

**Aus der Klinik für Herz-und-Gefäßchirurgie
(Direktor: Professor Dr. med. Jochen Cremer)
Im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
An der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel**

***In vitro-* Studien zur perkutanen Aortenklappenresektion**

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

Vorgelegt von

Pengyu Dai
aus Liaoning, China

Kiel, 2009

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

2. Berichterstatter: **Priv.-Doz. Dr. Krüger**

Tag der mündlichen Prüfung: **28. September 2009**

Zum Druck genehmigt, Kiel, den **28. September 2009**

Gez.: Prof. Dr. Lucius
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	4
1. Ziel	5
2. Material und Methoden	
Versuchsplanung	5
Versuchsaufbau	5
Resektionswerkzeug	6
Gewinnung und Aufarbeitung verkalkter humaner Aortenklappen	8
Resektion verkalkter humaner Aortenklappen in vitro	10
Resektion unverkalkter porciner Aortenklappen in vitro	11
3. Ergebnisse	
Resektion verkalkter humaner Aortenklappen in vitro	14
Resektion unverkalkter porciner Aortenklappen in vitro	18
4. Diskussion	22
5. Zusammenfassung	27
6. Kurzfassung	28
7. Literatur	29
8. Anhang	34
9. Eidesstattliche Erklärung	35
10. Danksagung	36
11. Lebenslauf	37

Einleitung

Erkrankungen, die zu Veränderungen an der Aortenklappe führen und deren Morphologie so verändern, dass hämodynamische Probleme aufgrund von Stenose oder Insuffizienz auftreten, sind operativ zu therapieren [1].

Der offene konventionelle Aortenklappenersatz ist in der Herzchirurgie ein standardisiertes Behandlungsverfahren. In Zeiten der Etablierung des perkutanen Herzklappenersatzes stellt der perkutane Aortenklappenersatz eine weitere Möglichkeit der Therapie dar [2-10].

Durch die Anwendung minimal invasiver Techniken wird die operative Belastung des Patienten viel geringer und begünstigt damit eine schnelle Rekonvaleszenz nach der Operation. Des Weiteren kann die Prozedur auch bei Patienten angewendet werden, deren körperliche Verfassung eine Kontraindikation für eine offene chirurgische Intervention darstellt [11].

Um eine Aortenklappen perkutan ersetzen zu können, muss die pathologisch veränderte Klappe über perkutane Kathetertechniken aufdilatiert und/oder entfernt werden [12, 13]. Unter Zuhilfenahme des peripheren Gefäßsystems werden die Operationswerkzeuge zum Aortenannulus gebracht, wo dann die Aortenklappe reseziert wird [14].

Es gibt fünf Hauptgründe, die die Resektion der Aortenklappe vor der Implantation einer neuen Klappe unbedingt nötig machen: das Risiko einer Embolisation durch sich lösende Partikel bei der Valvuloplastie, paravalvuläre Leckagen hervorgerufen durch die in situ verbleibenden Verkalkungen, eine Mitralklappeninsuffizienz, die Verlegung der Koronarostien und eine zu kleine Aortenklappenöffnungsfläche [13].

Viele unterschiedliche Resektionsverfahren wurden in Vorstudien getestet. Neben mechanischen Verfahren wurden auch drei unterschiedliche Laser evaluiert (CO₂, Hol: YAG, und ErdYAG Laser). Das Problem aller Verfahren war die lange Resektionsdauer. Um eine perkutane Resektion weiter voran zu bringen, musste eine neue Methode gefunden werden [11].

1. Ziel

Das Ziel der Arbeit ist die Evaluierung eines Hochdruckwasserstrahlskalpells (HydroJet[®], Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland) zur Resektion humaner verkalkter Aortenklappen im *in vitro* Modell

2. Material und Methoden

2.1. Versuchsplanung

In dieser Studie wird ein Hochdruckwasserstrahlskalpell als neuartige Methode zur Resektion von isolierten humanen verkalkten Aortenklappen eingesetzt. Weiterhin wurden in einer zweiten Untersuchung porcine unverkalkte Aortenklappen resiziert, um Kollateralschäden im umgebenden Gewebe zu erfassen.

2.2. Versuchsaufbau

Im ersten Teil der Untersuchung wurden humane, verkalkte Herzklappen (Ethikantrag vom 24.11.2004 (D 434/04)) aus dem Operationssaal verwendet. Jede Klappe wurde vor der Resektion vermessen. Desweiteren wurden die Resektionszeiten notiert. Nach der Resektion wurden die Klappen und deren Fragmente analysiert.

Im zweiten Teil wurde die Resektion von nativen Schweineherzklappen untersucht, um Einflüsse des HydroJets auf das umgebende Gewebe zu evaluieren. Die Aortenklappen wurden resiziert und das Gewebe im Anschluss makroskopisch und mikroskopisch aufgearbeitet.

2.2.1. Resektionswerkzeug

Der HydroJet® ist ein Hochdruckwasserstrahlskalpell mit einem maximalen Druck von 150 bar. Aufgrund der Vorversuche scheint der HydroJet® mit verschiedenen variablen Applikatoren (Abb. 1) ideal für die *in vitro* Untersuchungen der transluminalen Resektion.

Die Kraft des Wasserstrahls wird schon seit langem in industriellen Anwendungen genutzt. Im Medizinbereich hat der Wasserstrahl auch ein Indikations- und Anwendungsspektrum [27, 28]. Der HydroJet® nutzt die Wirkung eines feinen, an der Oberfläche bohrerartig gedrehten, laminaren Wasserstrahls (Abb. 2). Dieses Funktions- und Wirkprinzip ermöglicht eine Dissektion und Präparation von Gewebe.

Funktion des Wasserstrahlskalpells:

Der Wasserstrahl bildet einen Expansionsraum und die Flüssigkeit drängt das Gewebe auseinander. Weiche Gewebe werden schon bei einem geringen Druck disseziert. Die gedrehte Strahlgeometrie erreicht im Gegensatz zu einem glatten oder divergierenden Strahl eine exakt definierte Schneidwirkung, auch bei niedrigen Drücken und geringem Volumenstrom.

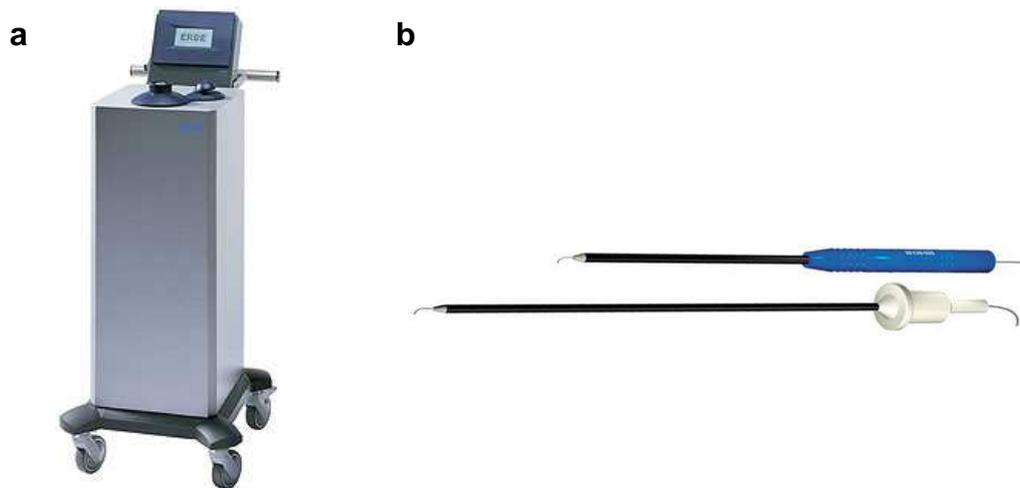


Abbildung 1 HydroJet® (a) mit verschiedenen starren Applikatoren (b) (Quelle: www.erbe-med.de)

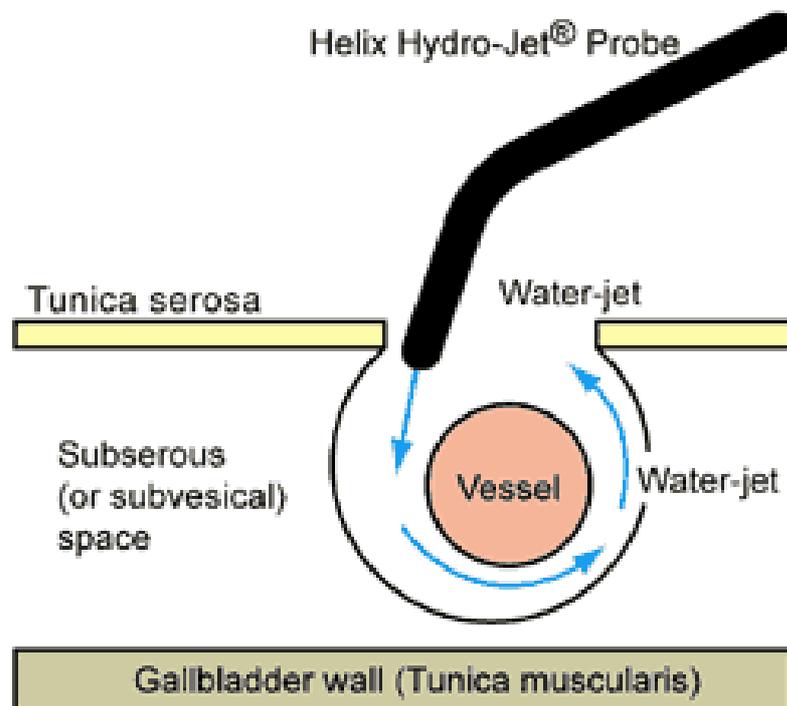


Abbildung 2 Feiner, an der Oberfläche bohrerartig gedrehter, laminares Wasserstrahl des HydroJet® (Quelle: www.erbe-med.de)

Zur Druckerzeugung wird ein Mediumwandler mit elektronisch gesteuerter Hydraulik verwendet.

