arbeitsgruppen von Bonhoeffer, Webb und Cribier verwenden Stents, die durch einen Ballon expandiert werden. Die Gruppen von Segesser, Ferrari sowie unserer Arbeitsgruppe, unter Lutter et al., verwenden selbstexpandierende Stents.

Beide Stent-Arten wurden bereits am Tiermodell sowie am Patienten implantiert. Lutter und Kollegen berichteten 2001 als erste über die Verwendung eines klappentragenden Nitinol-Stents zur Aortenklappenimplantation in einem Tiermodell [42]. Die Nutzung

selbstexpandierender Klappenstents mittels Kathetersystemen wurde in den darauf folgenden Jahren auch von weiteren Arbeitsgruppen weiter ausgeführt und verbessert [43-46].

Auf dem Gebiet des perkutanen Pulmonalklappenersatzes berichteten Bonhoeffer et al. bereits im Jahr 2000 über eine erfolgreiche Implantation bei einem Jungen [24]. Weiterhin präsentierten Bonhoeffer et al. im Jahr 2002 die Implantation einer biologischen Pulmonalklappe in einem Platinumstent bei Patienten mit Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOTO) und pulmonaler Regurgitation [47].

Die Hauptschwierigkeit des ballonexpandierenden Stents liegt unserer Meinung nach in der Aufrechterhaltung des Blutflusses während des Applikationsvorgangs. Durch ein Ballon-in-Ballon Kathetersystem wird der Stent über den Druck von innen entfaltet und an den nativen Klappenannulus gedrückt. Der inflatierte Ballon verlegt dabei den rechtsventrikulären bzw. den aortalen Ausflusstrakt, was die Gefahr einer Perfusionsunterbrechung mit sich führt. Darüber hinaus kann es zur Dilatation und zu Gewebsschäden des Herzens kommen, wenn der Stent durch die Ballonentfaltung über den anatomischen Diameter hinaus expandiert wird. Die Beeinträchtigung der Klappe durch die Ballon-Kompression ist ebenfalls fragwürdig.

Bei dem von uns verwendeten selbstexpandierenden Nitinolstent kommt es hingegen weder zu einer Perfusionsunterbrechung noch zur Beeinträchtigung der Klappe. Die, durch die Myokardkontraktion, entstehenden radiären Kräfte können durch die expandierende Eigenschaft des Stents kompensiert werden [30]. Die Veröffentlichungen der Gruppen unter Ferrari und Von Segesser bestätigen unsere Erfahrungen [36,48,39].

Durch den geringeren Expansionsdruck ist die Gefahr der Gewebsschädigung zwar verringert, jedoch kam es bei kleineren Gefäßdurchmessern teilweise zu deutlichen Dilatationen und Perforationen der Pulmonalarterienwand.

4.3.2 Klappenmaterialien

Auch im Hinblick auf das Klappenmaterial konnte noch kein Goldstandard etabliert werden. Neben bovinen Jugularvenen [24,37,47,49], equinem Perikard [25,50] und porcinen Pulmonalklappen [36] wurden auch bereits Klappen aus Kunststoffen getestet.

Experimente zeigten, dass der Kunststoff Polyurethan günstige Eigenschaften in Bezug auf Thrombogenität, Biokompatibilität und Degeneration aufweist. Biomechanische Klappen aus Polyurethan überzeugen aufgrund ihrer langen Haltbarkeit im Vergleich zu kommerziellen Modellen. Zudem erfordern sie keine Antikoagulation und ermöglichen durch ihre geringe Größe die Verwendung von Kathetersystemen mit geringen Durchmessern [51,52]. In

Zusammenarbeit mit dem Helmholtz Institut der RWTH Aachen hat die Arbeitsgruppe um Lutter bereits erste Versuche mit Polyurethanklappen-Stents im Tiermodell durchgeführt [53]. Eine neuere Möglichkeit im Bereich des Klappenersatzes bietet das Tissue-engineering. Im Jahr 2006 kombinierte unsere Arbeitsgruppe um Lutter und Stock erstmals das Verfahren des perkutanen Herzklappenersatzes und des Tissue-engineerings [35].

