

Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
im Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
- Direktor: Professor Dr. Jochen Cremer -

TRANSAPIKALE AORTENKLAPPENRESEKTION: ISOLATIONSVERFAHREN DES LINKSVENTRIKULÄREN AUSFLUSSTRAKTES

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

vorgelegt von
DAVID GEORG MICHAEL STEIMER
aus Frankfurt am Main

Kiel 2010

1. Berichterstatter: Prof. Georg Lutter

2. Berichterstatter: Prof. Norbert Frey

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.2010

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 2.11.2010

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1. Allgemeines	1
1.2. Aortenklappenstenose	1
1.3. Der perkutane Aortenklappenersatz	3
1.4. Die Transkatheter-Resektion	5
1.5. Zielsetzung.....	6
2. Material und Methoden	7
2.1. Modelle des linken Herzens.....	7
2.1.1. Herzmodell 1 (humanes Herz).....	7
2.1.2. Herzmodell 2 (porcines Herz).....	8
2.1.3. Herzmodell 3 (Dichtigkeitsprüfung).....	10
2.2. Prototypen ohne inflatable Abdichtung.....	11
2.2.1. Prototyp I	11
2.2.2. Prototyp II	12
2.2.3. Prototyp III	13
2.2.4. Prototyp IV	14
2.3. Prototypen mit inflatable Manschettendichtung	15
2.3.1. Prototyp V	18
2.3.2. Prototyp VI.....	19
2.3.3. Prototyp VII	24
2.3.4. Prototyp VIII	24
2.3.5. Prototyp IX.....	25

2.3.6.	Prototyp X.....	26
2.3.7.	Prototyp XI.....	26
2.3.8.	Prototyp XII.....	27
2.4.	Vorversuche.....	28
2.4.1.	Versuch mit Prototyp I am humanen Herzen.....	28
2.4.2.	Abdichtversuche mit Stents am Herzmodell 3.....	29
2.4.3.	Abdichtversuch mit Prototyp V am Herzmodell 3.....	30
2.5.	In vitro Versuche.....	31
2.5.1.	Versuchsaufbau.....	31
2.5.2.	Durchführung.....	34
2.5.3.	Versuch am Schweineherz mit Prototyp VI.....	36
2.5.4.	Versuchsreihe I (unterschiedlichen Dichtungsmanschetten).....	36
2.5.5.	Versuchsreihe II (Prototyp XII).....	37
3.	Ergebnisse.....	38
3.1.	Ergebnisse der Herzmodelle.....	38
3.1.1.	Herzmodell 1.....	38
3.1.2.	Herzmodell 2.....	39
3.1.3.	Herzmodell 3.....	40
3.2.	Ergebnisse der Prototypen ohne inflatablere Abdichtung.....	40
3.2.1.	Prototyp I.....	40
3.2.2.	Prototyp II.....	40
3.2.3.	Prototyp III.....	40
3.2.4.	Prototyp IV.....	41
3.2.5.	Abdichtversuche mit Stents am Herzmodell 3.....	41
3.3.	Ergebnisse der Prototypen mit inflatablerer Manschettendichtung.....	42
3.3.1.	Prototyp V.....	42
3.3.2.	Prototyp VI.....	43
3.3.3.	Prototyp VII.....	44

3.3.4. Ergebnisse Versuchsreihe I (Prototypen VI bis XI)	44
3.3.5. Ergebnisse Versuchsreihe II (Prototyp XII)	47
4. Diskussion	57
4.1. Die subvalvuläre Abdichtung	57
4.2. Grundlagen der Dichtungstechnik	58
4.3. Prototypen ohne inflatablere Abdichtung	59
4.3.1. Flussdiagramm der Entwicklungsstufen der Prototypen I bis IV	60
4.3.2. Diskussion der Prototypen I bis IV	61
4.4. Prototypen mit inflatablerer Manschettendichtung	63
4.4.1. Flussdiagramm der Entwicklungsstufen der Prototypen V bis XII	63
4.4.2. Diskussion der Prototypen V bis XII	65
4.4.3. Diskussion der Versuchsreihe II	66
4.5. Einfluss der anatomischen Variabilität auf die Abdichtqualität	67
4.6. Schlussfolgerung und Ausblick	69
5. Zusammenfassung	72
6. Literaturverzeichnis	73
7. Materialverzeichnis	76
Danksagung	80
Lebenslauf	81

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
CAD	Computer Aided Design
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
et al.	und andere
HLM	Herzlungenmaschine
LOVT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt/ Left Ventricular Outflow Tract
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
POM	Polyoxymethylen
s	Sekunde(n)
StAbw.	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
µm	Mikrometer

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Makropräparate degenerativer Aortenklappen..	2
Abb. 2: Edwards-Sapien-Prothese	4
Abb. 3: a. Konzeptdarstellung einer Resektionskammer b. Resektionssystem	6
Abb. 4: Modell eines humanen Herzens	7
Abb. 5: Acryl-Ausgüsse von sechs porcinen Herzen.	8
Abb. 6: Porcine Herzmodelle aus ProContour® Dubliersilikon	9
Abb. 7: Modell des porcinen linksventrikulären Ausflusstraktes mit Dichtigkeitsprüfung.	10
Abb. 8: Prototyp I	11
Abb. 9: Prototyp II	12
Abb. 10: Prototyp III	13
Abb. 11: Prototyp VI.	14
Abb. 12: POM-Tauchformen	15
Abb. 13: Rotationsmaschine	17
Abb. 14: Prototyp V.	18
Abb. 15: Prototyp VI	19
Abb. 16: Prototyp VII	24
Abb. 17: Prototyp VIII	24
Abb. 18: Prototyp IX	25
Abb. 19: Prototyp X.	26
Abb. 20: Prototyp XI	26
Abb. 21: Prototyp XII.	27
Abb. 22: Prototyp I platziert in einem formalinfixierten humanen Herzen.	28
Abb. 23: Stentversuch am Herzmodell	29
Abb. 24: Prototyp V im Herzmodell 3 getestet	30
Abb. 25: a. Acrylglaswanne. b. Trokarhalterung	31
Abb. 26: Inlay der in vitro Versuche	32

Abb. 27: Versuchsaufbau des in vitro Labors.....	33
Abb. 28: Positionierung des Prototyps XII im linken Ventrikel.....	34
Abb. 29: a-c. Visualisierung der Resektionskammer (flexible Optik). d. Versuchsaufbau in der Acrylglaswanne. e. Detailansicht des porcinen Herzens im Versuch.	35
Abb. 30: Prototyp VI im porcinen Herzen.. ..	36
Abb. 31: Prototypen der Versuchsreihe I.....	37
Abb. 32: Prototyp XII in einem eröffneten porcinen linken Ventrikel	37
Abb. 33: Ergebnisse des Herzmodells 3	38
Abb. 34: a. Prototyp X im Herzmodell 2 b. Durchmesser der subvalvulären Ebene	39
Abb. 35: a. Nitinolstent im Herzmodell 3 platziert. b. Open-Cell-Stent im Herzmodell 3	41
Abb. 36: a. Prototyp V im Versuch an Herzmodell 3, Dichtungsmanschette inflatiert.....	42
Abb. 37: Prototyp VI im in vitro. Subvalvuläre Optik:.....	43
Abb. 38: Prototyp VII im inflatierten Zustand.....	44
Abb. 39: Maximale Dichtungsdrücke (Gruppe 1).....	48
Abb. 40: Prototyp XII im linken Ausflusstrakt. Subvalvuläre Optik	49
Abb. 41: Ausgusskerne der zehn porcinen Herzen	50
Abb. 42: Einfluss des Gewichts des Herzens auf die Dichtigkeit.	51
Abb. 43: Einfluss des Durchmesser des linken Ausflusstraktes auf die Dichtigkeit.	52
Abb. 44: Einfluss der subvalvulären Fläche des Ausflusstraktes auf die Dichtigkeit.....	53
Abb. 45: Einfluss der Länge des linksventrikulären Ausflusstraktes auf die Dichtigkeit.....	54
Abb. 46: Einfluss des Winkels ABC auf die Dichtigkeit.	55
Abb. 47: Einfluss der Schenkellängen des Winkels Apex/Ausflusstrakt auf die Dichtigkeit. .	56
Abb. 48: a. Dichtungstypen b. Funktion einer Dichtung c. Die berührenden Dichtung	58
Abb. 49: a, b. CAD-Modell einer anatomisch geformten, supralvalvulären Abdichtung. c, d. CAD-Modell einer angepassten, subvalvulären Abdichtung	69
Abb. 50: a, b. CAD-Modell der optimierten Resektionskammer c, d. RapidPrototype der optimierten Resektionskammer in einem plastinierten, humanen Herz	70

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Anatomische Werte der porcinen Herzen - Herzmodell 2 39

Tab. 2: Übersicht der Ergebnisse Versuchsreihe I 46

Tab. 3: Übersicht der Ergebnisse Versuchsreihe II 48

Tab. 4: Werte der Herzgewichte 51

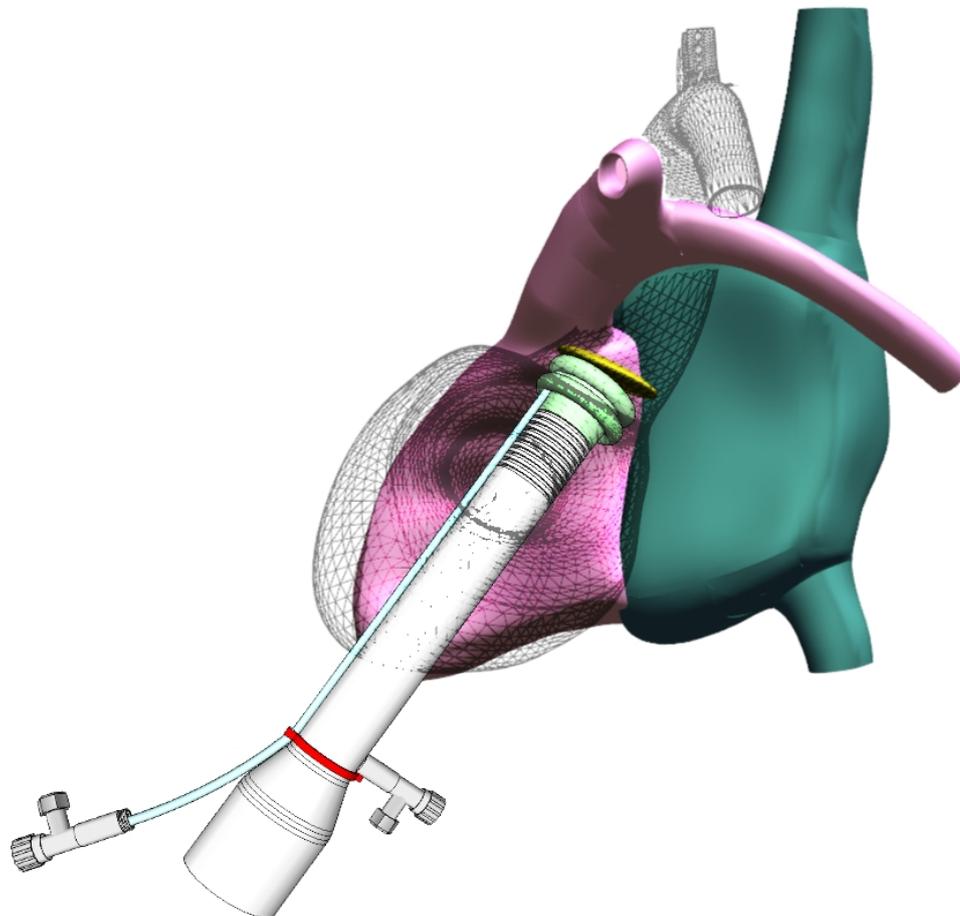
Tab. 5: Werte der Durchmesser des LVOT 52

Tab. 6: Werte der Fläche des LVOT 53

Tab. 7: Werte der Länge des linksventrikulären Ausflusstraktes 54

Tab. 8: Werte des Apex/LVOT-Winkels ABC..... 55

Tab. 9: Werte der Schenkellängen des Winkels ABC 56



1. Einleitung

1.1. Allgemeines

Die Entwicklung minimal invasiver Therapieverfahren rückte in den letzten Jahren vermehrt in den Fokus medizinischer Forschung. Diese neuentwickelten endoskopischen, laparoskopischen und angioplastischen Verfahren wurden seitdem vermehrt im klinischen Einsatz erprobt und sind mittlerweile in vielen Fällen als Therapie der Wahl anerkannt. Eine der Ursachen für die zügige Verbreitung dieser Methoden ist die nicht mehr benötigte oder deutlich reduzierte Narkosezeit. Ein weiterer, wichtiger Faktor ist verkürzte Erholungszeit nach Eingriffen dieser Art, welche mit kürzeren Liegezeiten und einer relevanten Kostenreduzierung einhergeht. Eine nach wie vor invasive Prozedur ist die Durchführung einer offenen Herzoperation. Obwohl diese Operationen eine geringe Letalität aufweisen, sind die Kosten immens (Cohn. 2001). Es ist ebenfalls zu beachten, dass die Zahl der Patienten, die eine Herzoperation benötigen, unter dem Gesichtspunkt der Zunahme der Lebenserwartung, weiter ansteigen wird. Ein Beispiel hierfür ist die steigende Prävalenz der signifikanten Aortenklappenstenose (Drury et al. 2006; Lindroos et al. 1993). Die Therapie der Wahl für die Mehrheit dieser Patienten ist ein operativer Aortenklappenersatz. Für die Untergruppe der älteren Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand durch lebensbedrohliche Begleiterkrankungen ist ein operativer Aortenklappenersatz jedoch mit einem sehr hohen Risiko vergesellschaftet oder kontraindiziert. Es ist daher wünschenswert, Herzklappen mit minimal invasiven Techniken ersetzen zu können (Cribier et al. 2002).

1.2. Aortenklappenstenose

Eine kalzifizierende Aortenklappenerkrankung tritt bei Menschen zwischen 65 und 74 Jahren mit einer Häufigkeit von 25% auf, und sogar bei 48% der Menschen, die älter sind als 84 Jahre (Otto et al. 1999; Stewart et al. 1997; Lindroos et al. 1993). Die Aortenklappenstenose ist, bei einer Prävalenz von mehr als 3% in der Gruppe der über 65-jährigen, der häufigste Herzklappenfehler in Europa und Nordamerika (Gerd Herold et al. 2009; Otto. 2000). Mehr als zwei Drittel aller erwachsenen Patienten mit Herzklappenfehlern haben ein Aortenklappenvitium, davon haben 50% eine reine Aortenklappenstenose und 30% ein kombiniertes Vitium. Eine reine Aortenklappenstenose kann Spätfolge des rheumatischen Fiebers sein. Bei älteren Patienten tritt vorwiegend eine kalzifizierte Aortenklappenstenose auf (s. Abb. 1). Die Kalzifizierung beginnt im Bereich des Annulus und schreitet von der Klappenbasis bis zu den freien Klappenrändern fort, d.h. es kommt zu einem allmählichen Übergang von einer Aortenklappensklerose (Verkalkung ohne transvalvulären Druckgradienten) zu einer Aortenklappenstenose (Herbert Renz-Polster et al. 2008).