2.2.2. Gewinnung und Aufarbeitung verkalkter humaner Aortenklappen

Verkalkte Aortenklappen wurden im Rahmen von Herzklappenoperationen gewonnen (Ethikantrag vom 24.11.2004 (D 434/04)).

Um dem einzelnen Klappensegel genügend Stabilität für die Resektion zu verleihen, wurde jedes Klappensegel präpariert und an der Innenwand eines Hartgummirings mit einem inneren Durchmesser von 20 mm mit Hilfe von chirurgischem Nahtmaterial fixiert. Als Nahtmaterial wurde PROLENE™ 3.0 verwendet. Für die Fixierung musste mindestens ca. 2 mm Klappengewebe gestochen werden, da es sonst durch die relativ hohe Spannung des Gummirings zum Einreißen der Klappe kommen würde. Die durchschnittliche Fertigungszeit für eine Gummiring-Klappe betrug 20 Minuten. Bei starken Verkalkungen würde eine nicht vollständige Befestigung der Klappe möglicherweise ein falsches Ergebnis liefern.

Die eingenähten, verkalkten Klappen (Abb. 3, 4) wurden dann in einem 100 mm langen Acrylschlauch platziert (Abb. 5).

Um diesen Schlauch nach unten hin abzudichten, wurde zusätzlich ein mit NaCl 0,9 % gefüllter Polyethylenballon direkt unter dem Gummiring eingesetzt. So konnte die Klappe in einer Flüssigkeitssäule reseziert werden.

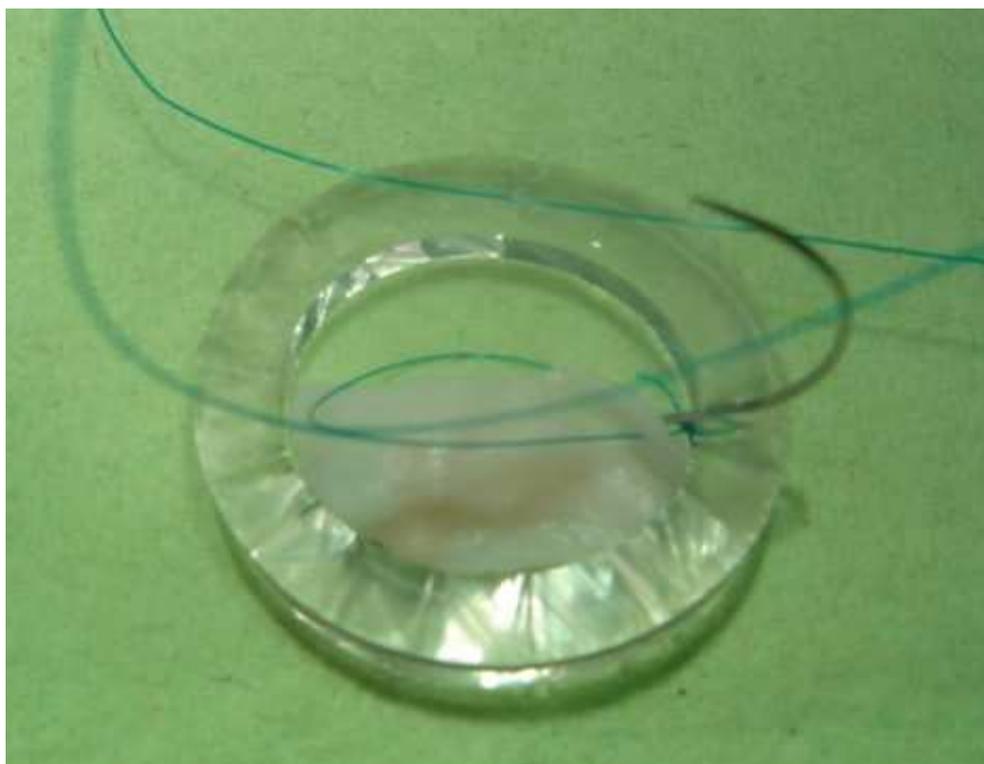


Abbildung 3 Die verkalkte humane Aortenklappe wird mit PROLENE™ 3.0 an die Innenwand eines Gummiringes fixiert

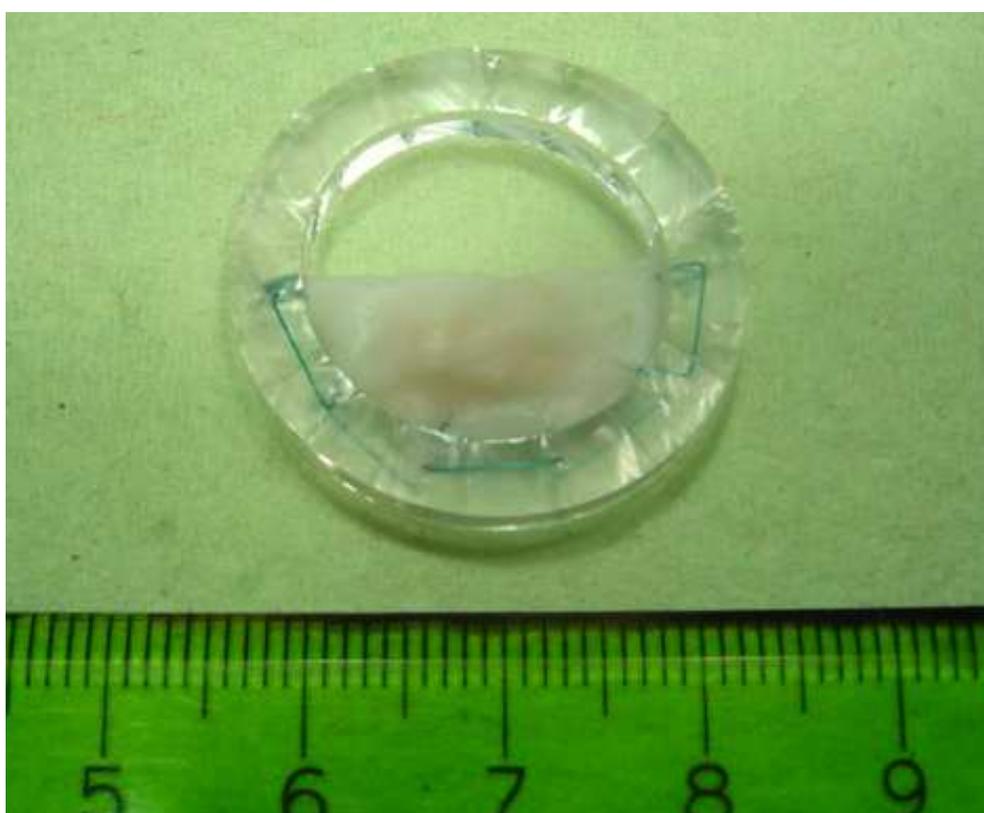


Abbildung 4 Eine für den Versuch fertige vorbereitete Klappe mit einem inneren Durchmesser von 20 mm.

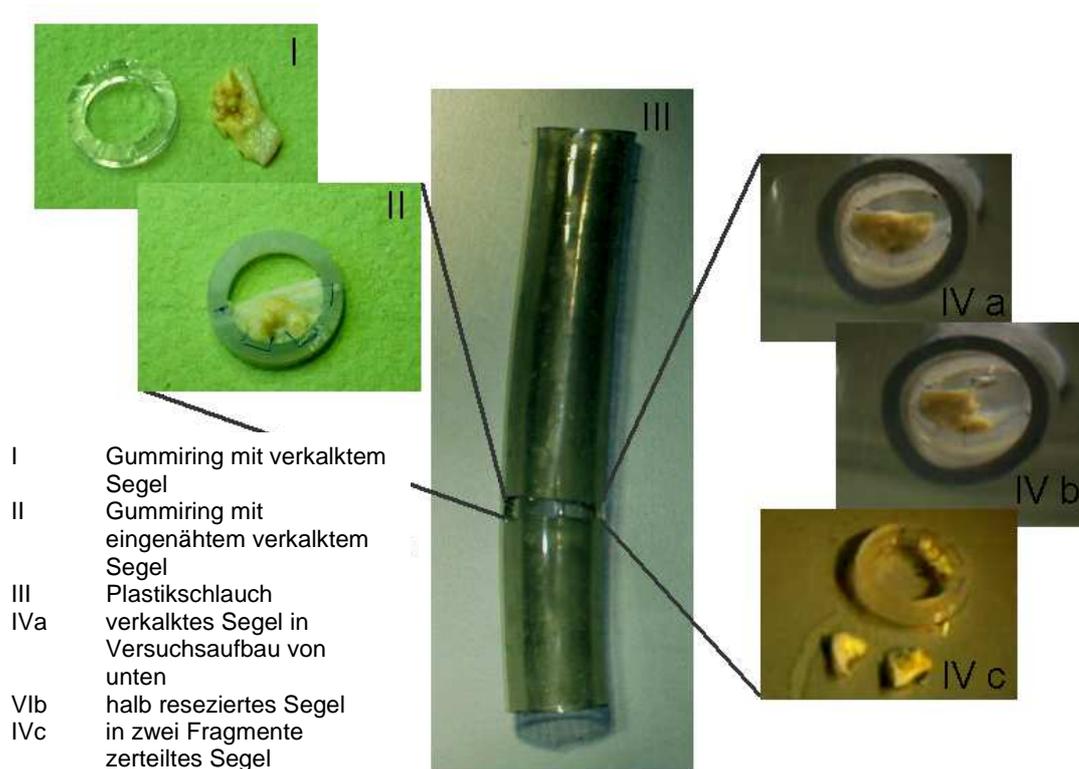


Abbildung 5 Versuchsaufbau für die Resektion von verkalkten humanen Aortenklappen. I. Gummiring und verkalktes Segel, II. Gummiring nach Einnähen des Segels, III. Kunststoffschlauch mit Fensterung für das Einsetzen des Gummirings mit Segel, IVa. Blick von unten auf den Versuchsaufbau, IVb. nach Resektion des halben Segels, IVc. nach Resektion des gesamten Segels (13).