Porcine Pulmonalklappen wurden, nach antibiotischer Inkubation, einer enzymatischen Dezellularisierung unterworfen (siehe auch 2.3.1). Im Anschluss daran sind die Klappen für die Implantation bzw. für die Besiedlung mit Gefäßwandzellen geeignet [29,35,54].

4.3.3 Zugangsweg

Die Arbeitsgruppe um Von Segesser bevorzugt einen transapikalen Zugangsweg für die Implantation von Pulmonal- und Aortenklappen [38,39,55]. Der Vorteil dieses direkt interkostalen Applikationsverfahrens liegt in den kürzeren Kathetersystemen, die eine bessere Handhabung im Vergleich zu den langen Applikationssystemen aufweisen. Daraus ergibt sich die Möglichkeit der exakteren Positionierung der klappentragenden Stents. Des Weiteren gäbe es kaum Einschränkung hinsichtlich des Katheter- bzw. des Stentdurchmessers [48].

Um die Invasivität des Verfahrens zu minimieren, verwendet unsere Arbeitsgruppe und die Gruppe um Bonhoeffer einen perkutanen Zugangsweg über die Femoralgefäße.

Die Möglichkeit einer perkutanen inguinalen Pulmonalklappenimplantation beim Menschen wurde von Bonhoeffer et al. bereits erfolgreich bewiesen [56]. Die positiven Ergebnisse sowie die niedrige Komplikationsrate relativieren die Einwände, Von Segessers gegen einen peripheren Zugangsweg.

Eine weitere Zugangsmöglichkeit entwickelte die Forschungsgruppe um Cribier. Im Jahr 2002 führte die Gruppe erstmals eine perkutane Aortenklappenimplantation, mittels transeptalen Zugangs, am Patienten durch [21].

Eine weitere Option beim Aortenklappenersatz eröffnete die Gruppe um Ferrari, mittels eines transarteriellen Zugangs, über die linke Arteria subclavia [36].

Trotz der Erfolge auf dem Gebiet des transluminalen Herzklappenersatzes bleiben einige Risiken bzw. Probleme bestehen. Hierzu gehören beispielsweise Thromboembolien, Perforationen, paravalvuläre Leckagen, atrioventrikuläre-Blockierungen, Klappendysfunktionen, hämodynamische Instabilität und Behinderung des coronaren Blutflusses durch Stentfehlagen und Stentmigration [14,26,27,57,58].

Eine kontinuierliche, experimentelle Weiterentwicklung des perkutanen Herzklappenersatzes ist von ebenso großer Bedeutung, wie die richtige und enge Indikationsstellung beim

Patienten. Darüber hinaus ist eine konstruktive Zusammenarbeit von Herzchirurgen, Kardiologen und interventionellen Radiologen obligat für eine erfolgreiche Weiterentwicklung und optimale Therapie der Patienten.

4.4 Ausblick

Das Verfahren des Tissue-engineerings stellt ein neues Wissenschaftsfeld innerhalb der Biomedizin dar. Ziel dieser Gewebezüchtung ist es, künstliche Binde- und Epithelgewebe, sowie neuronale Organoide auf der Basis von kultivierten Zellen und mit Hilfe verschiedenster Biomatrices herzustellen.

Beim Tissue-engineering von Herzklappen lassen sich sowohl porcine dezellularisierte Herzklappen, als auch porcine intestinale Submukosa als Klappengerüst verwenden. Die Besiedlung dieser Gerüste erfolgt anschließend mit organspezifischen Zellen [35,54,59].

Dieses Verfahren birgt folgende Vorteile. Tissue-engineering-Klappen können entsprechend dem umgebenden Gewebe ein Leben lang wachsen, jedoch muss auf die Verwendung eines Stents verzichtet und die Klappe direkt in den nativen Klappenannulus eingesetzt werden.

Zur Diskussion steht noch die optimale Entnahmekstelle der Zellen für die Besiedlung der Klappen. Unsere Arbeitsgruppe sowie die Gruppe um Stock verwenden Myofibroblastenzellen, die vorher aus Segmenten der Arteria carotis gewonnen werden. Weiteren Diskussionsstoff bietet die potentielle immunologische Eigenschaft des porcinen Gewebes beim Menschen, sowie eine hohe Rate von Pilz- und Bakterienbefall [35].