In den letzten Jahren konnten Hinweise gefunden werden, dass ursächlich hierfür nicht ein degenerativer, sondern ein aktiver Prozess mit Ähnlichkeiten zur Arteriosklerose zu sein scheint. Dabei können Entzündung, Lipidinfiltration und dystrophe Kalzifizierung bis zur Verknöcherung beobachtet werden (Fox et al. 2006; Mohler, III et al. 2001; O'Brien et al. 1996). Erst wenn die Öffnungsfläche der Aortenklappe, welche normalerweise mehr als 3 cm² beträgt, durch die Stenose deutlich auf unter 1,5 cm² reduziert wird, kommt es zu hämodynamischen Auswirkungen für den Patienten (Gerd Herold et al. 2009). Bei einer stenosierte Öffnungsfläche von unter 1,0 cm² führt der massiv erhöhte Ausflusswiderstand des linken Ventrikels zu einem kompensatorischen Anstieg des systolischen Druckes mit Ausbildung einer Herzmuskelhypertrophie. Diese führt wiederum zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf und einer gleichzeitigen Verminderung der diastolischen Koronarperfusion. Zusätzlich tritt eine relative, periphere Minderperfusion auf. Im fortgeschrittenen Stadium muss mit einer Dilatation und Dekompensation des linken Herzens und im Verlauf mit pulmonaler Stauung bis hin zum biventrikulären Herzversagen gerechnet werden (J.Rüdiger Siewert. 2009). Auftretende Symptome sind Müdigkeit, Angina pectoris, Schwindel und Synkopen sowie Herzrhythmusstörungen, denen meist ein langes beschwerdefreies Intervall vorausgeht (J.Rüdiger Siewert. 2009). Kriterien einer schweren Aortenklappenstenose sind eine maximale Flussgeschwindigkeit von mehr als 4 m/s, ein mittlerer, transvalvulärer Druckgradient von mehr als 50 mmHg und eine Aortenklappenöffnungsfläche von weniger als 1,0 cm². Bei asymptomatischen Patienten ist aufgrund des geringen Risikos, an einen plötzlichen Herztod zu versterben, im Gegensatz zu einem im besten Fall zweiprozentigen Operationsrisiko ein Klappenersatz nicht gerechtfertigt. Die Indikation zur Herzklappenoperation ist erst beim Auftreten von Symptomen zu stellen, da diese Patienten ohne operative Therapie eine schlechte Prognose mit einem durchschnittlichen Überleben von zirka 2-3 Jahren haben (H.R.Figulla et al. 2009; Ross, Jr. et al. 1968).

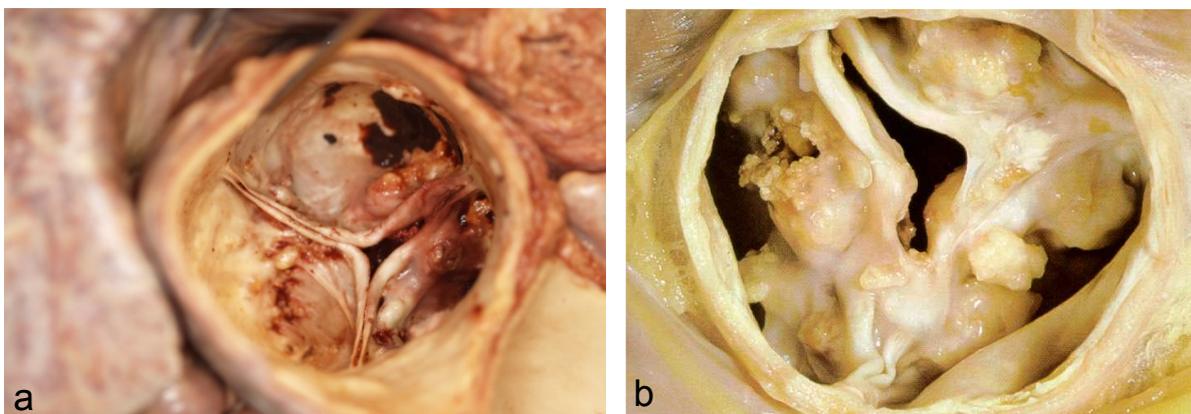


Abb. 1: **a.** Sklerosierte, kalzifizierte Aortenklappenstenose **b.** Stenosierte Aortenklappe. (a/b Makropräparate degenerativer Aortenklappen. Deutlich sichtbar sind die Kalkauflagerungen auf den Taschen der Klappe.

Wird jedoch zu diesem Zeitpunkt ein Aortenklappenersatz durchgeführt, ist ein ausgezeichneter Verlauf erreichbar. Besteht aufgrund schwerer Komorbiditäten eine Kontraindikation zur OP, steht die Möglichkeit der Ballonvalvuloplastie als palliativer Ansatz zur Verfügung (Herbert Renz-Polster et al. 2008).

Der operative Klappenersatz ist heute eine standardisierte Operation. Der Zugang erfolgt über eine mediane Sternotomie. Anschließend wird unter extrakorporaler Zirkulation die Aorta ascendens präpariert und eröffnet. Nach vollständiger Entfernung der verkalkten Valvulae semilunares der Aortenklappe wird eine Klappenprothese orthotop am Annulus mit Nähten fixiert. Die Operationsletalität beträgt 1-4% und die Ein- bzw. Fünf-Jahres-Überlebensrate 90% bzw. 75%. Eine postoperative intensivmedizinische Betreuung des Patienten ist immer erforderlich (J.Rüdiger Siewert. 2009). Im Zuge der Entwicklung innovativer Behandlungsmethoden konnten mit dem minimal-invasiven operativen Klappenersatz über eine Mini-Thorakotomie und in jüngster Zeit mit dem Transkatheter-Aortenklappenersatz im klinischen Einsatz Erfolge erzielt werden (Walther 2009).

1.3. Der perkutane Aortenklappenersatz

So wurde nach dem Vorbild der 1951 von Hufnagel (Rose et al. 1954) implantierten Ventilprothese in Form eines Kunststoffballs in einem Käfig im Jahre 1992 von der Arbeitsgruppe um Pavcnik eine neue katheterbasierte Technik vorgestellt, bei der auch eine Kunststoffkugel in einem expandierbaren Drahtgerüst als Herzklappenventil dienen sollte. Dieses wurde bei geschlossenem Thorax transluminal über eine 12 F-Schleuse appliziert. Bedauerlicherweise bot der Drahtkäfig in der Aorta des Versuchstieres keinen sicheren Halt für die Kugel, die sich löste und folgenschwer embolisierte. Eine stabile Funktion dieses Ventils ließ sich nicht etablieren (Pavcnik et al. 1992). Zur gleichen Zeit veröffentlichten Andersen und Hasenkamp ihre Ergebnisse zu ebenfalls endovaskulär implantierten Aortenklappen bei geschlossenem Thorax am Hausschwein. Das biologische Klappenmaterial war in einem Stentgerüst fixiert und wurde über Kathertertechniken mit einem Außendurchmesser von ca. 13 mm retrograd über die Aorta abdominalis jeweils in die Aorta descendens, die A. ascendens und den Aortenannulus eingebracht. Eine gute Funktion dieses trikuspiden Klappenstents konnte nachgewiesen werden. Die richtige Positionierung war jedoch von Bedeutung: So lieferte die Klappe in der A. ascendens die besten hämodynamischen Ergebnisse. Im Bereich des Aortenannulus führte die Verlegung der Koronarostien durch den Stent zu einer enormen Beeinträchtigung der myokardialen Durchblutung, was im schlimmsten Fall das Ende eines Versuchs zur Folge hatte (Andersen et al. 1992).

Beide Studien sind inzwischen Meilensteine des perkutanen Herzklappenersatzes geworden. Damals konnte noch keine klinisch einsetzbare Lösung beschrieben werden, aber es wurde eine neue Richtung in der Therapie der Klappenerkrankungen eingeschlagen.

Der weltweit erste klinische Einsatz einer perkutanen Aortenklappenprothese wurde von Alain Cribier und dessen Arbeitsgruppe, bei einem 57-jährigen Patienten, im Jahre 2002 durchgeführt (Cribier et al. 2002). Seitdem wurden weltweit in verschiedenen Kliniken und Arbeitsgruppen Aortenklappenprothesen über einen inguinalen (Latsios et al. 2009), transapikalen (Ye et al. 2007) oder in neuen Studien über einen axillaren Zugang (De et al. 2009) implantiert (s. Abb. 2). Dabei wird nach einer optionalen Ballonvalvuloplastie ein klappentragender Stent orthotop in die native, stenosierte Aortenklappe implantiert (Tops et al. 2008; Walther et al. 2006; Webb et al. 2006). Es ist zu beachten, dass die Komplikationsrate bei dieser neuen Methode noch hoch ist (Bleiziffer et al. 2009). Für die auftretenden Probleme bei der Implantation können unterschiedliche Faktoren ursächlich sein. Zum Beispiel besteht das Risiko bei der Ballonvalvuloplastie, Debris von der kalzifizierten Klappe zu lösen, was zu Embolien im arteriellen Kreislauf führen kann. Ein weiteres Problem sind paravalvuläre Leckagen (Bleiziffer et al. 2009; Webb et al. 2006; Hanzel et al. 2005). Dies trifft besonders für bikuspidale Aortenklappen zu, da hier eine runde Prothesenaußenfläche auf eine ovale native Klappenöffnung trifft (Zegdi et al. 2008). Durch die Implantation einer Prothese in die native, stenosierte Klappe kann im Gegensatz zum offenen Aortenklappenersatz nur eine relativ kleine Öffnungsfläche erreicht werden (Lutter et al. 2002). Weitere wiederkehrende Probleme waren die Zunahme von Mitralinsuffizienzen (Webb et al. 2006), Embolisationen der Klappe selbst (Boudjemline et al. 2002), Embolisationen von Kalkpartikeln aus dem Bereich der Aortenklappe (Berry et al. 2007), Verletzung benachbarter Strukturen (Ferrari et al. 2010; Strauch et al. 2009) und der Verschluss der Koronarostien (Flecher et al. 2007; Webb et al. 2006; Hanzel et al. 2005).

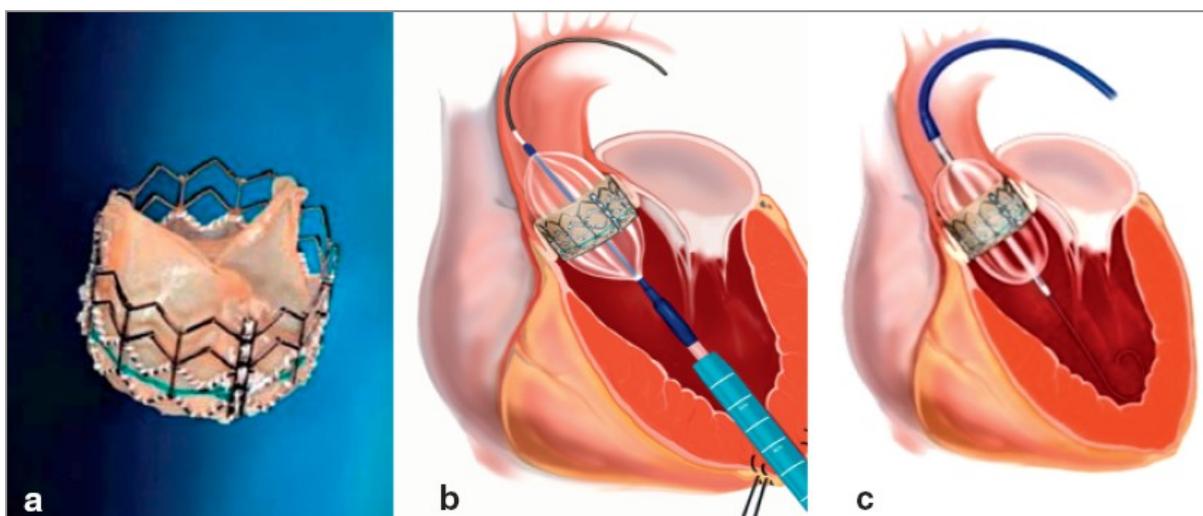


Abb. 2: a. Edwards-Sapien-Prothese b. transapikale Positionierung c. transfemorale Positionierung (mit freundlicher Genehmigung der Firma Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien)

Die Indikation für einen Transkatheter-Aortenklappenersatz wird trotz der bekannten Komplikationen immer häufiger gestellt, obwohl im „Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie perkutane Interventionen nur bei Patienten mit einem deutlich eingeschränkten Allgemeinzustand bei einem STS (Society of Thoracic Surgeons mortality risk score) von größer 10 und kleiner gleich 20 oder einem EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) von größer 20 und kleiner gleich 40 empfohlen werden (H.R.Figulla et al. 2009). Die Platzierung eines klappentragenden Stents in die native Position der stenotischen und verkalkten Aortenklappe beim Menschen unterliegt offiziell einer strikten Indikation und ist technisch sehr anspruchsvoll und risikobehaftet (H.R.Figulla et al. 2009). Um dem Goldstandard des operativen Aortenklappenersatzes trotzdem näher zu kommen und zeitgleich eine Sternotomie, den Anschluss an eine Herzlungenmaschine und lange Intensivzeiten zu vermeiden, wäre eine katheterbasierte Vorbereitung des Aortenannulus im Sinne einer Resektion der verkalkten Aortenklappenanteile vor der Implantation anzustreben (Quaden et al. 2005; Lutter et al. 2004).

1.4. Die Transkatheter-Resektion

Der Zugang erfolgt zwischen der vierten und fünften Rippe über eine anterolaterale Minithorakotomie. Das Kathetersystem wird über die Herzspitze in den linken Ventrikel eingeführt. Ein Abdichtsystem entfaltet sich supravulvulär, ein anderes subvalvulär der stenotierten Aortenklappe (Abb. 3a). Durch diese Abdichtungen entsteht eine geschlossene Resektionskammer, die ein Ausbreiten von durch die Resektion gelöstem Debris in den systemischen Kreislauf verhindert. Die Kammer kann mit Kochsalzlösung gespült werden und ermöglicht auf diese Weise eine visuelle endoskopische Kontrolle des Eingriffs. In das Kathetersystem wird im nächsten Schritt ein rotierbares Inlay eingeführt, welches als Führungssystem für die Resektionsinstrumente und die Optik dient (s. Abb. 3b). Darüber hinaus sind in das Inlay Kanäle für die Spülung der Resektionskammer eingearbeitet. Unter Sichtkontrolle wird mit der Greifzange eine Valvula semilunaris gegriffen, gestrafft und fixiert. Anschließend wird diese Klappe mit der Laserfaser nahe dem Annulus reseziert. Nach der Resektion der ersten Valvula semilunaris wird diese durch Zurückziehen der Zange aus der Resektionskammer entfernt und der Vorgang für die andern Taschen wiederholt. Anschließend wird ein zweites Inlay mit einem klappentragenden Stent eingeführt und dieser in den Annulus implantiert. Zuletzt werden die Abdichtungen evakuiert und das Kathetersystem durch die Herzspitze entfernt. Dieses Prinzip der Resektion wird in der Arbeitsgruppe seit mehreren Jahren untersucht und weiterverfolgt.