2.3. Resektion verkalkter humaner Aortenklappen in vitro

Um einen optimalen Resektionsparameter für den Einsatz des HydroJet[®] zu erhalten, wurde der Druck des Wasserstrahls Schritt für Schritt von anfänglichen 50 bar auf maximal 150 bar gesteigert. Nach 50 Vorversuchen erwies sich ein Arbeitsdruck ab 100 bar als verwendbar. Um in den höheren Druckbereichen bei 115 bis 150 bar eine genaue Aussage zur Resektionskraft zu erhalten, wurde daher der Druck nur um jeweils 5 bar erhöht.

Für die Hauptuntersuchung wurde eine geringere Klappenanzahl von n=17 mit ähnlichem Verkalkungsmuster gewählt.

Die Resektion wurde wie folgt durchgeführt: Der Gummiring mit Klappe wurde in einem Kunststoffschlauch mit einer Länge von 20 cm und einem Durchmesser von 2,5

cm eingesetzt. Dieser Schlauch wurde dann in einem Wasserbad mittels eines konventionellen Laborstativs fixiert, so dass sich die Klappe unter Wasser befand. Dann erfolgte die Resektion der Klappe mit dem starren Applikator (Abb. 1 b).

Die maximale Dicke, Länge und Breite jeder Klappen wurde vor der Resektion gemessen, die Resektionszeiten wurden notiert. Die Fragmente, die von den Klappen ausgeschnitten wurden, wurden nach jeder Resektion gesammelt und gemessen. Die Schnittgeschwindigkeit wurde in Millimeter pro Sekunde ermittelt.

2.4. Resektion unverkalkter porciner Aortenklappen *in vitro*

Nach Resektion der verkalkten humanen Aortenklappen *in vitro* musste nun die Wirkung des HydroJet® auf das umgebene Gewebe untersucht werden, da das Risiko besteht, dass das gesunde Herzgewebe beschädigt werden könnte.

Dafür wurden Schweineherzen vom Schlachthof folgendermaßen präpariert. Der Aortenbogen wurde abgeschnitten, die A. ascendens mit einer Länge von 20 mm belassen. Somit erhielt man eine direkte Sicht auf die Aortenklappen (Abb. 6). Ein Polyethylenballon eines herkömmlichen Blasenkatheters (Rüsch GmbH, Kernen, Deutschland) wurde mit Wasser gefüllt, transapikal eingeführt und unterhalb der Aortenklappe platziert, um das subvalvuläre Gewebe vor dem Wasserstrahl zu schützen (Abb. 7). Dadurch war das Auffüllen der Aorta ascendens mit Wasser möglich, so dass die Resektion ebenfalls unter Wasser erfolgte.

Die Resektion erfolgte bei einem Druck von 60 bar. Das einzelne Segel wurde mittels einer Pinzette fixiert und dann im Abstand von ca. 2 mm zum Klappenannulus reseziert (Abb. 8). Dies erfolgte mit direkter Sicht auf die Aortenklappe.

Nach der Resektion wurden die Herzen makroskopisch analysiert (Abb. 9). Der linksventrikuläre Ausflusstrakt wurde dafür eröffnet und alle möglichen Läsionen auf der Aortenwand, der Koronarostien, der Mitralklappe und dem Aortenannulus dokumentiert.

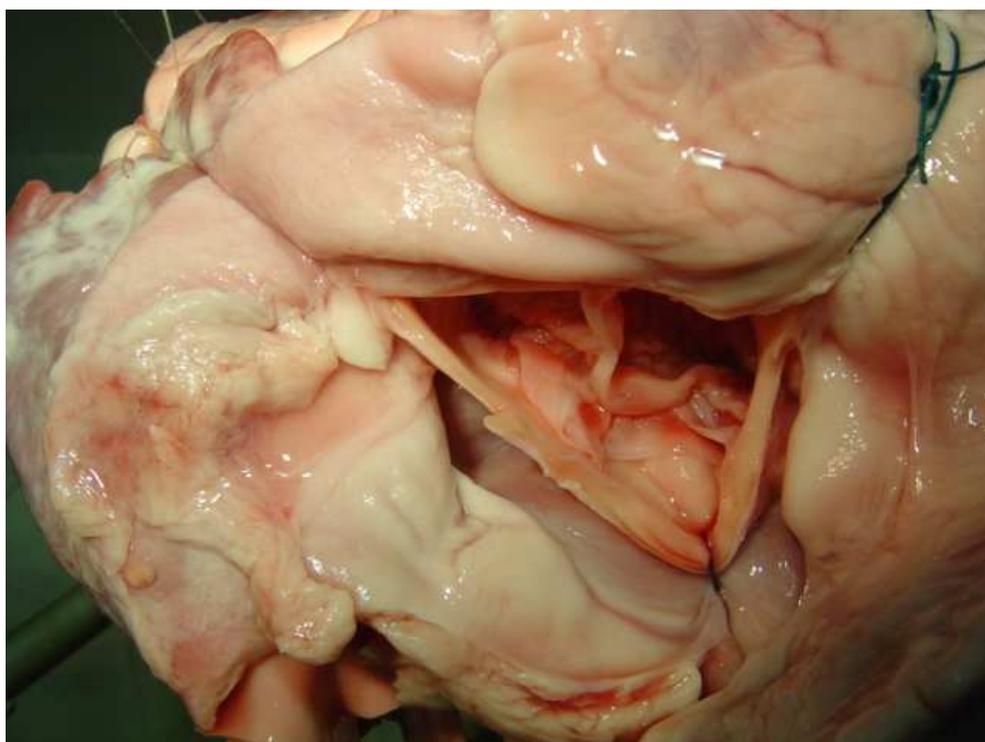


Abbildung 6 präpariertes gesundes Schweineherz mit direkter Sicht auf die Aortenklappen (der Aortenbogen wurde abgeschnitten)

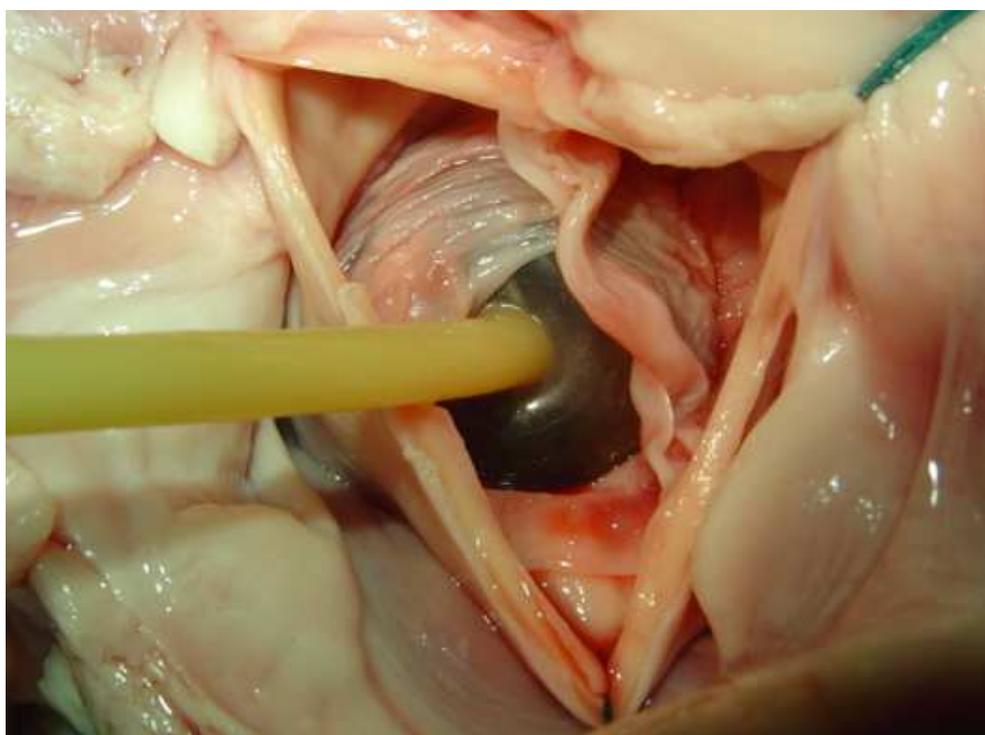


Abbildung 7 Ein mit Wasser gefüllter Polyethylenballon wurde unterhalb der Aortenklappe platziert, um das subvalvuläre Gewebe vor dem Wasserstrahl zu schützen.