In Zukunft könnte auch die Implantation von biologisch resorbierbaren Herzklappengerüsten eine weitere Rolle spielen [60].

Stenotische Verkalkungen im Bereich des Klappenannulus können die exakte Positionierung eines klappentragenden Stents erschweren.

Die Forschungsgruppen um Cribier und Webb favorisieren ein direktes Einsetzen des Klappenstents in den verkalkten Annulus mit vorhergehender Aufspaltung der Klappe durch den Expansionsdruck des Ballon-Katheters [25,26,50]. Dieses Verfahren erhöht jedoch die Gefahr des Embolierisikos durch versprengte Kalkteilchen. Um dieses Risiko zu vermindern und die Voraussetzungen zur Implantation zu verbessern, arbeitet unsere Arbeitsgruppe an einem Verfahren zur transapikalen und perkutanen Klappenresektion [61].

4.5 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit zeigt die Langzeitfunktion eines selbstexpandierenden Nitinol-Stents versehen mit einer porcinen dezellularisierten Pulmonalklappe. Das Procedere und die verwendeten Materialien bewährten sich während des Studienverlaufes.

Die hohe Letalitätsrate dieser Studie zeigt jedoch auch die Schwierigkeit bei der Auswahl zwischen optimaler Stentgröße und der Größe des Truncus pulmonalis bzw. Tiergröße. Die verwendeten Stents, mit einer Länge von 43 mm und einem Durchmesser von 24 – 26 mm waren für die Versuchstiere mit einem Körpergewicht unter 35 kg zu groß gewählt.

Um die Gefahr der Stentperforation bzw. der Stentmigration zu verringern, wäre eine genauere und individuelle Abstimmung von Gefäßdurchmesser und Stentgröße mittels präoperativer CT- oder MRT-Untersuchung von Vorteil.

Die Pulmonalklappe als Xenograft-Prothese erwies sich als einsetzbar und langfristig suffizient. Die analysierten, hämodynamischen Daten belegen jedoch nur begrenzt die Durchführbarkeit des perkutanen Pulmonalklappenersatzes. Limitierend auf die Aussagekraft dieser Studie wirkt die erschwerte Vergleichbarkeit der Daten durch die geringe Anzahl der Tiere, die geringen und unterschiedlichen Beobachtungszeiträume sowie die hohe Letalität. Die vorliegende Studie dient als Grundlage für die Weiterentwicklung des perkutanen Herzklappenersatzes.

4. Zusammenfassung

Einleitung. Mit Hilfe von Langzeitversuchen am ovinen Tiermodell wurden die hämodynamischen Verhältnisse während der perkutanen Implantation eines klappentragenden Stents sowie die makropathologischen Veränderungen nach mehreren Monaten untersucht.

Methoden. Es werden Pulmonalklappen-Implantationen an elf Versuchstieren beschrieben. Allen Tieren wurden selbstexpandierende Nitinol-Stents mit einer eingenähten dezellularisierten, porcinen Pulmonalklappe implantiert. Die Implantation und Platzierung des klappentragenden Stents erfolgte durch ein Applikationskathetersystem über einen femoralen Zugang.

Folgende hämodynamischen Parameter wurden während der Implantation, sowie teilweise nach drei, sechs, acht und zehn Monaten untersucht: Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, Druck in der Pulmonalarterie, im rechten Ventrikel und über der Pulmonalklappe, ferner der Kontraktilitäts- und Relaxationsparameter dp/dt_{max} und dp/dt_{min} des rechten und linken Ventrikels. Zusätzlich wurden Elektrokardiogramm und die arterielle Druckkurve beurteilt. Die Stentlage und Klappenfunktion wurde radiologisch und makroskopisch bei der Explantation dokumentiert und beurteilt.

Ergebnisse. Die Messungen während der Implantation ergaben eine Steigerung der Herzfrequenz, einen Abfall des arteriellen Mitteldrucks und teilweise temporären Herzrhythmusstörungen. Diese Veränderungen traten jeweils proportional zur mechanischen Manipulation des Applikationskatheters im rechten Kreislauf auf. Die Messungen nach drei, sechs, acht und zehn Monaten ergaben konstante arterielle Drücke und eine nur wenig veränderte Herzfrequenz. Im rechten Ventrikel zeigte sich in der Langzeitbetrachtung eine nicht signifikante Abnahme der Kontraktilitäts- und Relaxationsgeschwindigkeit. Die Kontraktilitäts- und Relaxationsparameter des linken Ventrikels zeigten keine großen Veränderungen. Der Druckgradient über der implantierten Pulmonalklappe erwies sich als konstant niedrig.