Bei bisherigen Prototypen wurde die subvalvuläre Abdichtung der Resektionskammer mit großvolumigen, ballonförmigen Dichtungen etabliert. Diese mussten den gesamten linken Ventrikel ausfüllen, um eine Abdichtung herzustellen. Zum einen war auf diese Weise keine suffiziente Abdichtung gewährleistet, zum andern konnte ein Trauma der intraventrikulären Strukturen, insbesondere eine Dehnung der Chordae tendineae, ausgelöst werden. In Hinblick auf eine spätere Isolation der Aortenklappe am schlagenden Herzen ist eine möglichst geringe Beeinflussung der myokardialen Bewegung wünschenswert. Daher sollte im Idealfall nur eine Isolation des linksventrikulären Ausflusstraktes erfolgen.

1.5. Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit sollten neue Konzepte für eine subvalvuläre Abdichtung entwickelt und getestet werden. Die beschriebene Resektion ist im in vitro Modell am porcinen Herzen etabliert. Um eine Resektion in vivo durchführen zu können, ist die Qualität der Abdichtung von entscheidender Bedeutung. Die endoskopische Kontrolle der Resektion ist von einer suffizient abgedichteten Resektionskammer abhängig. Die zweite Aufgabe der Resektionskammer ist das Zurückhalten von Debris.

An die zu entwickelnde subvalvuläre Abdichtung wurden folgende Anforderungen gestellt:

- Der Rauminhalt der Resektionskammer sollte minimiert werden.
- Vermeidung von Traumata an ventrikulären Strukturen.
- Abdichtung bei physiologischen, linksventrikulären Drücken.
- Einfache Einführbarkeit in die Herzspitze.
- Einfache Positionierung in der subvalvulären Ebene.

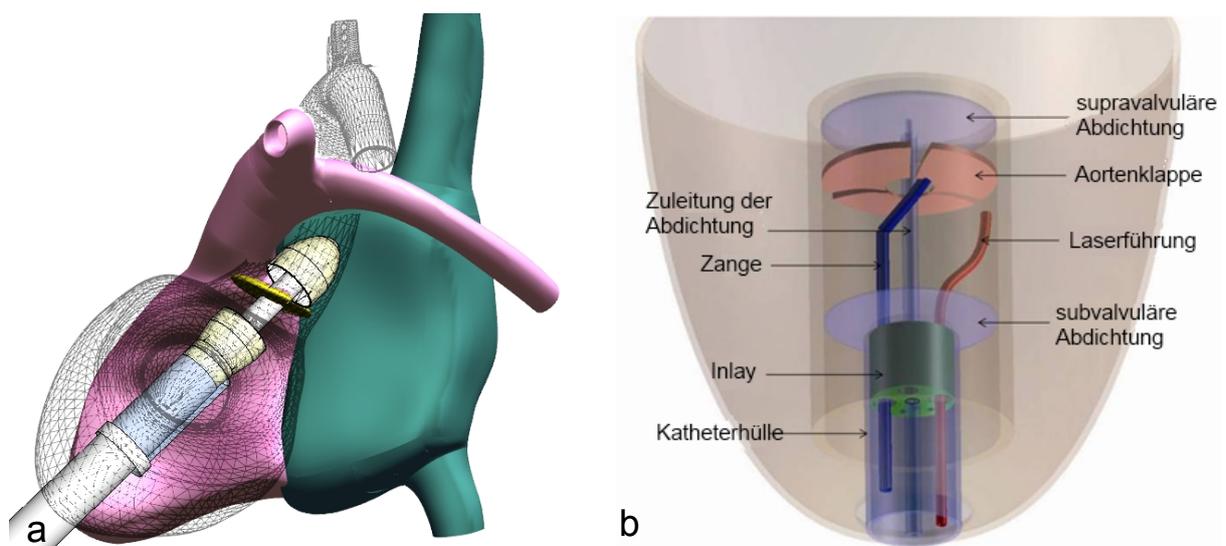


Abb. 3: a. Konzeptdarstellung einer Resektionskammer im linken Ventrikel b. Resektionssystem im linken Ventrikel (schematische Darstellung)

2. Material und Methoden

2.1. Modelle des linken Herzens

Zu Beginn wurden anatomische Modelle zum Verständnis der Größenverhältnisse erarbeitet. Es sollte der linke Ventrikel und der linksventrikuläre Ausflusstrakt mit Klappenebene inklusive eines kurzen Abschnitts der Aorta ascendens dargestellt werden.

2.1.1. Herzmodell 1 (humanes Herz)

Es wurde ein Modell eines formalinfixierten, humanen Herzens erstellt (s. Abb. 4; Ethikantrag vom 24.11.2004 (D 434/04)). Zunächst wurden die Aorta ascendens und die Pulmonalvenenmündungen des linken Vorhofs mit Vicryl® 2-0 Nähten verschlossen. Ein Absaugkatheter Typ „Ideal“ (18 Charrière, B.Braun®) wurde als Einfüllstutzen in die linke Kammer eingebracht. Als Ausgussmaterial wurde Acrifix® 190, ein Zwei-Komponenten-Reaktionsklebstoff, verwendet. Das Gemisch aus Acrifix 190® und 5% Katalysator wurde mithilfe einer 50 ml Spritze über den Absaugkatheter in das linke Herz eingepresst. Bei ausreichender Füllung wurde die Zuleitung abgeklemmt. Die Aushärtezeit betrug 12 Stunden unter einem Abzug. Der Ausgusskern wurde danach mit Skalpell und Pinzette freipräpariert. Faserreste, vor allem im Bereich der Klappenebene und der Trabeculae carneae, wurden mit 10%iger Phosphorsäure mazeriert. Der Acrylkern wurde am Abgang der Aorta ascendens aufgehängt. Im Anschluss wurde eine gleichmäßige Schicht Fugensilikon auf den Ausgusskern aufgetragen. Als Trennschicht wurde handelsübliches Geschirrspülkonzentrat verwendet. Die Aushärtezeit betrug 24 Stunden. Um den harten Acrylhartzkern zu entfernen, wurde das Silikonmodell am unteren Pol (Apex) mit einem Skalpell schlitzförmig eröffnet. Es wurden zwei Silikonmodelle von dem Acrylkern hergestellt.

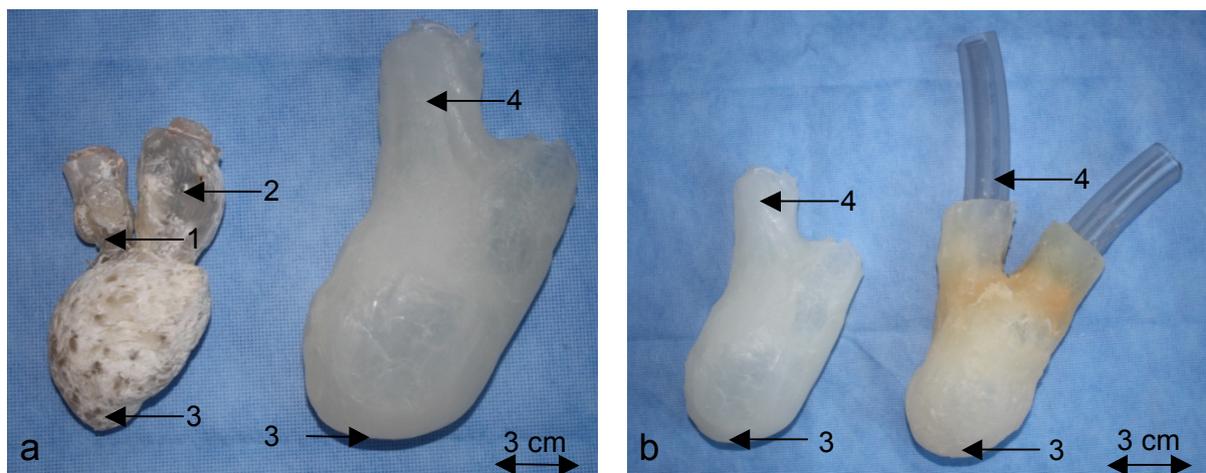


Abb. 4: Modell eines humanen Herzens aus Fugensilikon a. linke Seite: Acrylkern des humanen Herzens, rechte Seite Silikonabdruck des Acrylkerns. **b.** Silikonmodelle 1 und 2.

Legende: (1) Aortenklappe, (2) linkes Atrium, (3) Apex cordis, (4) Aorta ascendens.

2.1.2. Herzmodell 2 (porcines Herz)

Es wurden sechs Ausgüsse (s. Abb. 5) von linken porcinen Herzen angefertigt. Der Ausguss erfolgte nach dem gleichen Prinzip wie bei Herzmodell 1 mit Acrifix® 190 (s. 2.1.1). Die frisch vom Schlachter bezogenen Herzen ließen sich nach dem Ausguss einfacher mit dem Skalpell lösen. Somit konnte die Behandlung im Säurebad entfallen. Da nur der perivalvuläre Bereich der Ausflussbahn genau untersucht werden sollte, wurde bei einem Teil der Ausgusskerne der apikale Bereich des Ventrikelausgusskerns entfernt. Die Modelle wurden aus einem anderen Material gefertigt. Das verwendete ProContour® Dubliersilikon auf A-Silikon-Basis zeichnet sich durch eine sehr gute Wiedergabegenauigkeit von mehr als 10 µm und einer guten Handhabung aus. Des Weiteren ist eine Aushärtung außerhalb eines Laborabzuges möglich.

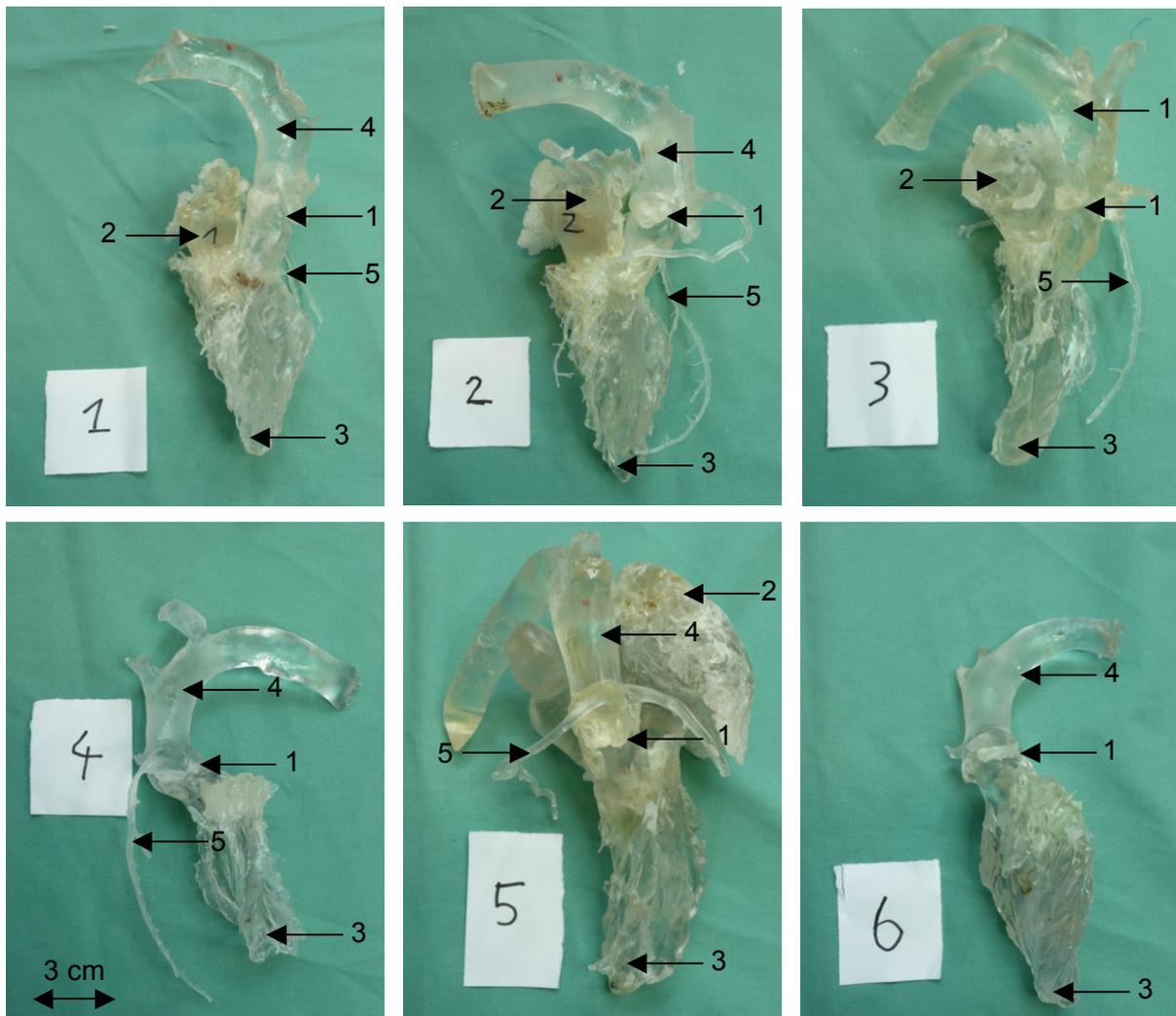


Abb. 5.1-6. Acryl-Ausgusskerne von sechs porcinen Herzen. Es zeigte sich eine variable Größe und Anatomie der Aortenklappe und des LVOT **Legende:** (1) Aortenklappe, (2) linkes Atrium, (3) Apex cordis, (4) Aorta ascendens, (5) Koronararterien.

Da vor allem die Anatomie der linken Ausstrombahn studiert werden sollte, wurden herkömmliche 500g Joghurtbecher als Gussform gewählt. Dies erklärt die äußere Kontur der Modelle. Die Acrylkerne wurden an einer Halterung schwebend in dem Joghurtbecher positioniert und mit ProContour® Masse umgossen. Nach einer Aushärtezeit von ca. zwei Stunden konnte der Joghurtbecher entfernt werden. Mit einem Skalpell wurde das Modell in zwei Hälften geteilt und der Acrylkern entfernt. Dadurch wurde die Anatomie sichtbar (s. Abb. 6).