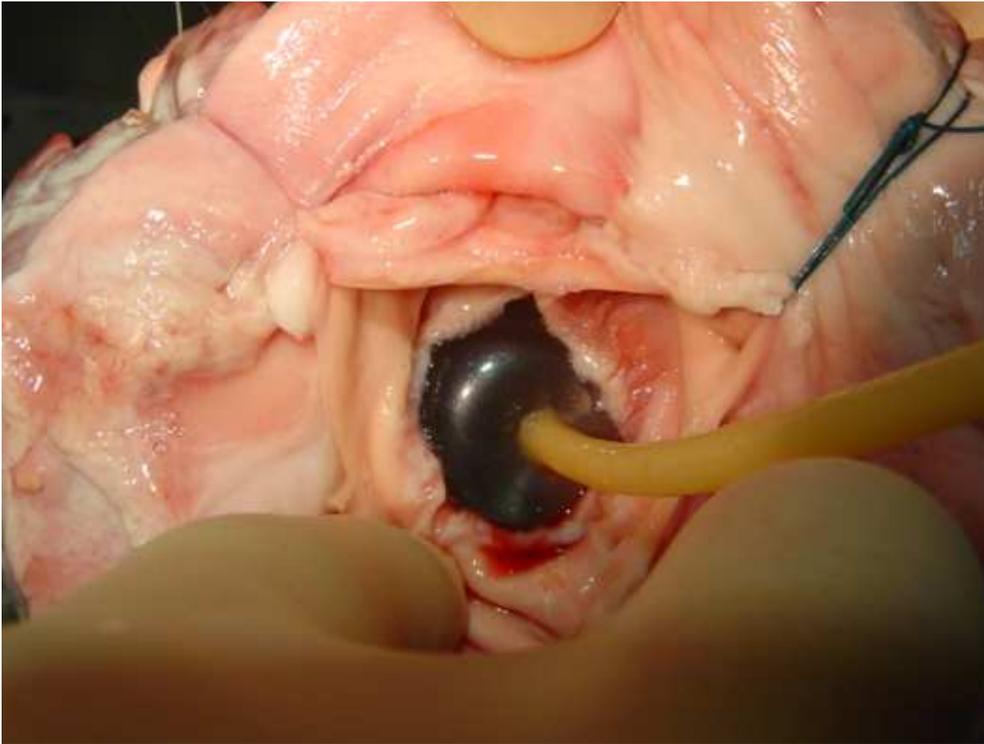


Abbildung 8 *Ausreichende Öffnungsfläche nach der Resektion. Der Abstand betrug ca. 2 mm zum Klappenannulus.*

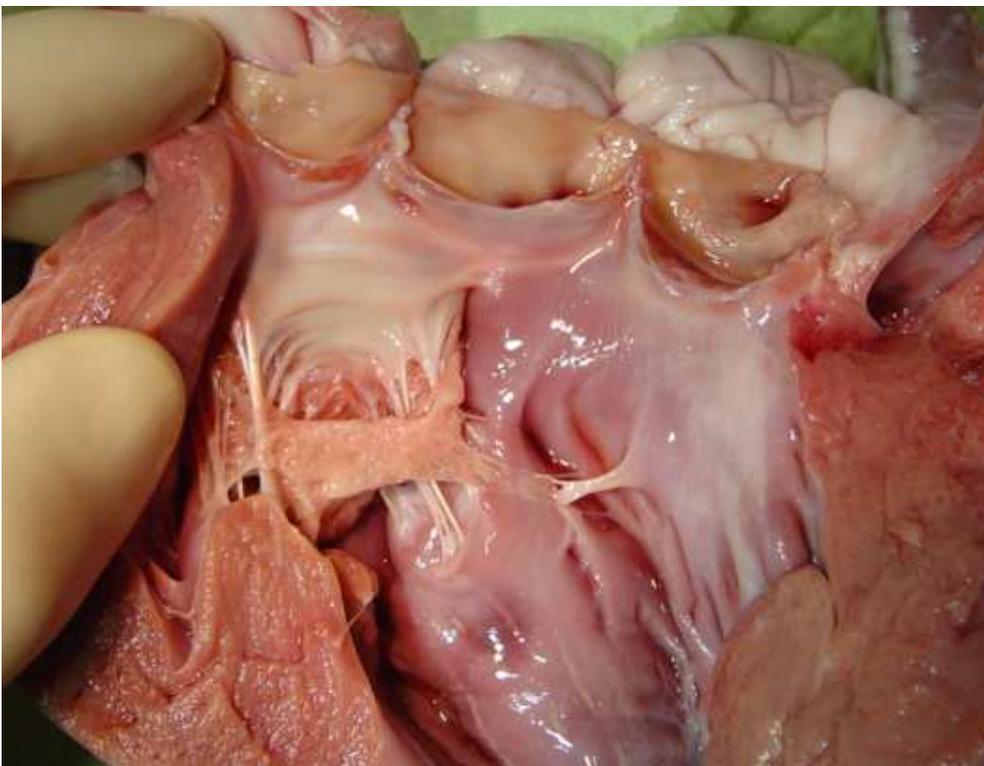


Abbildung 9 *Makroskopische Analyse nach der Resektion. Der linksventrikuläre Ausflusstrakt wurde dafür eröffnet und alle Läsionen auf der Aortenwand, der Koronarostien, der Mitralklappe und dem Aortenannulus dokumentiert.*

3. Ergebnisse

3.1. Resektion verkalkter humaner Aortenklappen in vitro

Messwerte

Die Messung der Klappe vor der Resektion ergab folgende der Mittelwerte:

Länge 18.4 ± 0.7 mm, Breite 10.2 ± 1.2 mm und Dicke 3.5 ± 1.1 mm (Tab. 1).

Die Dicke wurde an der Stelle der Klappe gemessen, wo die stärkste Verkalkung vorlag.

	n	Minimum	Maximum	Mean±SD
Länge (mm)	17	17.0	20.0	18.4±0.7
Breite (mm)	17	7.0	12.0	10.2±1.2
Dicke (mm)	17	2.0	6.0	3.5±1.1
Resektionszeit (s)	17	60	181	120±48
Fragmente	17	2	6	3.8±1.0

Tabelle 1 Resektion verkalkter humaner Aortenklappensegel mittels Wasserstrahlskalpell in vitro bei 150 bar.

Resektionsergebnisse

Druck (bar) \ Zeit (s)	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150
Mittelwert	71,19	75,98	53,7	47,81	38,74	30,65	36,69	34,6	42,53	41,59	32,6
Stabw	20,05	53,51	20,33	16,02	13,31	8,76	15,62	15,58	25,54	15,85	14,35
mm/s	0,21	0,2	0,28	0,31	0,39	0,49	0,38	0,43	0,35	0,36	0,43

Tabelle 2 Resektionszeit in Abhängigkeit vom Druck bezogen auf die Resektionsstrecke.

Die Resektion der verkalkten Klappen ergab, dass man mit dem Druck von 150 bar die Klappen zerschneiden kann. Die durchschnittliche Resektionszeit betrug 120 ± 48 s. Der Polyethylenballon barst nach drei Versuchen.

Es wurde für die Resektion von 4 Klappen jeweils eine Druckkartusche benötigt. Die meisten Klappen wurden in 4 Teile geschnitten, wobei die Größe der Fragmente maximal 7 mm betragen durfte, damit diese noch durch ein etwaiges Kathetersystem entfernt werden können. Große Fragmente waren vor allem durch die oben genannten starken Verkalkungen bedingt.

Fragmentanalyse

Nach der Resektion wurden alle Fragmente gemessen und analysiert. Makroskopisch waren die Schnittflächen glatt, nur im Bereich der stark verkalkten Stellen gab es Unregelmäßigkeiten (Abb. 10).



Abbildung 10 *Humanes Aortenklappensegel mit unregelmäßiger Schnittfläche im stark verkalkten Bereich (→).*

Vor allem bei sehr starken Verkalkungen (Abb. 11) war das Durchschneiden teilweise unmöglich. Dann musste eine längere Schnittführung in Kauf genommen werden, um diesen Bereich zu umgehen.



Abbildung 11 *Resektionsschwierigkeiten im Bereich der sehr starken Verkalkung, das Durchschneiden mit dem HydroJet® war unmöglich.*

Resektionsgeschwindigkeit

Das folgende Diagramm stellt die Resektionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit vom Resektionsdruck dar. Die Trendlinie zeigt eine erwartete zunehmende Resektionsgeschwindigkeit mit zunehmendem Druck (*Diagramm 1*).