Schlussfolgerung. Aufgrund der geringen Anzahl der Versuchstiere beweist die vorliegende Arbeit nur begrenzt die Durchführbarkeit des perkutanen Pulmonklappenersatzes über einen perkutanen femoralen Zugangsweg, sowie die Langzeitfunktion eines selbstexpandierenden, klappentragenden Nitinol-Stents in Pulmonalposition. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine genauere präoperative Abstimmung zwischen Stentgröße und Gefäßanatomie für kleinere Versuchstiere und besonders im Hinblick auf die Anwendung beim Menschen vonnöten ist. Die vorliegende Studie dient als Grundlage für die Weiterentwicklung des perkutanen Herzklappenersatzes.

6. Literaturverzeichnis

1. Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow R. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th. edn Saunders Philadelphia 2001
2. Maisch B, Portig I, Ristic AD, Hufnagel G, Pankuweit S. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. a status report. *Herz* 2000; 25:200-9
3. Kaemmerer H, Hess J. Adult patients with congenital heart abnormalities: present and future. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 103:97-101
4. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and the heart. Lessons and pitfalls for the cardiologist. *Circulation* 1991; 84:920-3
5. Meesmann M. Herzklopfen, Herzrhythmusstörungen und Herzklappenfehler. In Claasen M, Diehl V, Koch KM, Kochsiek K, Pongratz D, Scriba PC: Differentialdiagnose Innere Medizin. 1. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1998
6. Soler – Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 2000; 83:721-5
7. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1220-5
8. Kaemmerer H, Breithardt G. Empfehlungen zur Qualitätsverbesserung der interdisziplinären Versorgung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) *Clin Res Cardiol* 2006 Suppl. 4; 96:1-9
9. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:630-4
10. Wilmschurst PT, Stevenson RN, Griffiths H. A case – control investigation of the relation between hyperlipidemia and calcific aortic valve stenosis. *Heart* 1997; 78:475- 9
11. Boon A, Cheriex E, Lodder J. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart* 1997; 78:472-4
12. 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
13. Freeman WK, Schaff HV, O'Brien PC. Aortic valve replacement in patients aged eighty years and older: early and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:1026-36
14. Thiem A, Cremer J, Lutter G. Percutaneous valve replacement: weird or wonderful? *Minerva Cardioangiol* 2006; 54:23-30
15. Iskandrian AS, Segal BL. Should cardiac surgery be performed in octogenarians? *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:36-7

16. Fish R. Percutaneous heart valve replacement: enthusiasm tempered. *Circulation* 2004; 110:1876-8
17. Erdmann E. *Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der Gefäße. Klinische Kardiologie*, 6. Auflage, Springer, Berlin 2005
18. Asimakopoulos G, Edwards MB, Taylor KM. Aortic valve replacement in patients 80years of age and older: survival and cause of death based on 1100 cases: collective results from the UK Heart Valve Registry. *Circulation* 1997; 96:3403-8
19. Michael J, Mack MD. Characterizing a High-Risk Patient Population with Aortic Valve Disease. *Cardiol* 91 2000
20. 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
21. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002; 106:3006-8
22. Mohr FW, Onnasch JF, Falk V. The evaluation of minimally invasive mitral valve surgery – two years experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15:233-9
23. Anderson 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
24. 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
25. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C. 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
26. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, Tapiero S, Litzler PY, Bessou JP, Babaliaros V. 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
27. Lutter G, Ardehali R, Cremer J, Bonhoeffer P. Percutaneous valve replacement: current state and future prospects. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:2199-206
28. Shinoka T, Breuer C, Tanel R. Tissue engineering heart valves: valve leaflet replacement study in a lamb model. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:513-16