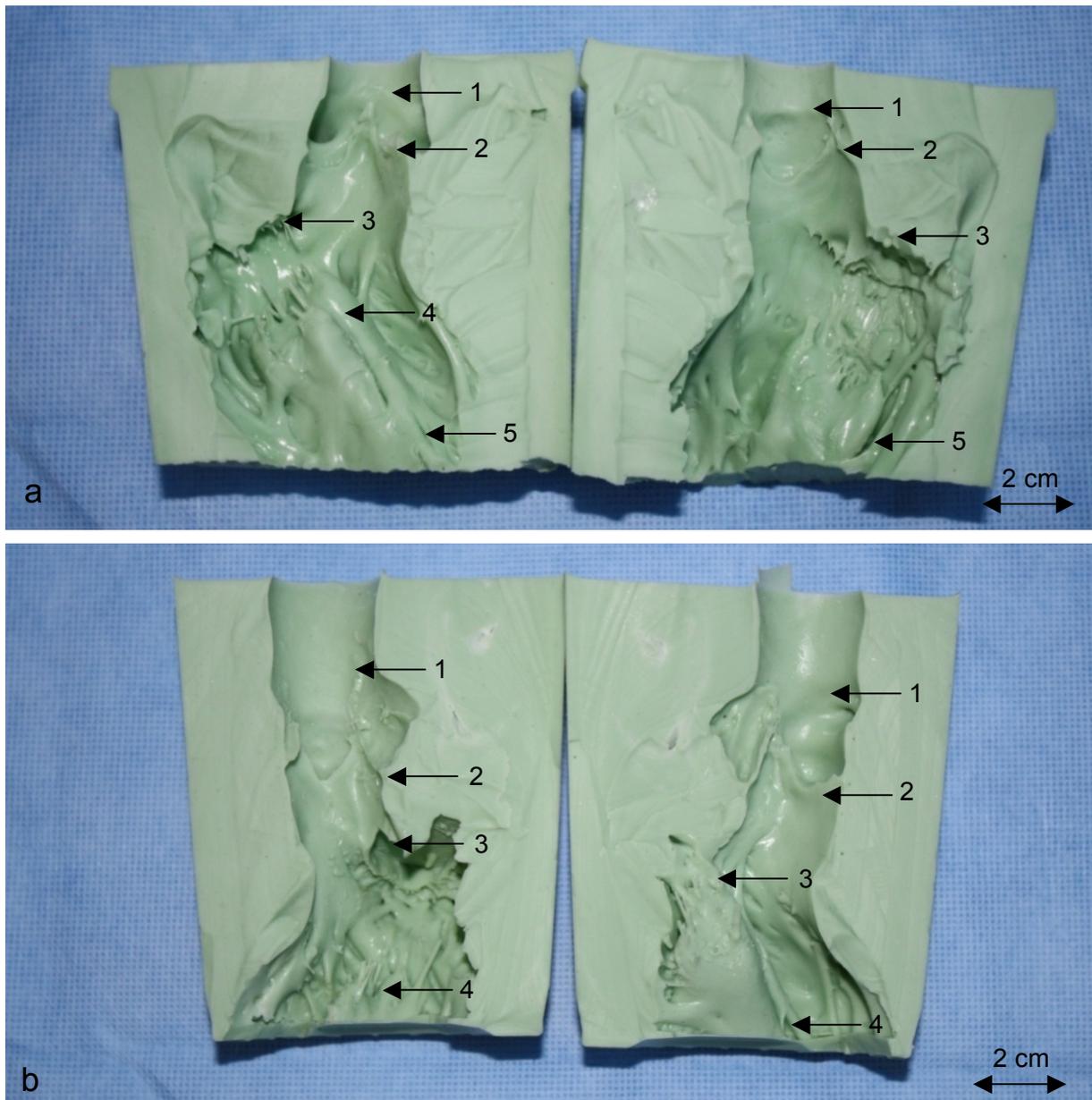


Abb. 6: Porcine ProContour® Herzmodelle (eröffnet). a. Abguss des Acrylkerns Nr. 6. b. Abguss des Acrylkerns Nr. 1. Auffällig ist die variable Anatomie der Valvulae semilunaris und der subvalvulären Anatomie. **Legende:** (1) sinutubularer Übergang, (2) Aortenklappe, (3) Anteriores Mitralsegel, (4) Papillarmuskel, (5) Apex cordis.

2.1.3. Herzmodell 3 (Dichtigkeitsprüfung)

Es wurde ein Modell des linken, porcinen Ausflusstraktes entwickelt, welches die subvalvuläre Anatomie darstellte und eine Dichtigkeitsprüfung subvalvulärer Prototypen ermöglichte (s. Abb. 7). Dieses Modell konnte über eine Zuleitung mit Flüssigkeit gefüllt und auf diese Weise eine Resektionskammer simuliert werden. Probleme der Abdichtung waren direkt einsehbar und konnten identifiziert werden.

Am Ausgusskern wurden das linke Atrium und apikale Anteile des linken Ventrikels entfernt. Die Aorta ascendens des Ausgusses wurde ca. 3 cm supralvalvulär abgesetzt. Der verbliebene Anteil umfasste nun den Bereich, in welchen die Abdichtung eingepasst werden sollte. Das Herzmodell 3 wurde wie zuvor die Exemplare des Herzmodells 2 aus ProContour[®] Dubliersilikon hergestellt. Der Acrylkern ließ sich in der Klappenebene teilen, damit das Silikonmodell nicht eröffnet werden musste. In einem zweiten Gussvorgang wurde der supralvalvuläre Bereich verschlossen. Zeitgleich wurde eine Zuleitung in Form einer „Heidelberger Verlängerung“ (B.Braun[®]) in den Bereich oberhalb der Klappe eingefügt. Prototypen einer subvalvulären Abdichtung konnten unter Sicht platziert und entfaltet werden. Anschließend konnte Flüssigkeit über die Zuleitung in die Resektionskammer gefüllt und eventuelle Leckagen visuell identifiziert werden. Komplikationen bei der Abdichtung, die beim Einführen in die Herzspitze auftreten konnten, waren ausgeschlossen.

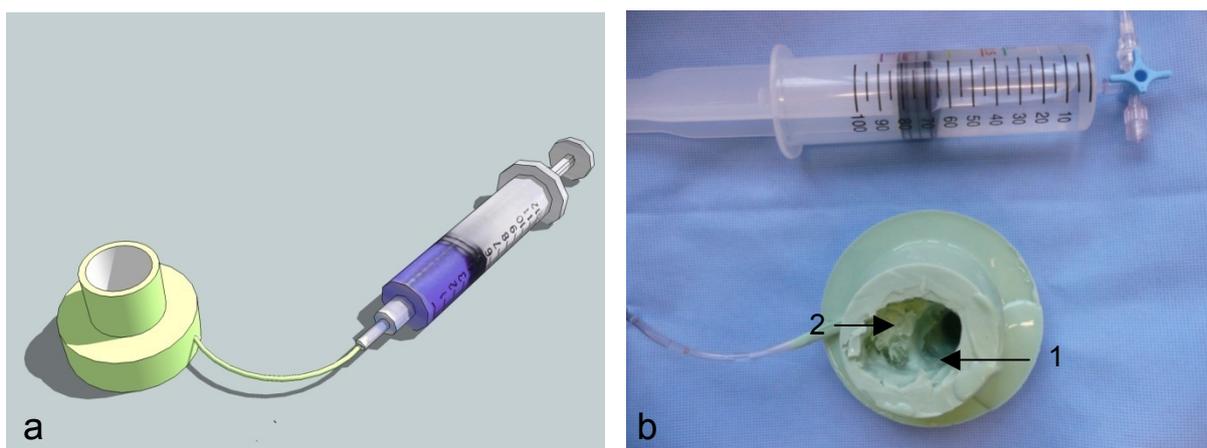


Abb. 7: Modell des porcinen linksventrikulären Ausflusstraktes mit Dichtigkeitsprüfung. a. CAD-Modell des Modells. **b.** Fertiggestelltes Modell. Die Ausrichtung ist invers. Der Betrachter blickt von unten durch den linken Ventrikel auf die Aortenklappe (1). Der Bereich der Mitralklappe wurde mit (2) markiert. Über die Spritze lässt sich Flüssigkeit in die supralvalvuläre Aorta eingeben. Somit ist eine Dichtungsüberprüfung von Prototypen möglich.

2.2. Prototypen ohne inflatable Abdichtung

2.2.1. Prototyp I

Als Grundgerüst des Prototyp I (s. Abb. 8) wurde ein VBM Larynx-Tubus LT (VBM Medizintechnik GmbH), mit einem Innendurchmesser von 10 mm und einem Außendurchmesser von 16 mm verwendet. Dieser wurde auf eine Länge von 110 mm gekürzt. Das Material der Streben des Dichtungsschirms wurde aus einem 500g Joghurtbecher (Materialstärke 0,6 mm) gewonnen. Aus der Wand des Joghurtbechers wurde ein ca. 6 x 5 cm großes Rechteck geschnitten (s. Schnittmuster: Abb. 8b). Das vorbereitete Schirmengerüst wurde um den Kombitubus gerollt und mit Sekundenkleber und Tesafilm ringförmig geschlossen. Für den Überzug des Dichtungsschirms wurde der proximale, zunächst entfernte Ballon des VBM Larynx-Tubus wiederverwendet. Die Befestigung der Hülle erfolgte mit Sekundenkleber. Das Schirmchen wurde mit zwei Reißzwecken am Tubusstiel fixiert. Die Reibung zwischen Tubusschaft und Manschette wurde mit Silikonspray reduziert.

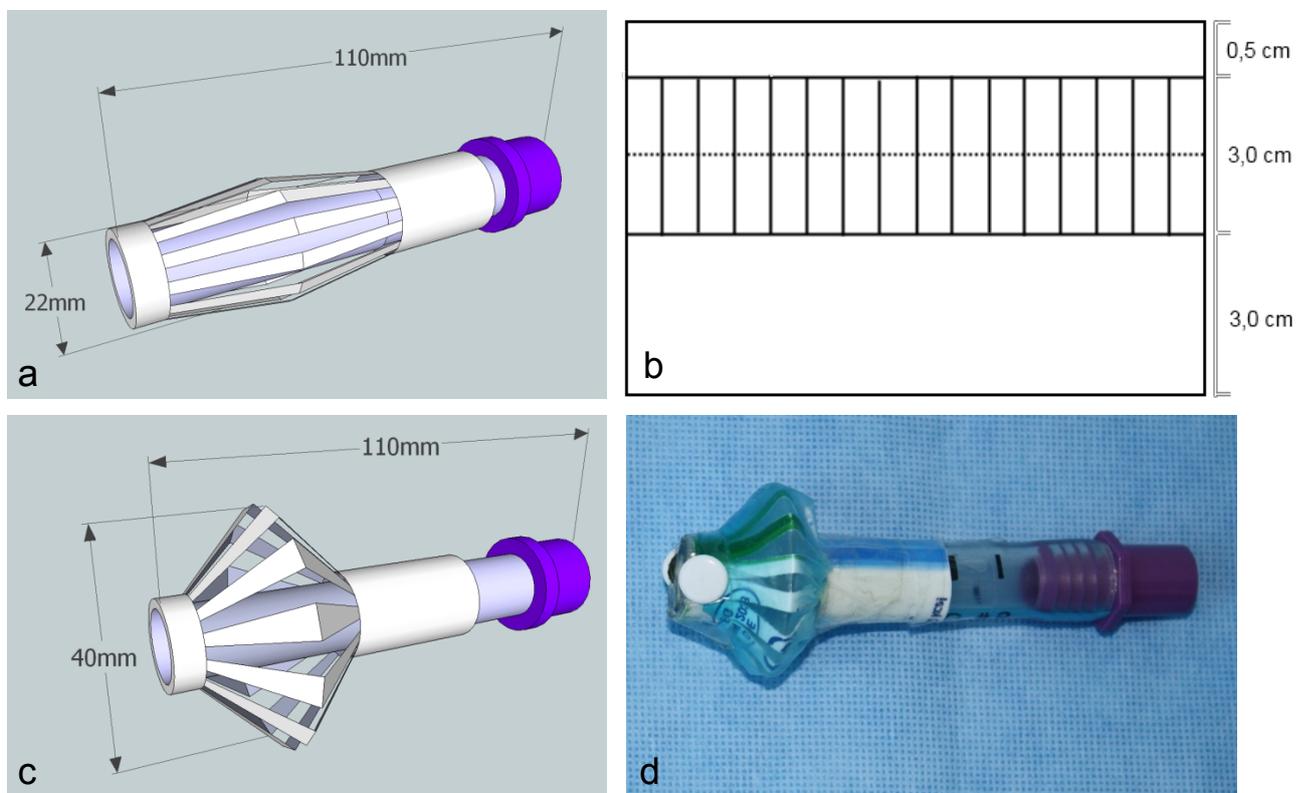


Abb. 8: Prototyp I a. CAD-Modellzeichnung des Prototyps I im geschlossenen Zustand. b. Schnittmuster für die Faltmanschette aus Kunststoff. c. CAD-Modellzeichnung des Prototyps I im geöffneten Zustand. d. Prototyp I nach der Fertigstellung im geöffneten Zustand.

2.2.2. Prototyp II

Für die Konzeption des Prototyps II (s. Abb. 9) stand die Mechanik des Schirmchens im Vordergrund. Das Modell sollte nicht im Herz getestet werden und war überdimensional groß. Dieser Prototyp wurde, wie schon Prototyp I, auf einem gekürzten VBM Larynx-Tubus LT aufgebaut (\varnothing 16 mm). Aus einem ca. 60 x 60 mm großen Kunststofffläche aus einer 500g Joghurtbecherwandung wurde eine Manschette gebildet und mit Tesafilm® ringförmig geschlossen. Die Streben des Schirms wurden aus 1 mm starken verzinkten Stahlblechen geschnitten, daher war eine hohe Biegesteifigkeit gewährleistet. Als Scharnierband wurde Tesafilm® eingesetzt. Durch Schub der Kunststoffmanschette nach distal konnte der Dichtschirm entfaltet werden. Die Reibung zwischen Tubusschaft und Manschette wurde mit Silikonspray reduziert.

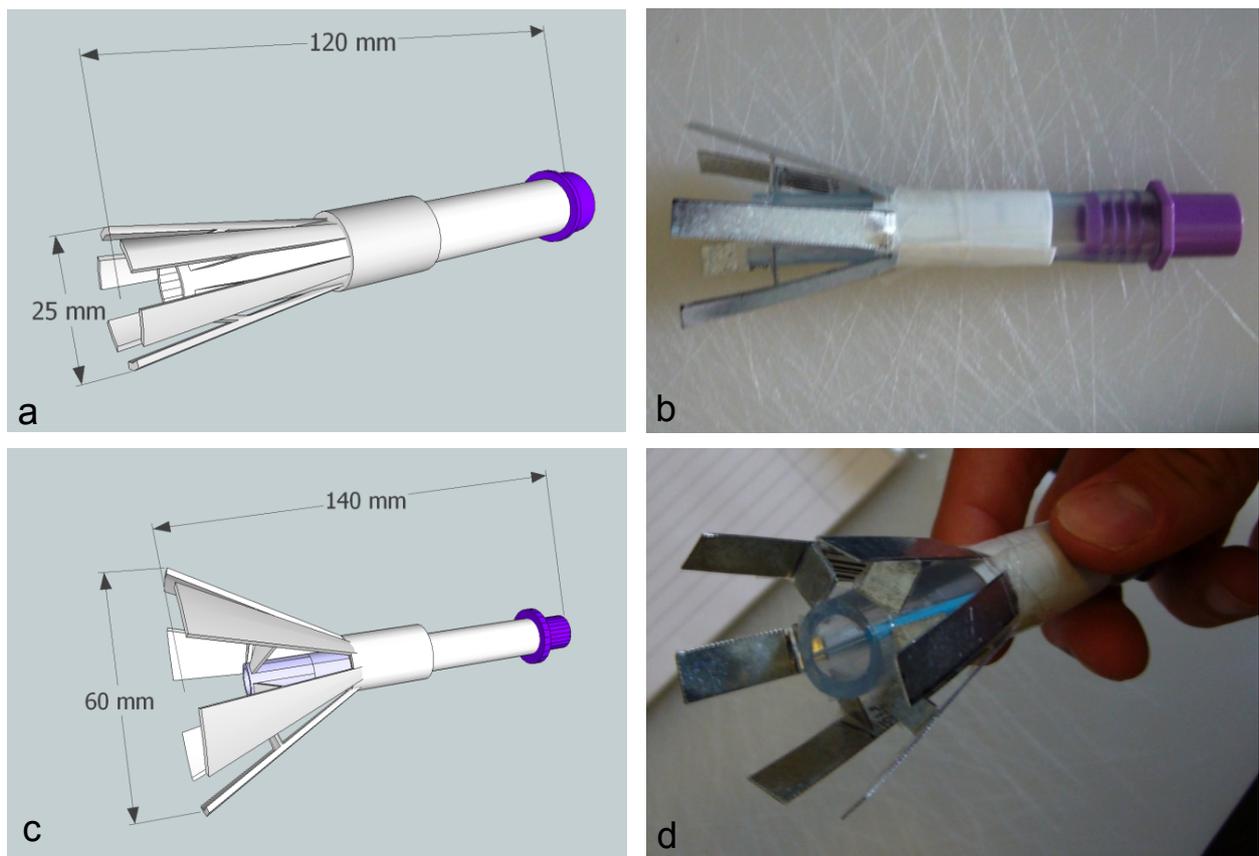


Abb. 9: Prototyp II a. CAD-Modellzeichnung des Prototyps II im geschlossenen Zustand. b. Prototyp II nach der Fertigstellung im geöffneten Zustand. c. CAD-Modellzeichnung des Prototyps II im geöffneten Zustand d. Prototyp II nach der Fertigstellung im geöffneten Zustand.