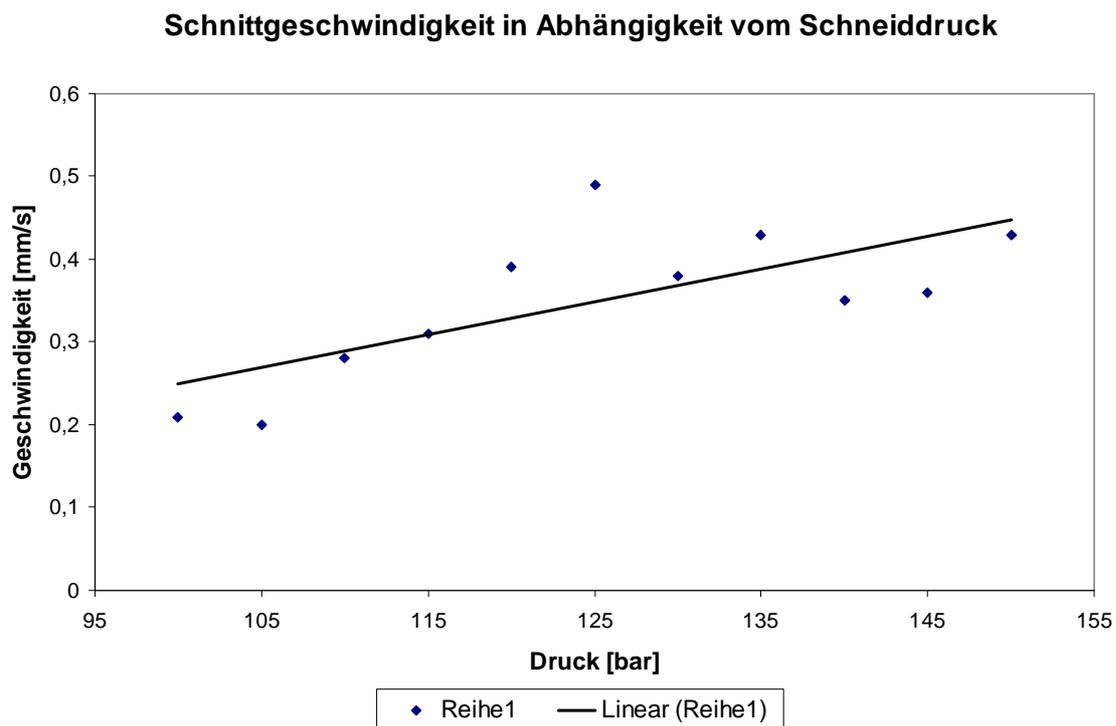


Diagramm 1 Abhängigkeit von Resektionsgeschwindigkeit und Resektionsdruck (alle Werte als Mittelwerte).

3.2. Resektion nativer porciner Aortenklappen in vitro

Messwerte

Vor der Resektion wurden die gesunden Schweineherzklappen vermessen: Länge: 19.5 ± 1.2 mm; Breite: 14.6 ± 1.1 mm und Dicke: 1.0 ± 0.1 mm. Die Morphologie der gesunden Herzklappen zeigte sich dünn und zart (Abb. 12).



Abbildung 12 *Native porcine Aortenklappe.*

Resektionsergebnisse

Insgesamt wurden 10 gesunde porcine komplette Aortenklappen (30 Taschenklappen) mit einem Druck von 60 bar reseziert. Die durchschnittliche Resektionszeit für drei Segel betrug 2.3 ± 0.3 Minuten. Die Resektionen verliefen komplikationslos, die Klappen wurden komplett reseziert (Abb. 13).

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert/Standardabweichung
Resektionszeit (s)	10	90	181	123 ± 20
Läsion der Koronarostien	10	0	0	0
Läsion des Aortenannulus	10	0	2.0	0.6 ± 0.7
Läsion der Mitralklappe	10	0	0	0

Tabelle 3 Resektion von nativen porcinen Aortenklappensegeln.

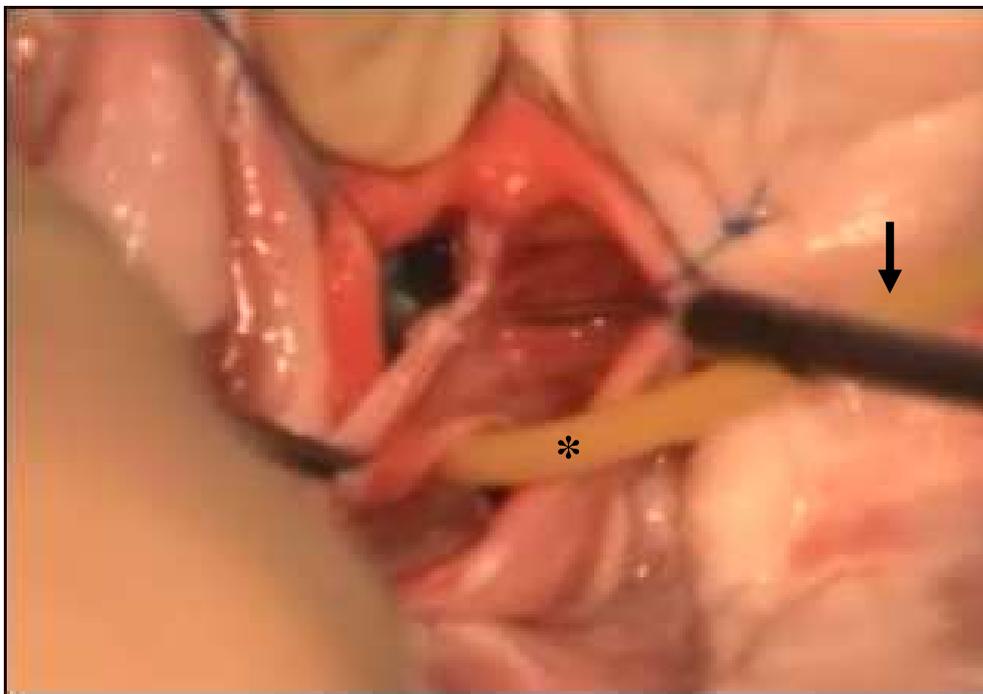


Abbildung 13 Resektion einer nativen porcinen Aortenklappe mit dem HydroJet® (→). Der Polyethylenballon (*) schützt das subvalvuläre Gewebe.

Die makroskopische Analyse ergab kleinere Läsionen im Bereich des Annulus. Die Mitralklappe und die Koronarostien blieben unbeschädigt (Abb. 14, Tab. 3). Der Polyethylenballon rupturierte nur einmal.

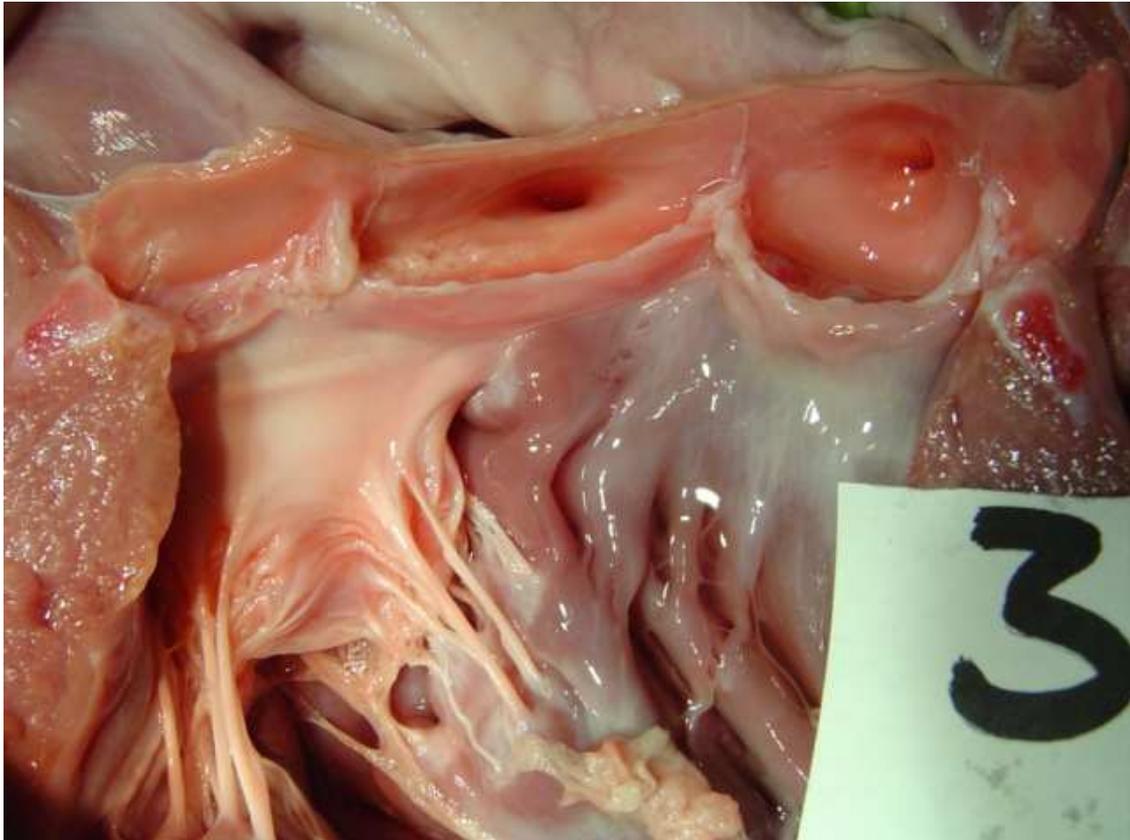


Abbildung 14 Makroskopische Analyse nach der Resektion zeigte kleinere Läsionen im Bereich des Annulus, Die Mitralklappe und die Koronarostien blieben unbeschädigt.