29. Stock UA, Nagashina M, Khalil P, Nollert G. Tissue engineered valved conduits in the pulmonary circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:732-40
30. 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
31. Attmann T, Lutter G, Quaden R, Jahnke T, Rumberg K, Cremer J, Müller-Hülsbeck S. Percutaneous valve replacement: significance of different delivery systems in vitro and vivo. *Cardiovasc Interv Radiol* 2006; 29:406-12
32. 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
33. 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 Pathology* 2007; 16:165-70
34. 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 Cardiothorac Surg* 2006; 54:109
35. Stock UA, Degenkolbe I, Attmann T. Prevention of device related tissue damage during percutaneous deployment of tissue-engineered heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:1323-30
36. Ferrari M, Figulla HR, Schlosser M, Tenner I, Damm C, Guyenot V, Werner GS, Hellige G. Transarterial aortic valve replacement with a self-expanding stent in pigs. *Heart* 2004; 90:1326-31
37. Boudjemline Y, Schivano S, Bonnet C, Coats L, Agnoletti G, Khambadkone S, Bonnet D, Deanfield J, Sidi D, Boehnoffer P. Off pump replacement of the pulmonary valve in large right ventricular outflow tracts: A hybrid approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:831-7
38. Zhou JQ, Corno AF, Huber C, Tozzi P, Von Segesser L. Self-expandable valved stent of large size: off-bypass implantation in pulmonary position. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24:212-6
39. Huber C, Von Segesser L. Direct-access valve replacement – are we entering a new era in cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 29 (226):380-5
40. Schertel ER. Assessment of left-ventricular function. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46:248-54

41. Boudjemline Y, Agnoletti G, Bonnet D, Behr L, Borenstein N, Sidi D, Bonhoeffer P. Steps towards the percutaneous replacement of atrioventricular valves – an experimental study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 360-5
42. Lutter G, Von Samson P, Kuklinski D. A new percutaneous transluminal technique for minimal aortic valve replacement. *Circulation* 2001; 104:II-552
43. Pavnik 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
44. 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
45. Boudjemline Y, Bonhoeffer P. Steps toward percutaneous aortic valve replacement. *Circulation* 2002; 105:775-8
46. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Hausse AO, Aggonn Y, Bonnet D. Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation* 2000; 102:813-6
47. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Qureshi SA. Percutaneous insertion of the pulmonary valve. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1664-9
48. Von Segesser L. Direct percutaneous valve replacement: the next Stepp? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004; 26:873-4
49. Boudjemline Y, Agnoletti G, Bonnet D, Sidi D, Boenhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve replacement in a large right ventricular outflow tract. An experimental study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1082-7
50. Webb J, Chandavimol M, Lichtenstein S. Percutaneous Aortic Valve Implantation retrograde from the femoral artery; *Circulation* 2006; 113:842-50
51. Daebritz SH, Fauste B, Hermanns B. Introduction of a flexible polymeric heart valve prosthesis with special design for aortic position. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25:946-52
52. Zdrahala RJ, Zdrahala IJ. Biomedical applications of polyurethanes: a review of past promises, present realities and a vibrant future. *J Biomater Appl* 1999; 14:67-90
53. 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
54. Mol A, Bouten C, Baaijns F. Review Article: Tissue engineering of semilunar heart valves: current status and future developments. *J Heart Valve Dis* 2004, 13:272-80

55. Huber C, Cohn L, Von Segesser L. Direct-access valve replacement in a novel approach for off-pump valve implantation using valved stents; *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:366-70
56. 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
57. Attmann T, Cremer J, Lutter G. Percutaneous aortic valve replacement: far from ideal. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2005; 53:131-2
58. Lutter G, Cremer J. Percutaneous aortic valve replacement: more than palliation? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2:1-3
59. Schoen FJ, Levy RJ. Tissue heart valves: current challenges and future research perspectives. *J Biomed Mater Res* 1999; 47:439-65
60. Sutherland F, Perry T, Yu Y, Sherwood MC, Rabkin E, Masuda Y, Garcia GA, McLellan DC, Engelmayr GC, Sacks MS, Schoen FJ, Mayer JE. From stem cells to viable autologous semilunar heart valves. *Circulation* 2005; 111:2783-91
61. 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. Abkürzungen