2.2.3. Prototyp III

Für den Prototyp III (s. Abb. 10) wurde das Prinzip des Dichtschirms vereinfacht. Das Grundgerüst war ein E-Rohr (Heidemann® Stangenrohr EN ISO-Stangenrohr, glatt, aus PVC) mit einem Durchmesser von 16 mm. Dieses wurde auf eine Länge von 200 mm gekürzt. Als Schirmchengerüst diente ein 35 mm langer Abschnitt einer Aortenstentendoprothese vom Typ E®-vita thoracic Stentgraft System (Jotec®) mit einem Innendurchmesser von 34 mm. Dieser wurde mit vier 2-0 Vicryl® Nähten an vier Bohrlöchern an dem Stangenrohr befestigt. Über die Prothese wurde ein Teil eines PF-Handschuhs als Dichtungsgummi gezogen, welches an der Vorderkante mit einer fortlaufenden 3-0 Prolene® Naht und am proximalen Übergang mit Tesafilm® fixiert wurde. Dieses Modell besaß eine supra- und subvalvuläre Abdichteinheit nach demselben Prinzip. Als Träger wurde hierfür ein Kunststoffrohr mit einem Durchmesser von 8 mm verwendet (s. Abb. 10d). Als Applikationseinheit diente eine 20 ml Spritze, die mit Gewebeklebeband an einem weiteren E-Rohr (Ø 20 mm) befestigt war. Nach dem Einführen in das Herz konnte die Applikationseinheit zurück gezogen werden, um die Schirmchen supra- und subvalvulär freizugeben und sich entfalten zu lassen.

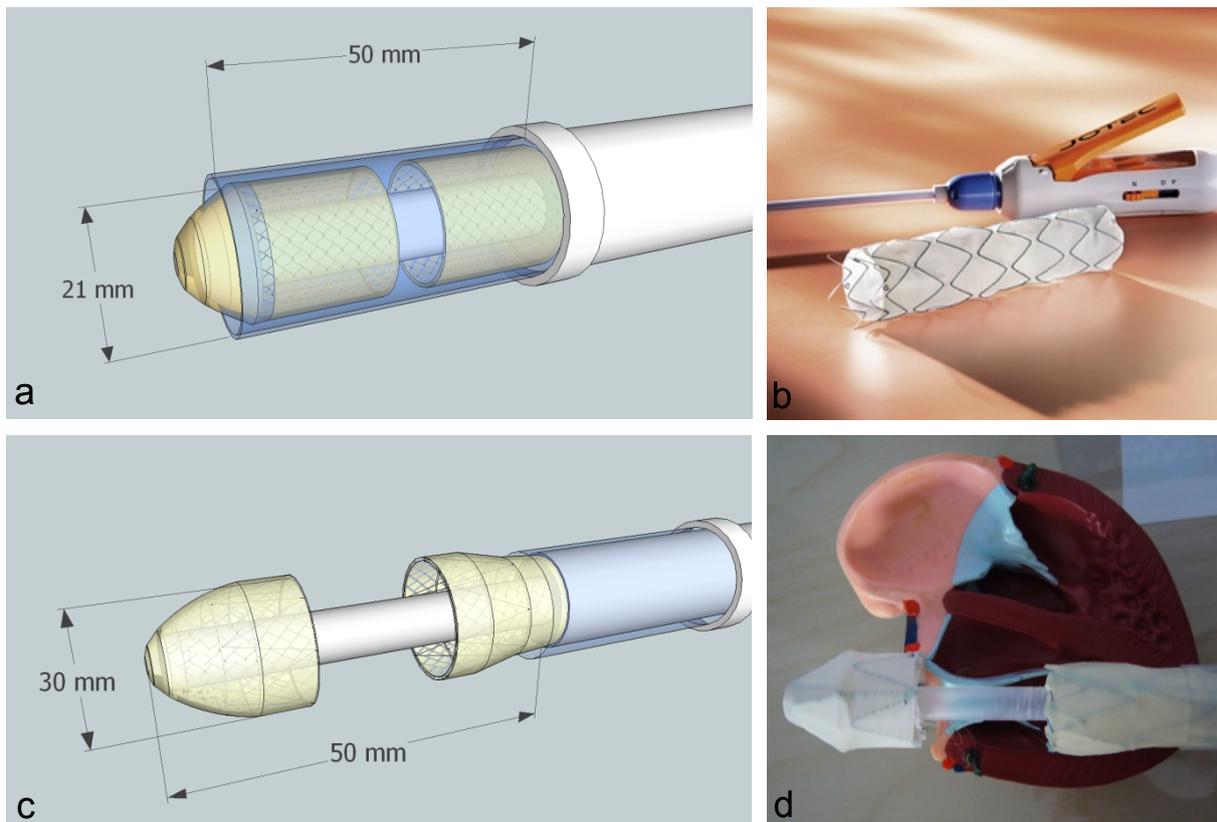


Abb. 10: Prototyp III. a. CAD-Modellzeichnung des Prototyps III im geschlossenen Zustand. b. E®-vita thoracic Stentgraft System (mit freundlicher Genehmigung der Firma Jotec GmbH, Hechingen, Deutschland) c. CAD-Modellzeichnung des Prototyps III im geöffneten Zustand. d. Prototyp III nach der Fertigstellung im geöffneten Zustand über einem Herzmodell aus Kunststoff.

2.2.4. Prototyp IV

Als Grundgerüst wurde ein Trokar vom Typ Separator Access System® (Applied Medical) eingesetzt, der bei laparoskopischen Eingriffen verwendet wird (Außendurchmesser 18 mm; Innendurchmesser 16 mm; Länge 200 mm). Als Schirmchengerüst wurde eine Konstruktion aus drei miteinander verbundenen Nitinolstents aufsteigender Durchmesser (\varnothing 20 mm; \varnothing 25 mm; \varnothing 30 mm) eingesetzt. Die einzelnen Stents wurden mit Mersilene® 2-0 Einzelknopfnähten in aufsteigender Größe zu einem Konus verbunden. Dieser wurde anschließend mit drei Einzelknopfnähten an drei Doppelloch-Bohrungen an dem Trokar befestigt. Der Stentkonus wurde mit einem Latexschlauch (Fingerteil eines PF-Handschuhs) bespannt, welcher mit einer 3-0 Prolene® Naht fixiert wurde. Als Applikationshilfe diente der zylindrische Mantel einer 20 ml Spritze, welcher über den Stent geschoben werden konnte. Der Prototyp wird in Abb. 11 dargestellt.

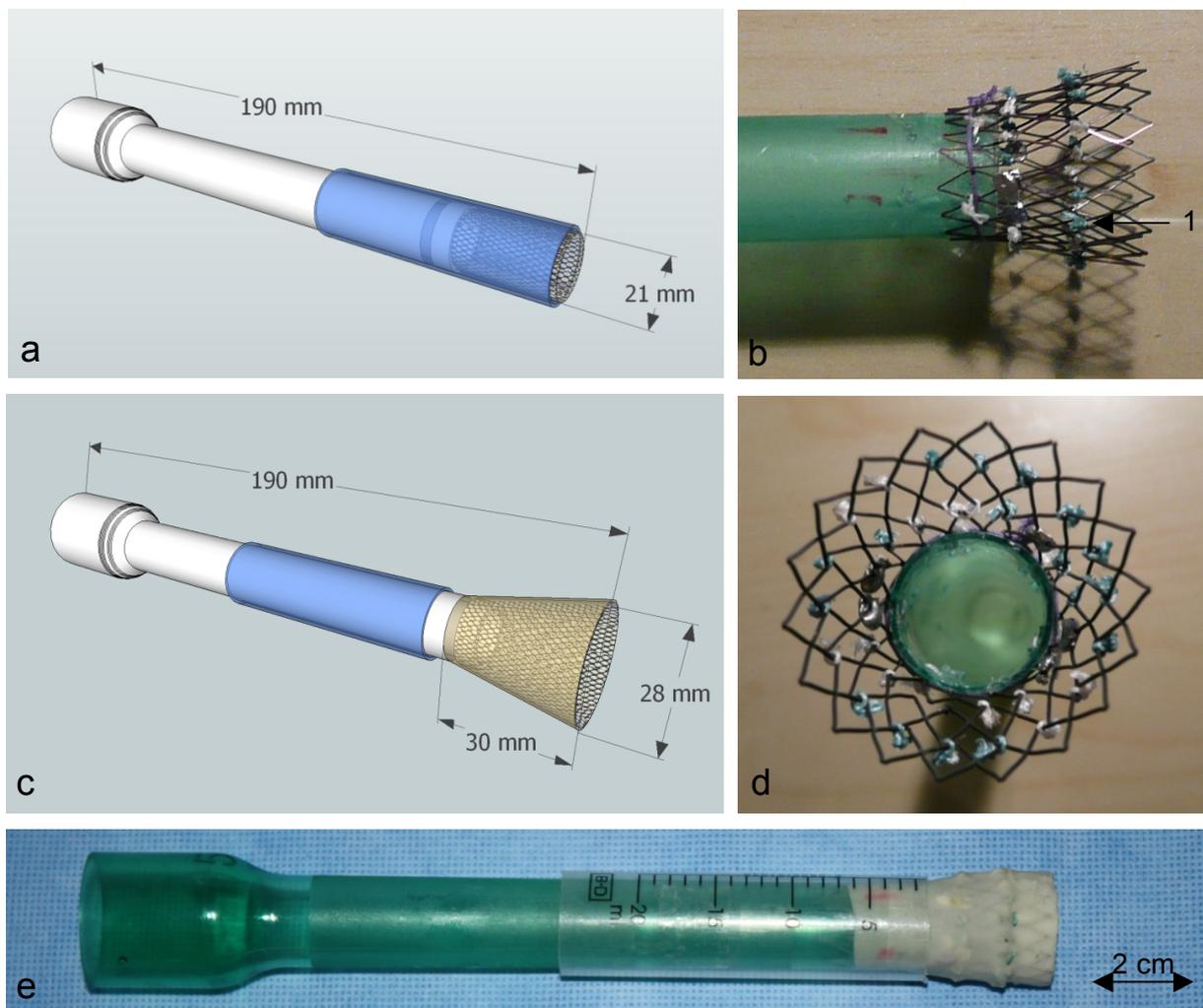


Abb. 11: Prototyp VI. a. CAD-Modell des Prototyps VI im eingeklappten Zustand. b. Stent und Trokarspitze. (1) Einzelknopfnähte als Verbindungsstellen der drei Einzelteile. c. CAD-Modell des Prototyps VI im ausgeklappten Zustand. d. Aufsicht des Prototypen VI. e. Fertiggestellter Prototyp VI. Der Stent wurde mit Latex eines PF-Handschuhs bespannt. Der Mantel der 20 ml Spritze konnte über den gefalteten Stent geschoben werden und ermöglichte das Einführen.

2.3. Prototypen mit inflatableer Manschettendichtung

Es kamen zahlreiche unterschiedliche Dichtungsmanschetten zum Einsatz, welche sich in zwei Gruppen je nach Herstellungsmethode einteilen lassen. Zunächst wurde jeweils die Herstellung der Dichtungsmanschetten in einem Flussdiagramm dargelegt. Anschließend wurden die einzelnen Prototypen beschrieben.

Herstellung von Manschettendichtung aus ProContour® Dubliersilikon

Herstellungsmethode 1: Tauchverfahren mit POM Negativformen

Die Tauchformen wurden aus Polyoxymethylen (POM) Stäben gefräst. POM ist ein teilkristalliner, thermoplastischer Kunststoff, der durch eine hohe Härte und Festigkeit in einem weitem Temperaturbereich, niedrige Reibwerte, gute Dimensionsstabilität und geringe Wasseraufnahme gekennzeichnet ist. POM ist gut schleif- und bohrbar.

Es wurde an einer Drehbank (Einhell®) in Kombination mit einem Drehschleifer gearbeitet. Zunächst wurde in einen POM-Stab (Länge: 60 mm; Ø 25 mm) das äußere Profil eingeschleift. Im zweiten Arbeitsschritt wurde die Form innen ausgehöhlt. Es wurden sechs unterschiedliche Tauchformen hergestellt und für die Dichtungsmanschettenproduktion getestet (s. Abb. 12). Lediglich zwei Formen konnten zur Herstellung funktionierender Dichtungsmanschetten eingesetzt werden. Die fertiggestellten Tauchformen wurden in zwei Durchgängen in ProContour® getaucht. Jedesmal folgte eine 30-minütige Trockenphase.



Abb. 12: POM-Tauchformen, jeweils mit zugehöriger Silikon-Dichtungsmanschette. **a-c.** POM-Formen der ersten Generation. **a.** Form mit Spangen im inflatableren Dichtbereich. **b.** POM-Form mit steilerem Kegel. **c.** POM-Form mit flacherem Kegel. **d.** POM-Formen der zweiten Generation. Der Kragebereich wurde von 2 auf 4 cm verlängert. Es sind 3 unterschiedliche Kegelformen zu erkennen.

Flussdiagramm 1 Herstellungsmethode 1:



Die POM Form wurde in eine Aufhängung eingespannt. Eine Belüftung des inneren Hohlraumes von oben musste sichergestellt werden um Blasenbildung beim Tauchvorgang zu vermeiden.



POM Form nach der ersten Benetzung mit ProContour[®]. Es folgte ein 30-minütiges Trockenintervall, danach folgte eine zweite Benetzung.



POM Form nach zwei Benetzungen mit ProContour[®]. Die distal verschlossene Öffnung wurde mit einer mikrochirurgischen Schere kreisförmig eröffnet.



Rohlinge nach dem Abziehen von der POM Form. Beim Abziehen wurde Babypuder (Penaten[®]) zur Reduktion der Haftreibung eingesetzt.

Rotationsmaschine zur gleichmäßigen Materialverteilung bei der Trocknung:

Es wurde eine Rotationsmaschine für die Trocknungsphase entworfen und gebaut (s. Abb. 13). Grundbaustein war ein Elektromotor mit Getriebebausatz aus dem Modellbaubereich (Graupner Modellbau; Betriebsspannung 3 V aus zwei AA Batterien). Es waren variable Rotationsgeschwindigkeiten zwischen 2 U/min und 40 U/min einstellbar, die durch eine ein- bis zu sechsfache Untersetzung. Das Gehäuse wurde aus 10 mm starken Holzlatten und verzinktem 1 mm starkem Stahlblech gefertigt. POM-Formen ließen sich in einem 30° Winkel auf oder abwärts einspannen. Durch eine gleichmäßige Rotation der schräg eingespannten Formen sollte eine konstante Wandstärke der Dichtungsmanschette durch eine gleichmäßige Materialverteilung während der Trocknungsphase erreicht werden.