Histologie

Die Präparate wurden in Standardtechnik vorbereitet, am Mikrotom geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Mikroskopische zeigte sich eine Vakuolisierung des Gewebes (Abb. 15). Dies lässt sich auf das eingedrungene Wasser während des Resektionsprozesses zurückführen. Sonst zeigte sich eine glatte Schnittfläche.

Die Eindringtiefe des Wasserstrahls betrug maximal 1200 µm.

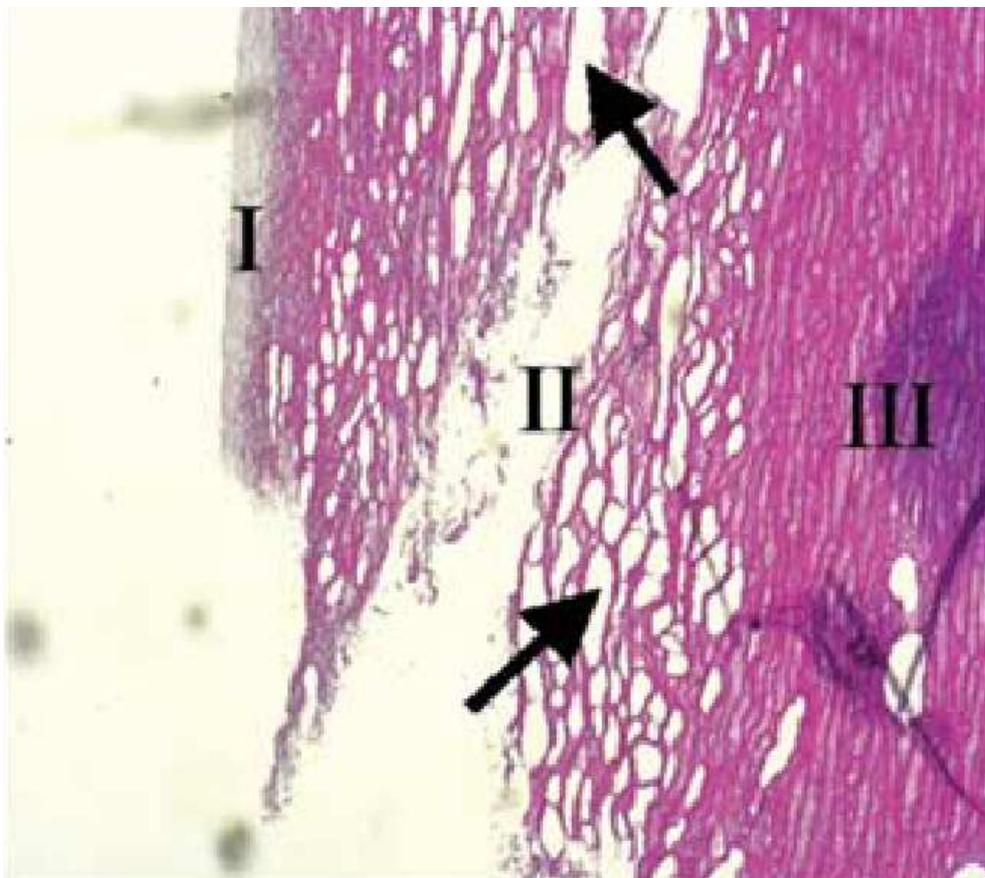


Abbildung 15 Die mikroskopische Analyse (1:2000) nach der Resektion zeigt deutliche Vakuolisierung im Bereich des Annulus (Pfeile, I:Endothel, II: Resektionslinie, III: Myokard).

4. Diskussion

Der operative Aortenklappenersatz ist die Standardtherapie für fortgeschrittene Aortenklappenerkrankungen (Sterblichkeit bei konventionellem Herzklappenersatz von 3 bis 5 %, beim älteren Patienten ist mit einer Sterblichkeit von 8 bis 10 % zu rechnen.) [29]. Die minimal invasiven Operationstechniken zeigen in vielen operativen Bereichen für ausgewählte Erkrankungen eine gute Prognose. Das Operationsrisiko ist niedriger, wovon vor allem multimorbide Patienten profitieren. In der Herzchirurgie hat sich neben minimalinvasiven Mitralklappenoperationen vor allem die minimalinvasive Bypassoperation (MIDCAB) durchgesetzt [30].

Die Therapie von Herzklappenerkrankungen in Form eines perkutanen Herzklappenersatzes wird klinisch bereits durchgeführt [3,7,8,10,12,14,16,33,34]. Bonhoeffer und Kollegen implantierten bereits weit über 150 Pulmonalklappenstents in Pulmonalarterienkonduits mit Klappendysfunktion [2].

Im Falle einer schweren Aortenklappenstenose liegt meist eine Verkalkung der Klappe vor. Wird nun ein perkutaner Herzklappenersatz bei diesen stark verkalkten Aortenklappen durchgeführt, zeigen sich folgende, teils schwerwiegende Komplikationen:

1. Ein erhöhtes Risiko für Embolien, welche durch gelöste Kalkpartikel verursacht werden [24].
2. Eine Regurgitation aufgrund paravalvulärer Leckagen [3,7,14].
3. Eine meist zu kleine Aortenklappenöffnungsfläche[21].
4. Verschluss der Koronarostien durch die nativen Klappen [Doktorarbeit von He Zhengfu (in Verfassung), 25, 26].
5. Mitralklappeninsuffizienz [14]
6. Migration des Stents [19].

Dies sind Komplikationen, die durch die in situ belassene verkalkte Aortenklappe hervorgerufen werden können [10,11].

Der linke Ventrikel ist bei einer stenosierenden Aortenklappenerkrankung bereits druck- und volumenbelastet. Eine alleinige Valvuloplastie der Klappe beim flimmernden Herzen hätte nur vorübergehend einen positiven Einfluss auf die Hämodynamik mit einer nicht geringen Komplikationsrate [31].

Aufgrunddessen wäre eine transluminale Resektion der verkalkten Klappen im Sinne einer Vorbereitung des Annulus eine wichtige Voraussetzung für einen erfolgreichen transkatheter Aortenklappenersatz [21,22].

Vorreiter der klinischen Anwendung waren vor allem experimentelle Studien. Sowohl in Pulmonal- [35,36] als auch in Aortenklappenposition [37-40] wurden klappentragende Stents mittels verschiedener Techniken implantiert.

Die transluminale Resektion erfolgt bisher ebenfalls nur experimentell. In dieser Studie wurde die Resektion mittels eines Wasserstrahlskalpells für verkalkte Aortenklappen analysiert. Voruntersuchungen in zahlreichen *in vitro* Studien unterstützen die Entwicklung dieses passenden Resektionswerkzeugs.

Da zum damaligen Zeitpunkt keine Forschungsberichte über eine erfolgreiche Klappenresektionen vorlagen, wurden mechanische-, Ultraschall-, Wasserstrahl- und Laserresektion und Rotablation evaluiert. Aber die Dauer der Resektion und die Entstehung von Debirs limitierten deren Anwendung [20,21].

Folgende Ansprüche wurden an das Resektionsinstrument gestellt: Es muss flexibel sein, da es endoskopisch gesteuert werden sollte. Weiterhin sollte eine stufenlose Einstellung der Schneidleistung möglich sein. Ein Wasserstrahlskalpell, welches über einen flexiblen Applikationskatheter endoskopisch geführt werden kann und eine Druckregelung zum Schneiden für mäßig bis stark verkalkte Klappen aufweist, stellte sich als verwendbar heraus.

Um einen idealen Resektionsdruck zu evaluieren, waren zahlreiche Vorstudien notwendig. Zum einen musste der Druck hoch genug sein, um die Klappe zu schneiden, zum anderen durfte das umgebende Gewebe nicht beschädigt werden. Bei den durchgeführten Versuchen konnten die mäßig verkalkten Klappen bei einem

Druck von 115 bar reseziert werden konnten, wobei die stark verkalkten Klappen nur mit einem Druck von 150 bar reseziert werden konnten. Dabei erhöht sich natürlich die Gefahr, dass der unter der Klappe platzierte Ballon durch den starken Druck rupturiert und damit das darunter befindliche Gewebe Schaden nehmen kann. Bei hohem Druck ist der Schutz des Gewebes essentiell. Die Analyse der Gewebeschäden wurde bereits im Rahmen einer anderen Dissertation durchgeführt und es liegen makroskopische Ergebnisse zum Verhalten des Wasserstrahlskalpells in Flüssigkeit vor. Hier zeigten sich ab einem Druck von 100 bar und einem Abstand von 0,5 cm zwischen Gewebe und HydroJet® deutliche Gewebeschäden im Sinne einer Vakuolisierung des Gewebes durch das eingedrungene Schneidmedium NaCl.

Dies ist ein Nachteil der HydroJet® - Anwendung. Ein Laserstrahl zum Beispiel verliert nach 2 mm in Wasser seine Schneidkraft und wäre für den transluminalen Einsatz möglicherweise auch geeignet.