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ASD	Atrial septal defect
bpm	Beats per minute
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
CA	Kalifornien
Cand.	Candidatus
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
dia	diastolisch
dp/dt	Differentialquotient der Druckänderung nach Zeit
dp/dt _{max}	maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit
dp/dt _{min}	Maß der minimalen Erschlaffungsgeschwindigkeit der Ventrikelmuskulatur
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	und andere
F	French
g	Gramm
h	Stunde
HAES	Hydroxaethylstärke
HF	Herzfrequenz [1/min]
Hg	Quecksilber
HSV	Herpes simplex Virus
I.D.	Inside diameter
IL	Illinois
i.m.	intramuskulär
Inc	Incorporated
I.U.	International unit

i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzerkrankung
KM	Kontrastmittel
LV	linker Ventrikel
li.	links/linke(r)
mg	Milligramm
min.	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Mon.	Monate
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
Nr.	Nummer
p	Signifikanzbereich
P	Pressure (Druck)
PA	Pulmonalarterie
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBS	phosphate-buffered-saline
PD	Privatdozent
PHO	Polyhydroxyoktanoide
postop.	postoperativ
PTCA	perkutane transluminale coronare Angioplastie
®	eingetragenes Warenzeichen
re.	rechts/rechte(r)
RV	rechter Ventrikel
RVOT	Right Ventricular Outflow Tract
RVOTO	Right Ventricular Outflow Tract Obstruction
RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule
s	Sekunde
SD	Standardabweichung

SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
sys	systolisch
Tab.	Tabelle
Tr.	Truncus
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
USP	United States Pharmacopeia
V.	Vena
vgl.	vergleiche
Vv.	Venae
z.B.	zum Beispiel

8. Danksagung

Diese experimentelle Studie wurde in der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel in der Zeit vom August 2005 bis August 2007 durchgeführt.

Herrn Privatdozent Dr. G. Lutter danke ich für die Bereitstellung des Dissertationsthemas. Mein Dank gilt ebenso Herrn Professor Dr. J. Cremer für die Möglichkeit, in seiner Abteilung promovieren zu dürfen.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. T. Attmann für seine Betreuung, Ausbildung, Lehre und für sein Engagement.

Weiterhin bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Klinik für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums Kiel, insbesondere bei Herrn Prof. Dr. S. Müller-Hülsbeck und Herrn Priv.-Doz. Dr. T. Jahnke für eine gute und kooperative Zusammenarbeit.

Ganz herzlich möchte ich meinen Eltern für ihre Ermutigung und Unterstützung während der Dissertation und des gesamten Studiums danken.

9. Lebenslauf

Florian Armbrust

Geburtsdatum	15.06.1980
Geburtsort	Salzgitter (Niedersachsen)
Familienstand	ledig, keine Kinder
Eltern	Rainer Armbrust geboren am 29.04.1955 Martina Armbrust (geb. Goj) geboren am 23.10.1959
Geschwister	Christian Armbrust geboren am 21.04.1983
Ausbildung	1987-1990 Grundschule Ilmenaustraße Braunschweig 1990-1992 Orientierungsstufe Rothenburg Braunschweig 1992-1997 Hoffmann von Fallersleben Gymnasium BS 1997-2000 Wilhelm-Bracke-Schule Braunschweig <i>Erlangung der HOCHSCHULREIFE</i>
Weiterer Werdegang	2000-2002 erweiterter Wehrdienst bei der Bundeswehr(1./Panzerlehrbataillon 334 „CELLE“) 2002 - 2008 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel <i>August 2004 Ärztliche Vorprüfung</i> <i>Dezember 2008 Staatsexamen</i>
Promotion	bei Privatdozent Dr. med. G. Lutter Experimentelle Arbeit unter der Leitung von Dr. med. T. Attmann
Famulaturen	Unfallchirurgische Klinik Holwedestr. Braunschweig Chirurgie St. Agatha-Krankenhaus Köln Urologie und Kinderurologie Universitätsklinikum Kiel Allgemein- und Thoraxchirurgie Universitätsklinikum Kiel Gynäkologie Marienstift-Krankenhaus Braunschweig Urologie Heilig-Geist Krankenhaus Köln
Praktisches Jahr	Urologie und Kinderurologie Universitätsklinikum Kiel Innere Medizin Klinikum Flensburg Unfallchirurgie u. Visceralchirurgie Westküstenklinikum Heide

Approbierter Arzt seit 3. Dez. 2008