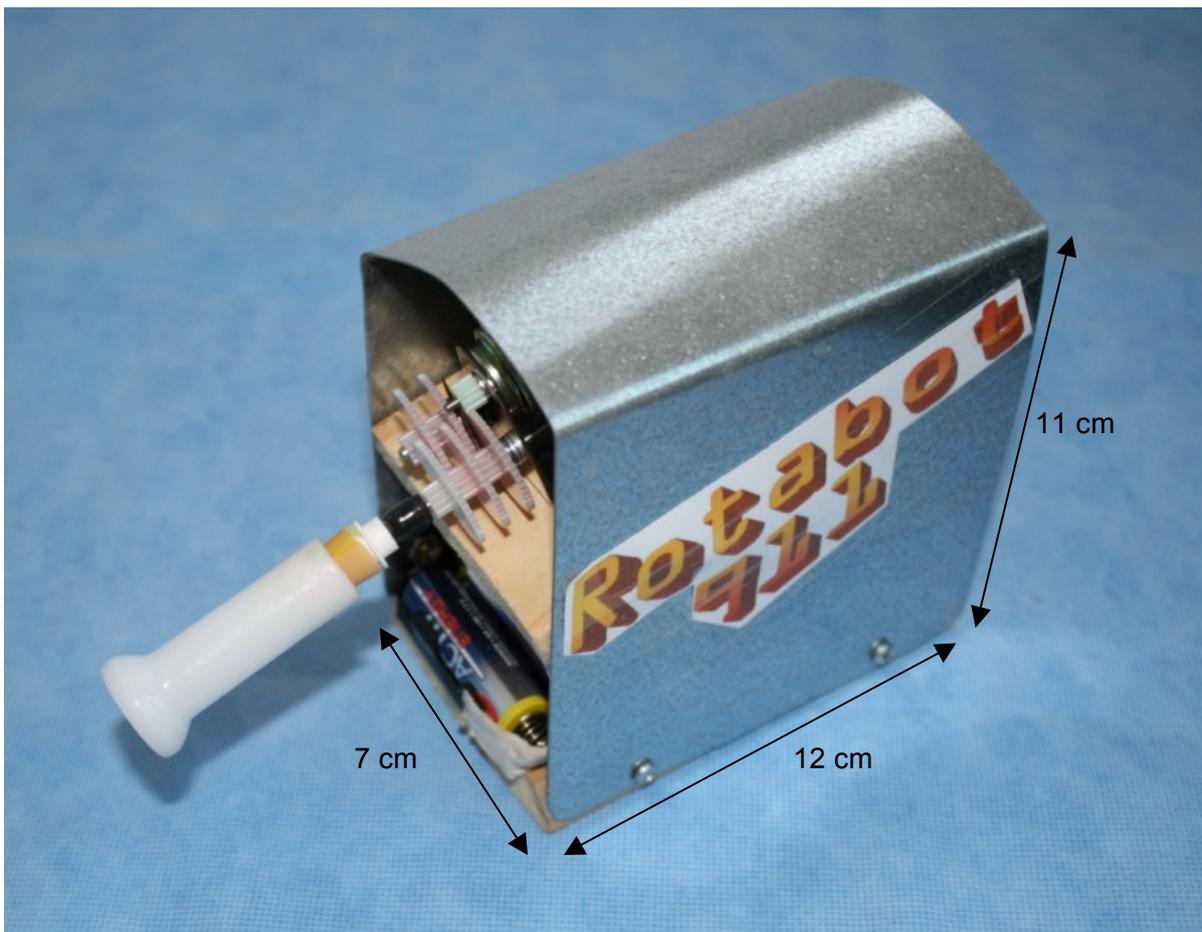


Abb. 13: Rotationsmaschine zur gleichmäßigen Materialverteilung während des Trocknens der getauchten Silikonmanschettenrohlinge Neigungswinkel 30° nach oben und 30° nach unten

2.3.1. Prototyp V

Als Träger dieses Modells wurde ein Trokar (Separator[®] Access System, Applied Medical) eingesetzt (Außendurchmesser an der Spitze 16 mm; Innendurchmesser Spitze 12 mm; Länge 135 mm). Dieser Trokar war doppelwandig, wobei eine Zuleitung nach distal über einen seitlichen Port mit Ventil möglich war. Dieses Zwischenlumen diente als Zuleitung zur Dichtungsmanschette. Es kam eine Dichtungsmanschette nach Herstellungsmethode 1 zum Einsatz. Um die Haftreibung des Silikons beim Aufziehen auf den Trokar zu minimieren, wurde Babypuder (Penaten[®] Baby Puder, Johnson & Johnson GmbH) verwendet. Die Dichtungsmanschette wurde mit mehrfachen straffen Windungen aus 2-0 Vicryl[®] Fäden am Trokar befestigt. Diese Windungen wurden mit Sekundenkleber fixiert. Eine weitere lose Windung unterteilte die Füllkammer in zwei Bereiche. Der Prototyp ist in Abb. 14 dargestellt.

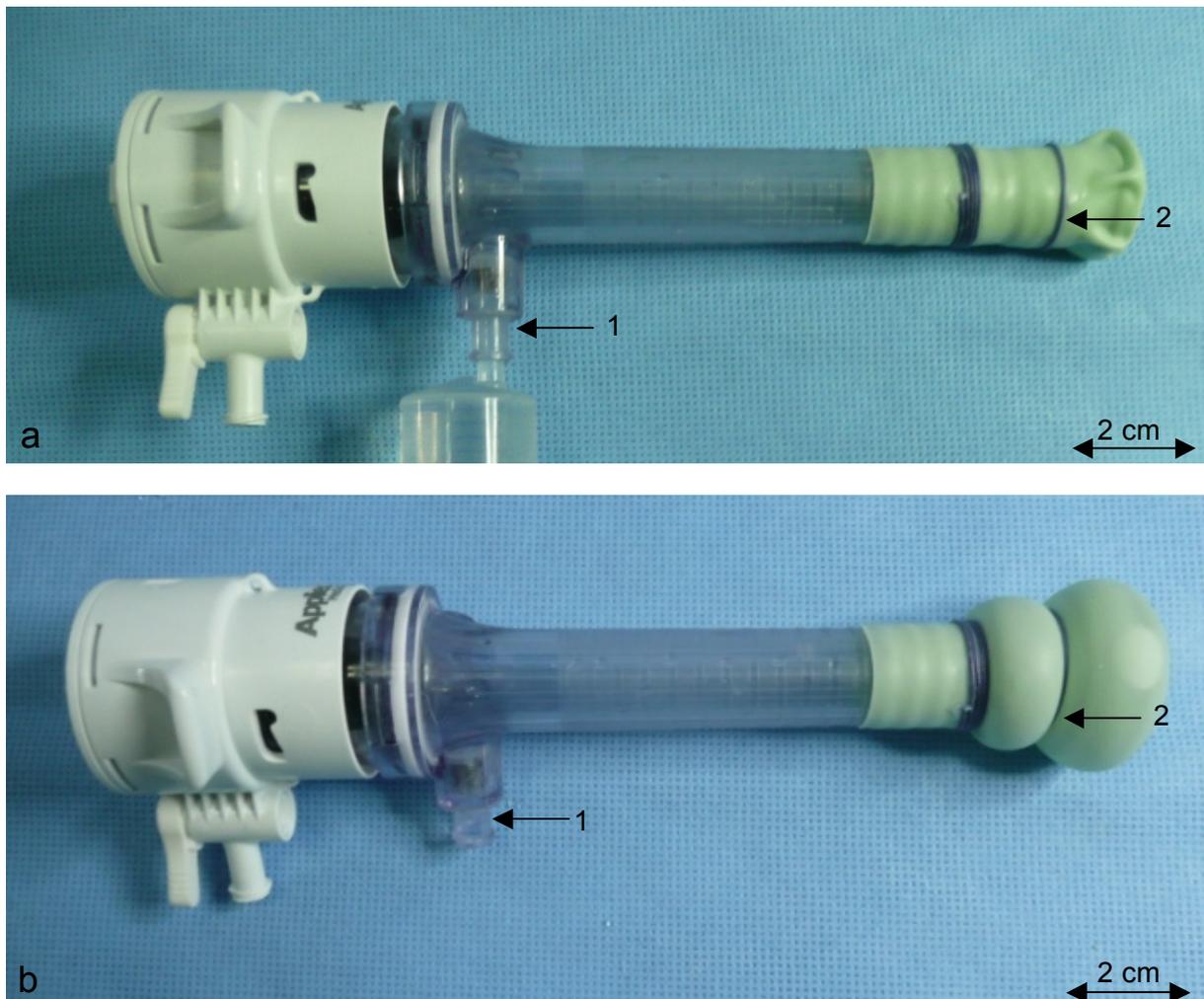


Abb. 14: Prototyp V. a. Dichtungsmanschette im evakuierten Zustand Das Ventil (1) verhindert einen Rückstrom der Flüssigkeit. Eine lose Windung Vicryl[®] unterteilt die Dichtkammer (2). **b.** Prototyp V gefüllt. Die Dichtungsmanschette ist mit Wasser gefüllt. (1; 2 siehe a).

2.3.2. Prototyp VI

Der eingesetzte Trokar wurde mit der CAD-Software SolidWorks® nach Vorbild des Applied Medical Separator Access System® entworfen (Außendurchmesser 17 mm; Innendurchmesser 13 mm; Länge 140 mm). Das 3-D Modell wurde mit einem Rapid Prototyping Verfahren an einem Digital Fabricator (Fabber, 3D-Drucker) an der Fachhochschule Kiel erstellt. Da das Modell porös war, wurde es mit Klarlack gas- und flüssigkeitsdicht versiegelt. Dieser Trokar war mit drei Kanälen ausgestattet, von denen einer als Zuleitung zur Dichtungsmanschette diente. Eingearbeitete Rillen konnten die Windungen zur Befestigung der Dichtungsmanschette aufnehmen, was eine Verbesserung der Stabilität des Modells bewirkte. Der proximale Teil der Dichtungsmanschette wurde mit einer mäßig straffen spiralförmigen Windung mit 2-0 Vicryl® Nahtmaterial ummantelt. Dies verhinderte ein Aufblähen dieses Abschnitts der Manschette. Zum Abschluss wurde dieser Bereich mit einer zweiten Schicht ProContour® Silikon überzogen. Der Prototyp ist in Abb. 15 dargestellt.

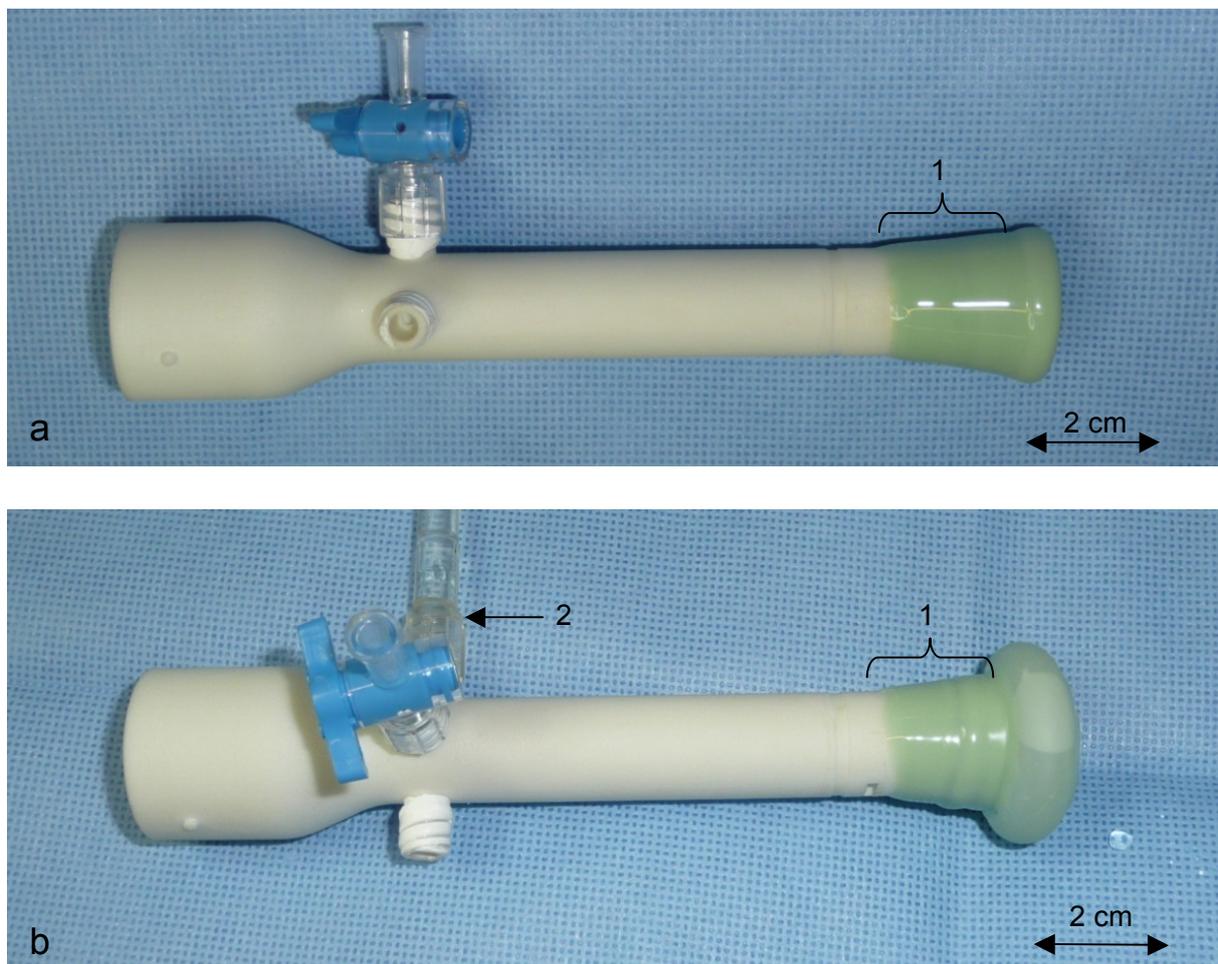
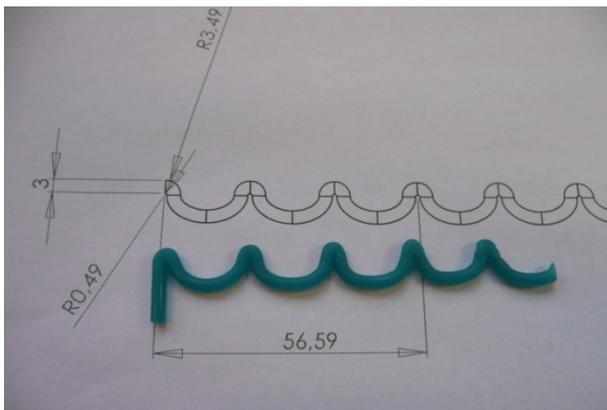


Abb. 15: a. Prototyp VI im evakuierten Zustand. Die Verbindungsstellen zwischen Trokar und Dreiwegehahn wurden mit Teflonband® abgedichtet. Der mit **(1)** markierte Bereich wurde mit einer zweiten Schicht Dubliersilikon überzogen. **b. Prototyp IV im gefüllten Zustand.** **(1) siehe a.** **(2)** Zuleitung zur Dichtungsmanschette.