Ein weiterer positiver Aspekt des HydroJet®'s ist das Vorhandensein eines flexiblen Applikationskatheters, welcher endoskopisch gesteuert werden kann und damit ideal für die perkutane transluminale Anwendung ist. Ein Nachteil verbirgt sich jedoch in der Limitierung des Maximaldrucks vor allem bei den hochflexiblen Applikationskathetern, welcher bisher bei nur 80 bar liegt. Dieses Problem konnte bisher noch nicht gelöst werden. Darum wurde die Resektion in dieser Arbeit mit einer flexiblen, 2000 mm langen und 2,3 mm dicken Applikationssonde durchgeführt, die mit einem entsprechend größeren Endoskop gesteuert werden musste (Wolf Endoskope, Bronchofiberscop, Ø 5 mm). Das Wasserstrahlskalpell ist zwar relativ gut und einfach zu steuern, aber für eine schnelle und präzise Resektion muss unbedingt die Steuerung verbessert werden.

Die Verwendung von humanen verkalkten Aortenklappen ermöglicht eine gute Aussage der Versuche in Bezug auf die Durchführbarkeit, Resektionszeit und die Resektionsergebnisse.

Die Klappen wurden bei konventionellen Herzoperationen asserviert und in einen künstliche Klappenring eingenäht. Dieser Klappenring war für den Versuch zwar nötig, hatte aber das Problem, dass bei der Resektion teilweise die Fäden im Weg

waren und mit durchgeschnitten werden mussten. Dies verlängerte teilweise die Resektionszeit.

Das beste Versuchsmaterial wäre der gesamte Aortenannulus mit der verkalkten Aortenklappe, wobei die Beschaffung derselben fast unmöglich ist. Zurzeit gibt es noch kein Tiermodell, welches vergleichbar verkalkte Herzklappe liefert.

Bei der Untersuchung der gesunden Schweineherzen auf mögliche Schäden durch die Benutzung des HydroJet® zeigte sich deutlich, dass ohne Schutzmaßnahme das benachbarte Herzgewebe (darunter die Aortenwand, die Koronarostien, der Aortenannulus, die Mitralklappe und die linke Ventrikelwand) beschädigt werden können. Dafür wurde der mit Wasser gefüllte Polyethylenballon unter der Klappe platziert. Die Ergebnisse zeigten nur oberflächliche Läsionen im Bereich des Aortenannulus, die subvalvulären Strukturen konnten mittels Polyethylenballons geschützt werden. Diese Lösung war effektiv und der Polyethylenballon platzte nur einmal im Laufe aller Versuche.

Die Gefahr der Embolie durch Debris, die bei der Resektion entstehen, wurde in dieser Studie nicht analysiert. In einer Diplomarbeit am Institut für biomedizinische Optik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, wurde eine Analyse der Debrisentstehung während einer *in vitro* Aortenklappenresektion mittels eines neuen Lasersystems durchgeführt [32]. Hier konnte gezeigt werden, dass für die Resektion von stark verkalkten Klappen ein gepulstes Lasersystem notwendig sei und dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Debrismenge und der verwendeten Energie gibt.

Deswegen ist der Einsatz einer Resektionskammer wichtig, um die Emboliegefahr minimieren zu können. Die Resektionskammer ist ein System, mit dessen Hilfe ein isolierter Raum im Bereich der Aortenklappe erstellt wird. Mit Hilfe inflatableer Ballons soll so die Resektion der verkalkten Aortenklappe ermöglicht werden, ohne dass es zur Freisetzung potentiell embolischer Partikel kommen kann. Die Kombination aus Druck und Unterdruck der Ballons und des anliegenden Gewebes gewährleistet eine sichere Abdichtung [21, 22]. Die Kalkpartikel werden dann während der Resektion aus der Kammer abgesaugt.

Der maximal zulässige Aussendurchmesser eines solchen Kathetersystems für den humanen Einsatz sollte nicht mehr als 24 F betragen. Dort sollte Raum für ein endoskopisch gesteuertes Resektionsinstrument, eine Greifzange, eine Visualisierung (Optik- und Lichtleiter) und die Spül- und Absaugvorrichtung sein.

Eine funktionsfähige Aortenklappenresektionskammer ist eine entscheidende schritt für die Resektion der Aortenklappe *in vivo*. Jedoch ist der Einsatz am schlagenden Herzen nur möglich, wenn ein zusätzlicher zentraler Katheter in der Resektionskammer das Blut vom linken Ventrikel in die Aorta ascendens transportiert und eine ausreichende koronare Perfusion über separate Perfusionskatheter gegeben ist. Eine perkutane Resektion unter Einsatz der Herz-Lungenmaschine wäre kurzfristig denkbar, langfristig sollte die perkutane Resektion am schlagenden Herzen erreichbar sein.

Des Weiteren sind eine Reihe von Entwicklungsschritten notwendig, darunter die Etablierung einer sicheren translunimalen Implantationstechnik sowie die Herstellung eines passenden Klappenstents, die sichere Implantation bei guter Visualisierung und die Erhaltung der koronaren Perfusion [41]. Eine systematische Erforschung der einzelnen Komponenten soll helfen, die oben genannten Probleme zu identifizieren und Lösungen zu finden.

In dieser Studie wurden die Resektionen der verkalkten humanen Aortenklappen als auch der gesunden Schweineaortenklappen mit dem HydroJet[®] erfolgreich durchgeführt. Die Resektionen in beiden *in vitro* Modelle sind über einen direkten Zugang erfolgt. Eine tranluminale Resektion mit einem endoskopgesteuerten HydroJet[®] ist der nächste Schritt. Deshalb ist die Machbarkeit der transluminalen Resektion mit dem HydroJet[®] noch nicht geklärt. Mögliche längere Resektionszeiten können ebenso kritisch werden wie die Genauigkeit des endoskopisch gesteuerten HydroJet[®]'s. Diese Fragen sollen in einer zukünftigen Studie geklärt werden.

Die Resektionsmethode mit dem HydroJet[®] konnte für die perkutane Aortenklappenresektion *in vitro* erfolgreich dargestellt werden und als eine vorbereitende Studie für die Entwicklung neuer anwendungsfähiger transluminaler Techniken verwendet werden.

5. Zusammenfassung

Die Weiterentwicklung im Bereich der minimal invasiven Operationstechniken erlaubt die Reduktion der operativen Belastung für den Patienten und damit eine schnellere Rekonvaleszenz. Das Ziel dieser Studie war die Evaluierung der perkutanen Resektion verkalkter Aortenklappen mittels eines Wasserstrahlskalpells als Schritt die in Richtung eines totalen transluminalen Aortenklappenersatzes.

Ein Hochdruckwasserstrahlskalpell (HydroJet[®], Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland) wurde in dieser Studie als Resektionsinstrument eingesetzt. Aufgrund der Vorversuche scheint der HydroJet[®] mit seiner hohen Schneidkraft und seiner flexiblen Applikationskatheter ideal für die geplanten *in vitro* Untersuchungen zur transluminalen Resektion.

Als Testmaterialien wurden verkalkte humane Aortenklappe und native porcine Aortenklappen ausgesucht. Die Resektion der verkalkten Klappe mittels HydroJet[®] war im Vergleich zu früheren Resektionswerkzeugen deutlich kürzer. Die Untersuchung der Resektion im porcinen Herzen diente zum einen der Detektion möglicher Schäden auf des umgebenden Herzgewebe, vor allem der Aortenwand, der Koronarostien, der Mitralklappe und des Aortenannulus, und zum anderen wurden Präventionsmaßnahmen zum Gewebeschutz untersucht.

Für die transluminale Resektion einer verkalkten Aortenklappe scheint der HydroJet[®] gut geeignet mit einer geringen Anzahl von Kollateralschäden am umgebenden Gewebe.

6. Kurzfassung

Hintergrund

In dieser Studie wurde die Möglichkeit analysiert, verkalkte Herzklappen mit einem Hochdruckwasserstrahlskalpell mittels eines minimal invasive Verfahrens zu reseziieren.

Material und Methoden

In einem ersten Modell wurden speziell vorbereitete, verkalkte humane Aortenklappen resiziert. Es wurden die Resektionsdrücke und Resektionszeiten erfasst. In dem zweiten Modell wurden porcine unverkalkte Aortenklappen resiziert, um Kollateralschäden des umgebenden Gewebes zu untersuchen. Eine makroskopische und histologische Aufarbeitung wurde durchgeführt.

Ergebnisse

Die Resektion schwer verkalkter humaner Aortenklappen dauerte im Mittel 120 +/- 48 sec. Der ideale Resektionsdruck war 150 bar. Die Resektion der porcinen Klappen dauerte 2,3 +/- 0,3 sec. Die histologische Aufarbeitung zeigte eine Vakuolisierung des Resektionsrandes mit einer maximalen Eindringtiefe von 1200µm.

Schlussfolgerung

Die Resektion verkalkter, humaner Aortenklappen ist mit einem Wasserstrahlskalpell mit einem Arbeitsdruck von 150 bar möglich. Die detektieren Gewebeveränderungen zeigen einen nur geringen Einfluss des Wasserstrahls.

7. Literatur

1. P.E. Huppert u. B. Lobinger, Herz und grosse Gefässe. www2.i-med.ac.at/radiologie/Lehrbuch_Radiologie/HerzgrosseGefaesse.pdf
2. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, Acar P, Le Bidois J, Sidi D, Kachaner J. Percutaneous replacement of a pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet* 2000, 356:1403-5.
3. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002; 106(24):3006-8.
4. Zhou JQ, Corno AF, Huber CH, Tozzi P, von Segesser LK. Self-expandable valved stent of large size: off-bypass implantation in pulmonary position. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:212-6.
5. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, Bash A, Nusimovici D, Litzler PY, Bessou JP, Leon MB. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004 18;43(4):698-703
6. Bauer F, Eltchaninoff H, Tron C, Lesault PF, Agatiello C, Nercolini D, Derumeaux G, Cribier A. Acute Improvement in Global and Regional Left Ventricular Systolic Function After Percutaneous Heart Valve Implantation in Patients With Symptomatic Aortic Stenosis. *Circulation*. 2004 14;110(11):1473-6.
7. Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Bootsvelde A, Buellesfeld L, Iversen S. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005; 66(4):465-9.
8. Laborde JC, Borenstein N, Behr L, Farah B, Fajadet J. Percutaneous implantation of an aortic valve prosthesis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;65(2):171-4.