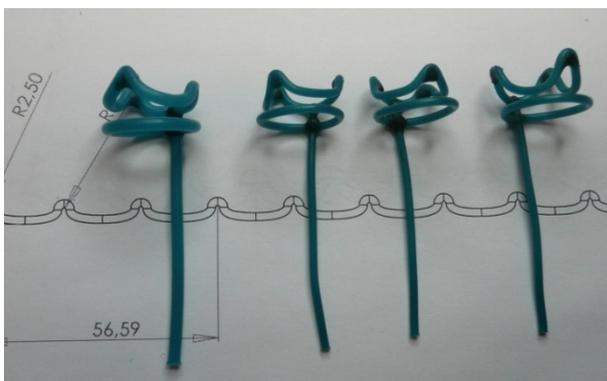
Herstellungsmethode 2: Manschetten hergestellt im Tauchverfahren auf Wachsformen

Diese Herstellungsmethode erlaubte es, filigrane Prototypen bauen zu können. Als neuer Werkstoff wurde Wachsdraht (pluradent®) eingesetzt. Dieser stand mit einem Durchmesser von 2,0 mm bis 6,0 mm in 0,5 mm Schritten zur Verfügung. Es wurden zunächst Einzelteile aus Wachsdraht geformt, welche anschließend mit einem erhitzten Draht zur kompletten Tauchform verschweißt wurden. Das Tauchverfahren im ProContour®-Bad unterschied sich von dem Verfahren der vorherigen Prototypen: Nach der ersten Benetzung wurde der Prototyp mit der Zuleitung nach unten zum Trocknen befestigt. Nach der zweiten Benetzung wurde der Prototyp mit der Zuleitung nach oben fixiert getrocknet. Es war insbesondere auf eine gleichmäßige Bedeckung der Form mit Dubliersilikon zu achten. Nach einer Aushärtungsphase von ca. 45 min wurde die Dichtungsmanschette im Wasserbad bei ca. 80°C erhitzt, wodurch der Wachs kern sich verflüssigen und herauspressen ließ.

Flussdiagramm 2: Herstellung Wachsformen - Herstellungsmethode 2

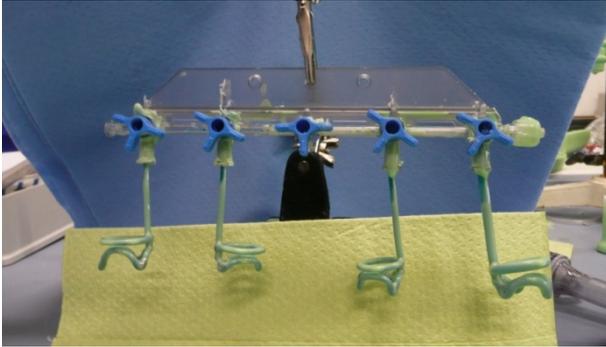


Die Form wurde nach einem Schnittmuster aus Wachsdraht gebogen.

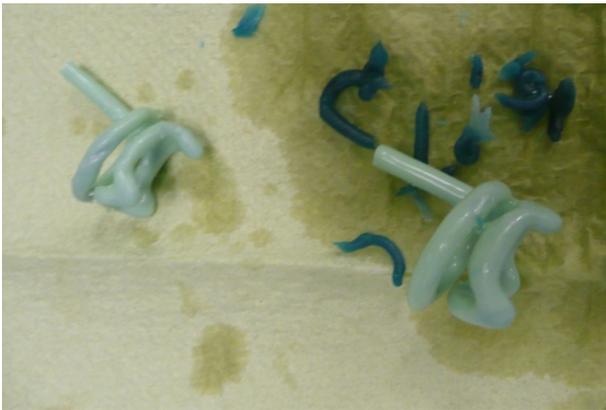


Die Einzelteile wurden mit einem erhitzten Metalldraht verschweißt und zur endgültigen Tauchform komplettiert.





Getauchte Wachsformen während der Trocknungsphase



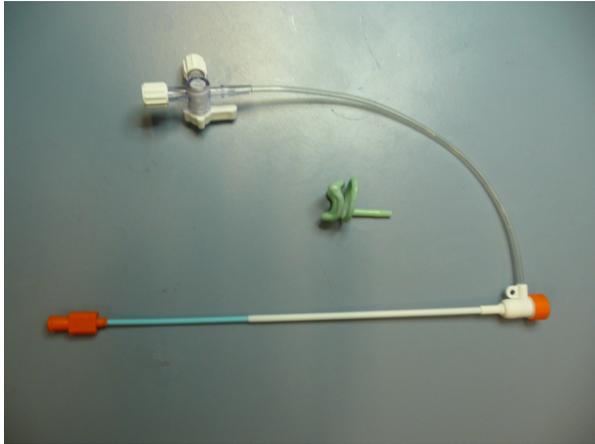
Entfernen des Wachskerns durch Erhitzen im Wasserbad bei ca. 80°C, dann mehrfaches Spülen mit kaltem Wasser. Teilweise musste der Vorgang mehrfach wiederholt werden.



Gereinigte Dichtungsmanschetten vor der Weiterverarbeitung.

Da ein relativ hoher Ausschuss während der Produktion und der Versuche unvermeidlich war, wurden bis zu vier Dichtungsmanschetten in einem Zyklus gleichzeitig hergestellt.

Flussdiagramm 3: Zusammenbau der Prototypen mit Dichtungsmanschetten aus Herstellungsmethode 2



Prelude[®] Sheath Introducer der Firma MeritMedical[®] Systems Inc. und fertiger ProContour[®] Dichtungsmanschette. Es wurde lediglich die seitliche Zuleitung mit 3-Wege-Hahn verwendet.

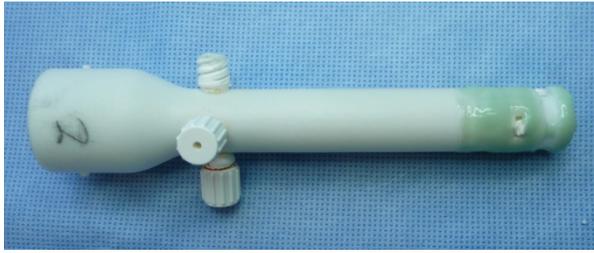


Die seitliche Zuleitung der Katheterschleuse mit 3-Wege-Hahn wurde an der Dichtungsmanschette mit ca. 5 Windungen 2-0 Mersilene[®] befestigt. Diese wurden mit Sekundenkleber fixiert.



Fertiggestellte Dichtungsmanschetten mit Zuleitung in verschiedenen Ausführungen.





Trokar mit 3 Kanälen nach CAD-Modell mit Rapid Prototyping erstellt. Das distale Ende ist mit ProContour[®] Dubliersilikon vorbereitet.



Zunächst wurde die Trokarspitze mit Schleifpapier aufgeraut, zusätzlich wurden mit einem 1 mm Bohrer ca. 40 Haftlöcher von 1 mm Tiefe gebohrt. Danach wurde eine Lage ProContour[®] Silikon mit ca. 1 mm Dicke aufgetragen.



Die vorbereitete Abdichtung mit Zuleitung wurde am Trokar mit einer neuen Schicht ProContour[®] befestigt. Die Art der Befestigung war nötig, weil das Silikon nicht mit Klebstoff zu befestigen war.

2.3.3. Prototyp VII

Träger des Prototyps war ein Trokar aus der Serie: Premium Disposable System® (Applied Medical; Ø 16 mm im distalen Bereich). An der Spitze des Trokars wurden drei kreisbogenförmige Kerben, im 120° Winkel versetzt, eingefräst (Radius: 5 mm; Tiefe 10 mm). Die Dichtungsmanschette wurde nach Herstellungsmethode 2 hergestellt (siehe Flussdiagramm 2). Die Zuleitung war außerhalb des Lumens. Der Zusammenbau von Dichtungsmanschette und Trokar erfolgte nach der in Flussdiagramm 3 beschriebenen Methode. Die Dichtungsmanschette hatte einen Eigendurchmesser von 3 mm. Die Höhe der Aussparung der Dichtungsmanschette für die Valvulae semilunaris betrug 14 mm. Der Prototyp ist in Abb. 16 dargestellt.

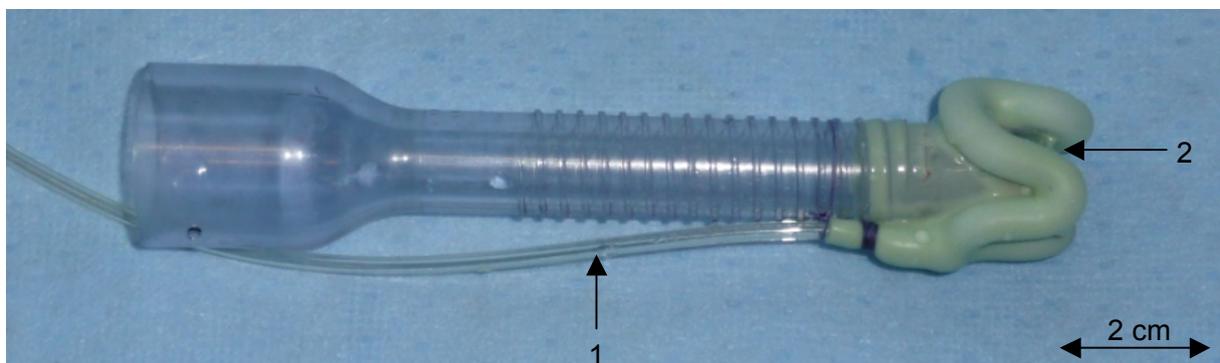


Abb. 16: Prototyp VII im inflatierten Zustand. (1) Zuleitung zur Dichtungsmanschette. (2) Aussparung für die Valvulae semilunares.

2.3.4. Prototyp VIII

Trokar und Aufbau entsprachen dem des Prototypen VII. Lediglich die Aussparung für die Valvulae semilunaris wurde auf 7 mm reduziert. Der Trokar wurde dadurch 7 mm kürzer. Der Prototyp ist in Abb. 17 dargestellt.

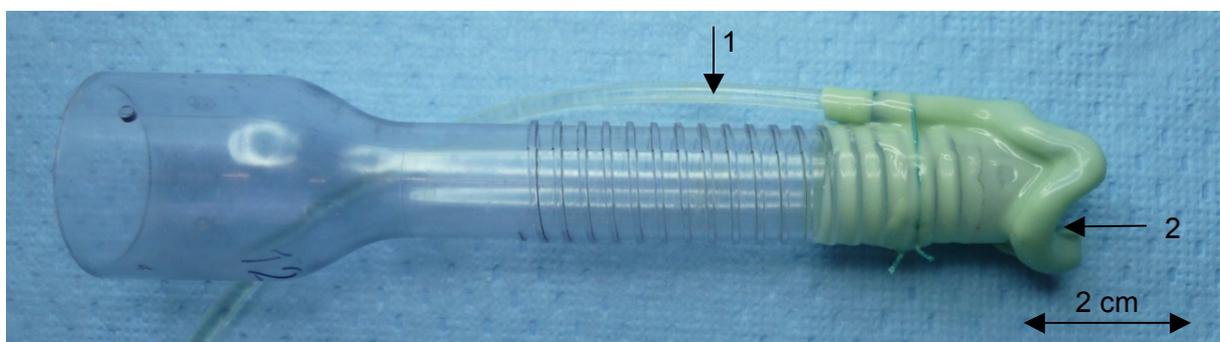


Abb. 17: Prototyp VIII im mäßig inflatierten Zustand. (1) Zuleitung zur Dichtungsmanschette. (2) Aussparung für die Valvulae semilunares.

2.3.5. Prototyp IX

Träger dieses Modells war ein doppellumiger Trokar vom selben Typ des Prototyps V (Separator Access System[®], Applied Medical, Außendurchmesser 16 mm; Innendurchmesser 13 mm; Länge 140 mm). Die Spitze des Trokars wurde wiederum mit drei Aussparungen für die Valvulae semilunares versehen (Tiefe der Aussparung: 7 mm). Die Dichtungsmanschette bestand aus einem vorderen Abschnitt, welcher vergleichbar mit der des Prototypen VIII war. Zusätzlich verfügte dieser Prototyp über einen zweiten Dichtungsring, der sich 2 mm unterhalb der ersten geschwungenen Dichtungsmanschette befand. Die Zuleitung (s. Abb.18 (1)) war mit beiden Manschettenringen verbunden. In dem 2 mm breiten Spalt zwischen den Dichtungsringen konnte über das Zwischenlumen des Trokars ein Unterdruck angelegt werden. Das Rückschlagventil der seitlichen Zuleitung des Trokars wurde für die Saugung aufgebohrt. Der Prototyp ist in Abb. 18 dargestellt.

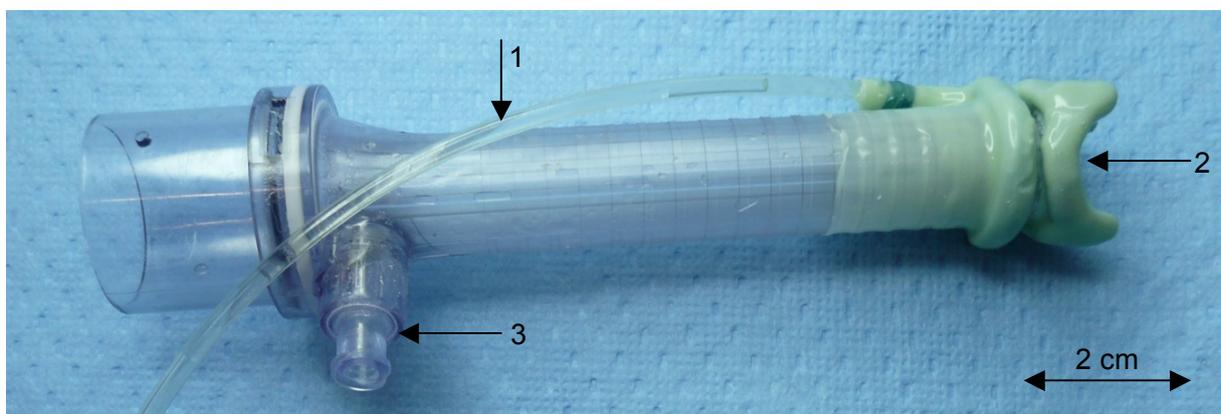


Abb. 18: Prototyp IX im mäßig inflatierten Zustand. **(1)** Zuleitung zur Dichtungsmanschette. **(2)** Aussparung für die Valvulae semilunares. **(3)** Das Ventil wurde für die Saugfunktion aufgebohrt.

2.3.6. Prototyp X

Der Trägertrokar der Abdichtung war identisch mit dem des Prototyp VII und VIII. Es wurden keine Aussparungen ausgefräst. Als Dichtungsmanschette wurde eine einfache ringförmige Dichtungsmanschette (Wachsdrahtdurchmesser 2 mm) angebracht. Zur Befestigung der Dichtungsmanschette siehe Flussdiagramm 3. Der Prototyp ist in Abb. 19 dargestellt.