9. Khambadkone S, Coats L, Taylor A, Boudjemline Y, Derrick G, Tsang V, Cooper J, Muthurangu 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(8):1189-97.
10. Webb JG, Munt B, Makkar RR, Naqvi TZ, Dang N. Percutaneous stent-mounted valve for treatment of aortic or pulmonary valve disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;63(1):89-93.
11. Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW. Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;64(3):322-6.
12. Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S, Webb JG. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation* 2006, 8;114(6):591-6.
13. Walther T, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Doss M, Hambrecht R, Schuler G, Mohr F, Mack M, Transapical approach for sutureless stent-fixed aortic valve implantation: experimental results. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 29 (2006): 703-708.
14. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, Buller CE, Pasupati S, Lichtenstein S. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*. 2006;113(6):842-50.
15. Ye J, Cheung A, Lichtenstein S, Pasupati S, Carere R, Thompson R, Sinhal A, Webb JG. Six-month outcome of transapical transcatheter aortic valve implantation in the initial seven patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:16-21.
16. Walther T, Falk V, Borger MA, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Schuler G, Mack M, Mohr FW. Minimally invasive transapical beating heart aortic valve implantation--proof of concept. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2007;31(1):9-15.
17. Walther T, Falk V, Borger M and Mohr F, Reply to Kalavrouziotis et al. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 ;32 :189-190
18. Walther T, Falk V, Dewey T, Kempfert J, Emrich F, Pfannmüller B, Bröske P, Borger MA, Schuler G, Mack M, Mohr FW. Valve-in-a-valve concept for transcatheter minimally invasive repeat xenograft implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2007, 3;50(1):56-60.

19. 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.
20. Kuklinski D, Lutter G, Beyersdorf F. Erste Experimentelle in-vitro- und in-vivo-Studien zum Perkutanen Aortenklappenersatz: Implantation (PAVI) und Ablation (PAVA). Dissertation.
21. Lutter G, Ardehali R, Cremer J, Bonhoeffer P. Percutaneous valve replacement: current state and future prospects. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78(6):2199-206.
22. Quaden R, Attmann T, Boening A, Cremer J, Lutter G. Percutaneous aortic valve replacement : resection before implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005, 27: 836 – 840.
23. Quaden R, Klawns G, Theisen-Kunde D, Lutter G. Percutaneous aortic valve replacement: First endovascular resection of human aortic valves in situ. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(2):305.
24. Berry C, Cartier R, Bonan R. Fatal ischemic stroke related to nonpermissive peripheral artery access for percutaneous aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69(1):56-63.
25. Flecher EM, Curry JW, Joudinaud TM, Kegel CL, Weber PA, Duran CM. Coronary flow obstruction in percutaneous aortic valve replacement. An in vitro study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32(2):291-4.
26. Boudjemline Y, Bonhoeffer P. Steps toward percutaneous aortic valve replacement. *Circulation.* 2002;105(6):775-8.
27. Rau H.G., Wichmann M.W., Schinkel S, Buttler E, Pickelmann S. Wasserstrahldissektion bei Leberresektion. *Zentralbl Chir.* 2001;126(8):586-90.
28. Honl M, Dierk O, Küster JR, Müller G, Müller V, Hille E, Morlock M. Water jet discotomy with microinvasive approach--in vitro testing and initial clinical aspects of a new procedure *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2001;139(1):45-51.
29. Herzklappenoperationen, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.
30. Cremer J, Schöttler J, Fraund S, Schöneich F, Böning A. Stand der minimalinvasiven Herzchirurgie, *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102(16): A-1137 / B-952 / C-900.
31. Robicsek F, Harbold NB Jr. Limited value of balloon dilatation in calcified aortic stenosis in adults: direct observations during open heart surgery. *Am J Cardiol.* 1987; 60(10):857-64.

32. Theisen-Kunde D, Quaden R, Konrad A, Attmann T, Brinkmann R, Lutter G. Ablation of human calcified aortic leaflets by 2µm laser scalpel. 39th Annual Congress of the German Society for Biomedical Engineering (DGBMT) 50 suppl.1 part1:859-60, 2005.
33. Levi DS, Alejos JC, Moore JW. Future of interventional cardiology in pediatrics. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:79-90.
34. Flecher EM, Joudinaud TM, Duran CM. Percutaneous cardiac valve replacement: a review. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2006;55(3):144-8.
35. Attmann T, Jahnke T, Quaden R, Boening A, Muller-Hulsbeck S, Cremer J, Lutter G. Advances in experimental percutaneous pulmonary valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2005;80(3):969-75.
36. Zhou JQ, Corno AF, Huber CH, Tozzi P, von Segesser LK. Self-expandable valved stent of large size: off-bypass implantation in pulmonary position. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:212-6
37. Pavcnik D, Wright KC, Wallace S. Development and initial experimental evaluation of a prosthetic aortic valve for transcatheter placement: work in progress. *Radiology* 1992;183:151-4.
38. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J* 1992;13:704-8.
39. Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV, Pasupati S, Carere RG, Thompson CR, Sinhal A, Webb JG. Six-month outcome of transapical transcatheter aortic valve implantation in the initial seven patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(1):16-21.
40. Ferrari M, Figulla HR, Schlosser M, Tenner I, Frerichs I, Damm C, Guyenet V, Werner GS, Hellige G. Transarterial aortic valve replacement with a self expanding stent in pigs. *Heart*. 2004;90(11):1326-31.
41. Huber CH, Tozzi P, Corno AF, Marty B, Ruchat P, Gersbach P, Nasratulla M, von Segesser LK. Do valved stents compromise coronary flow? *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;5:754-9.
42. Zhou JQ, Corno AF, Huber CH, Tozzi P, von Segesser LK. Self-expandable valved stent of large size: off-bypass implantation in pulmonary position. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:212-6

43. Bauer F, Eltchaninoff H, Tron C, Lesault PF, Agatiello C, Nercolini D, Derumeaux G, Cribier A. Acute Improvement in Global and Regional Left Ventricular Systolic Function After Percutaneous Heart Valve Implantation in Patients With Symptomatic Aortic Stenosis. *Circulation*. 2004 14;110(11):1473-6.
44. Levi DS, Alejos JC, Moore JW. Future of interventional cardiology in pediatrics. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:79-90.
45. Huber CH, Tozzi P, Corno AF, Marty B, Ruchat P, Gersbach P, Nasratulla M, von Segesser LK. Do valved stents compromise coronary flow? *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;5:754-9.
46. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J* 1992;13:704-8.
47. Robicsek F, Harbold NB Jr. Limited value of balloon dilatation in calcified aortic stenosis in adults: direct observations during open heart surgery. *Am J Cardiol*. 1987; 60(10):857-64.

8. Anhang

Technische Daten des Hydro-Jets:

Druckerzeugung: Mediumwandler mit elektronisch gesteuerter Hydraulik

Druckeinstellung: stufenlos regelbar

Druckbereich: 1 bis 150 bar

Absaugung: integriert, stufenlos einstellbar 0-800 mmHg

Applikatoren: starr und flexibel, ab 0,9 mm Aussendurchmesser

Düsendurchmesser: 120 µm

Strahlqualität und –geometrie: kohärenter zylindrischer Strahl, an der Oberfläche schraubenartig gedreht, je nach Druck mindestens 5 cm bis ca. 30 cm lang kohärent

Trennmedium: sterile Kochsalzlösung in steril verpackter 500-ml-Kartusche

9. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich dass ich die vorliegende Arbeit selbst angefertigt habe;

die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als

solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht

veröffentlicht.

Danksagung

Ich danke Professor Dr. med. Jochen Cremer für die Möglichkeit, in der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, meine Dissertation verfassen zu können.

Privatdozent Dr. med. Georg Lutter danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und seine Unterstützung.

Dr. med. René Quaden danke ich für die Hilfsbereitschaft, Großzügigkeit und Geduld, die er mir, trotz seiner Belastung in Klinik und Forschung, entgegenbrachte.

Besonderen Dank schulde ich meine Frau, die immer bei mir bleibt und mir die beste Unterstützung gibt.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Dai
Vorname:	Pengyu
Geboren:	03.03.1976
Geburtsort:	Liaoning, China
Familienstand:	verheiratet
Vater:	Prof. Dr. med. Dai, Xianwei
Mutter:	Liu, Li

Schulbildung

Juli 1994	Abitur
SS 2002	Beginn des Studiums der Medizin an der Universität Kiel Ärztliche Vorprüfung wurde anerkannt.
28.03.2003	Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
02.03.2005	Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
16.04.2007	Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
01.09.2007 – 31.08.2008	Chirurgie, St. Bernhard Hospital Brake
01.09.2008 – jetzt	Chirurgie, Marien-Hospital Marl