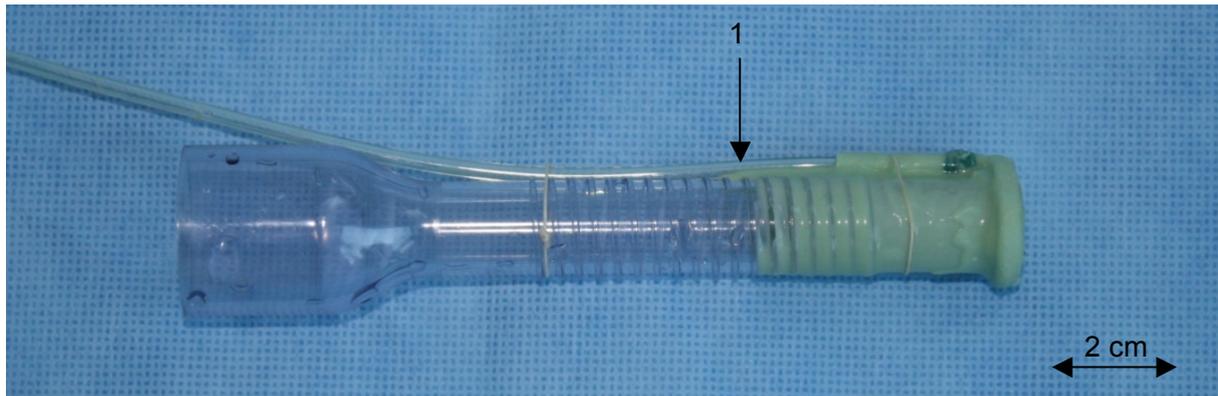


Abb. 19: Prototyp X im evakuierten Zustand. (1) Zuleitung zur Dichtungsmanschette.

2.3.7. Prototyp XI

Der verwendete Trokar entsprach der des Prototypen V und IX (Außendurchmesser Spitze 16 mm; Innendurchmesser Spitze 13 mm; Länge 140 mm). Die Dichtungsmanschette bestand aus zwei einfachen Ringen (Wachsdrahtdurchmesser 2 mm). Es war vergleichbar zu Prototyp IX möglich, einen Unterdruck im Zwischenraum der beiden Dichtungsmanschettenringe über das Zwischenlumen des Trokars anzulegen.

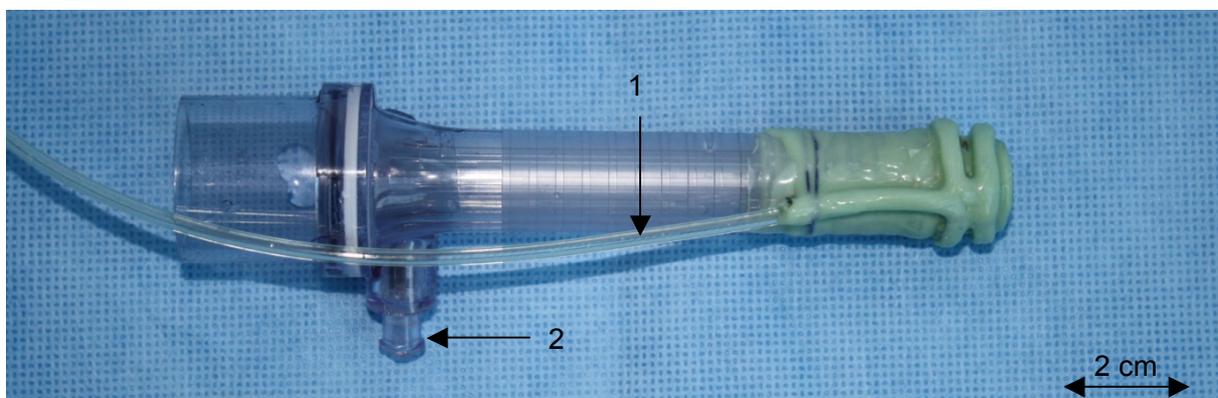


Abb. 20: Prototyp XI im evakuierten Zustand. (1) Zuleitung zur Dichtungsmanschette. (2) Das Ventil wurde für die Saugfunktion aufgebohrt.

2.3.8. Prototyp XII

Dieser Prototyp (s. Abb. 21) wurde in zwei Versionen hergestellt. In der ersten Version wurde der Trokar des Prototyp VI verwendet (Außendurchmesser 17 mm; Innendurchmesser 13 mm; Länge 140 mm). Dieser wurde am distalen Ende modifiziert, um eine bessere Haftung für die mit Dubliersilikon befestigte Dichtungsmanschette zu ermöglichen. In der zweiten Version wurde ein verbesserter Trokar, welcher mit Rapid Prototyping geformt war, eingesetzt. Dieser verfügte über nur einen Saugkanal in der Trokarwand, welcher verbreitert war. Neu hinzugekommen waren eine Rinne für die Zuleitung der Dichtungsmanschette, sowie Hafringe im distalen Bereich zur Befestigung der Dichtungsmanschette. Der Trokar wurde auf 165 mm verlängert (s. Abb. 21 a). Die Manschette wurde nach Herstellungsmethode 2 produziert und mit der bewährten Methode am Trokar befestigt (s. Flussdiagramm 3). Die Zuleitung wurde mit Sekundenkleber in der Rinne des Trokars eingeklebt und am proximalen Ende des Trokars mit einem Kabelbinder fixiert. Als Dichtungsmanschette kamen Doppelringe zum Einsatz, deren Innendurchmesser (entspricht Wachsdrahtdurchmesser) 3 mm betragen. Diese Dicke wurde in Vorversuchen variiert. In Versuchsreihe II wurden ausschließlich 3 mm Dichtungsmanschetten eingesetzt (s. 2.5.5.).

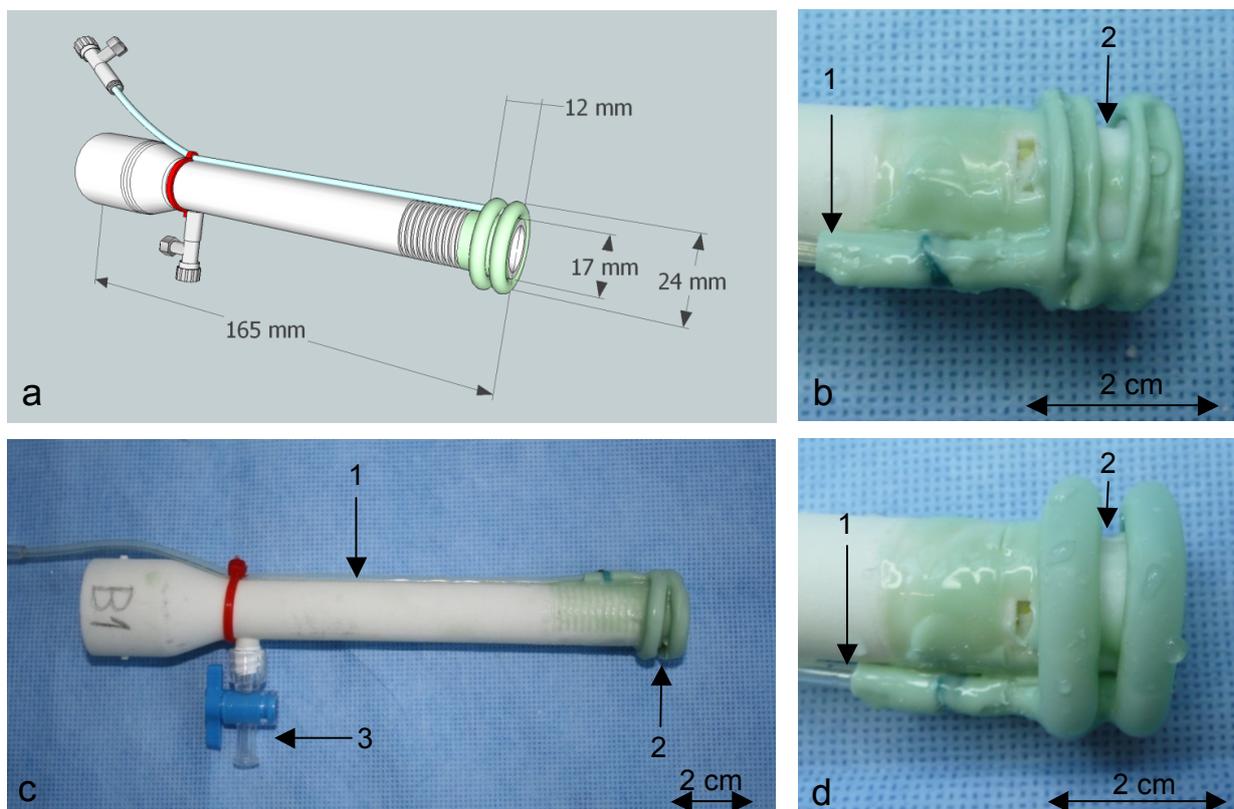


Abb. 21: Prototyp XII. a. CAD-Modell des Prototyps XII. b. Dichtungsmanschette des Prototyps im evakuierten Zustand. (1) Zuleitung zur Dichtungsmanschette. (2) Mündung des Saugkanals c. Fertiggestellter Prototyp XII. (1) Zuleitung zur Dichtungsmanschette. (2) Mündung des Saugkanals. (3) Hahn zur Steuerung der Saugung. d. Dichtungsmanschette des Prototyps im inflatierten Zustand. (1) Zuleitung zur Dichtungsmanschette. (2) Mündung des Saugkanals.

2.4. Vorversuche

2.4.1. Versuch mit Prototyp I am humanen Herzen

Dieser Versuch diente der Überprüfung des Konzeptes am humanen formalinfixierten Herzen (s. Abb. 22). Die anatomischen Größenverhältnisse im Vergleich zum Prototyp standen im Vordergrund. Hierfür wurde der linke und der rechte Ventrikel eröffnet und die Vorderwand zur Seite geklappt. Nun waren der linke Ventrikel und die Aortenklappe von subvalvulär einsehbar. Der linke Ausflusstrakt wurde unter Sicht bis in die Aorta ascendens eröffnet. Der Prototyp konnte bis an die Klappenebene vorgeschoben und entfaltet werden. Der Ausflusstrakt wurde mit einer scharfen Tuchklammer wieder verschlossen. Es folgte eine visuelle Inspektion der Lage und Dimensionierung des Prototyps.

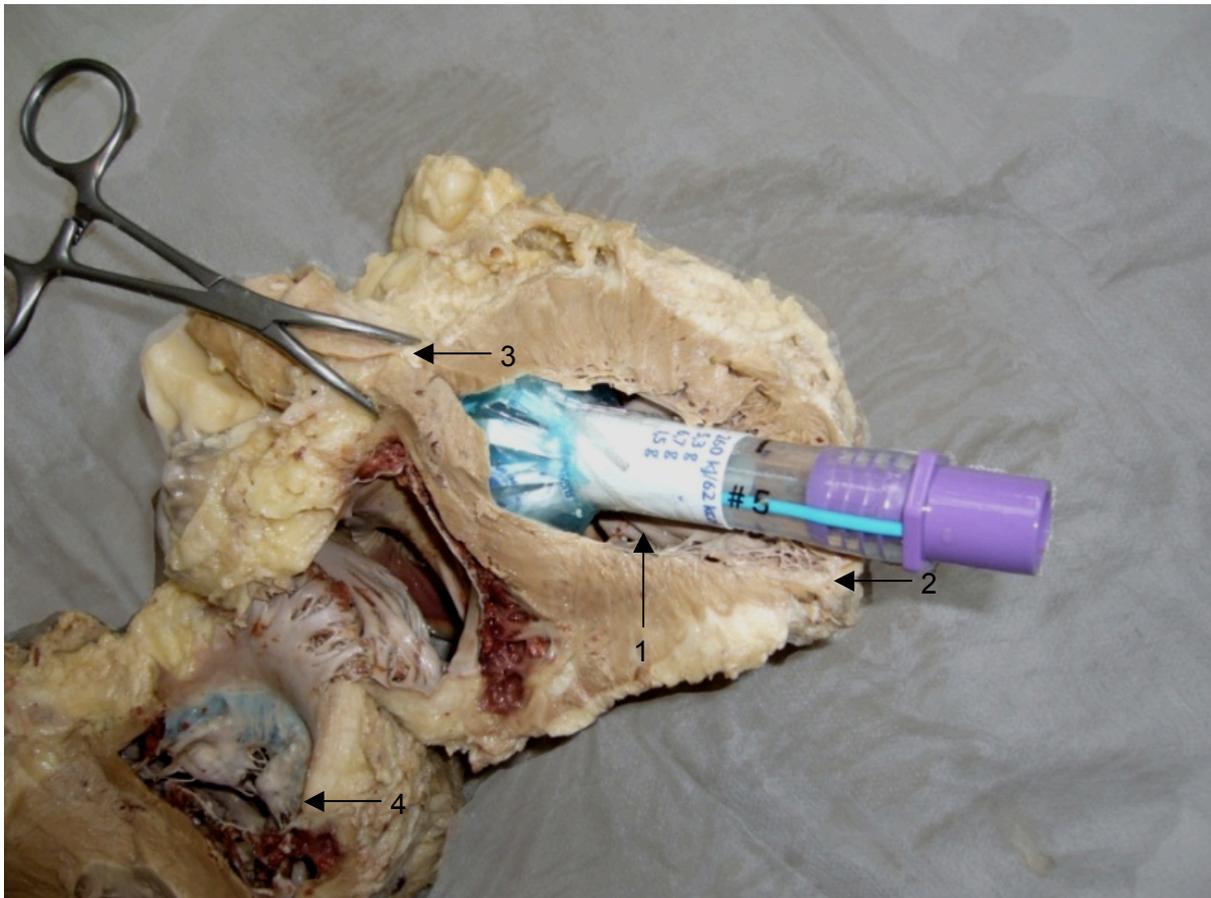


Abb. 22: Prototyp I platziert in einem formalinfixierten humanen Herzen. (1) linker Ventrikel. (2) Apex cordis. (3) Aortenklappenebene. (4) rechter Ventrikel.

2.4.2. Abdichtversuche mit Stents am Herzmodell 3

Bei diesem Versuch sollte das Prinzip einer Abdichtung mit einem Stent untersucht werden (s. Abb. 23). Die Versuche wurden an dem Herzmodell mit Dichtigkeitsprüfung, Herzmodell 3, durchgeführt (s. 2.1.3). Es wurden drei unterschiedliche Stents getestet: In einem ersten Versuch wurde ein Nitinolstent (\varnothing 22 – 28 mm) mit ein Open-Cell-Stent (\varnothing 29 mm) verglichen. In einem zweiten Versuch wurde Prototyp IV im Modell mit Dichtigkeitsprüfung getestet. Der Versuch sollte unter optimalen Bedingungen, d.h. Platzierung des Stents direkt subvalvulär unter Sicht, durchgeführt werden. Als Dichtungsüberzug für die beiden ersten Stents kamen Latexmaterialien aus Untersuchungshandschuhen und Latexfolie zum Einsatz. Darüber hinaus wurde selbstklebender Dichtungsschaumstoff getestet. Beim Prototyp IV wurde der Dichtungsüberzug aus PF-Handschuhen hergestellt.

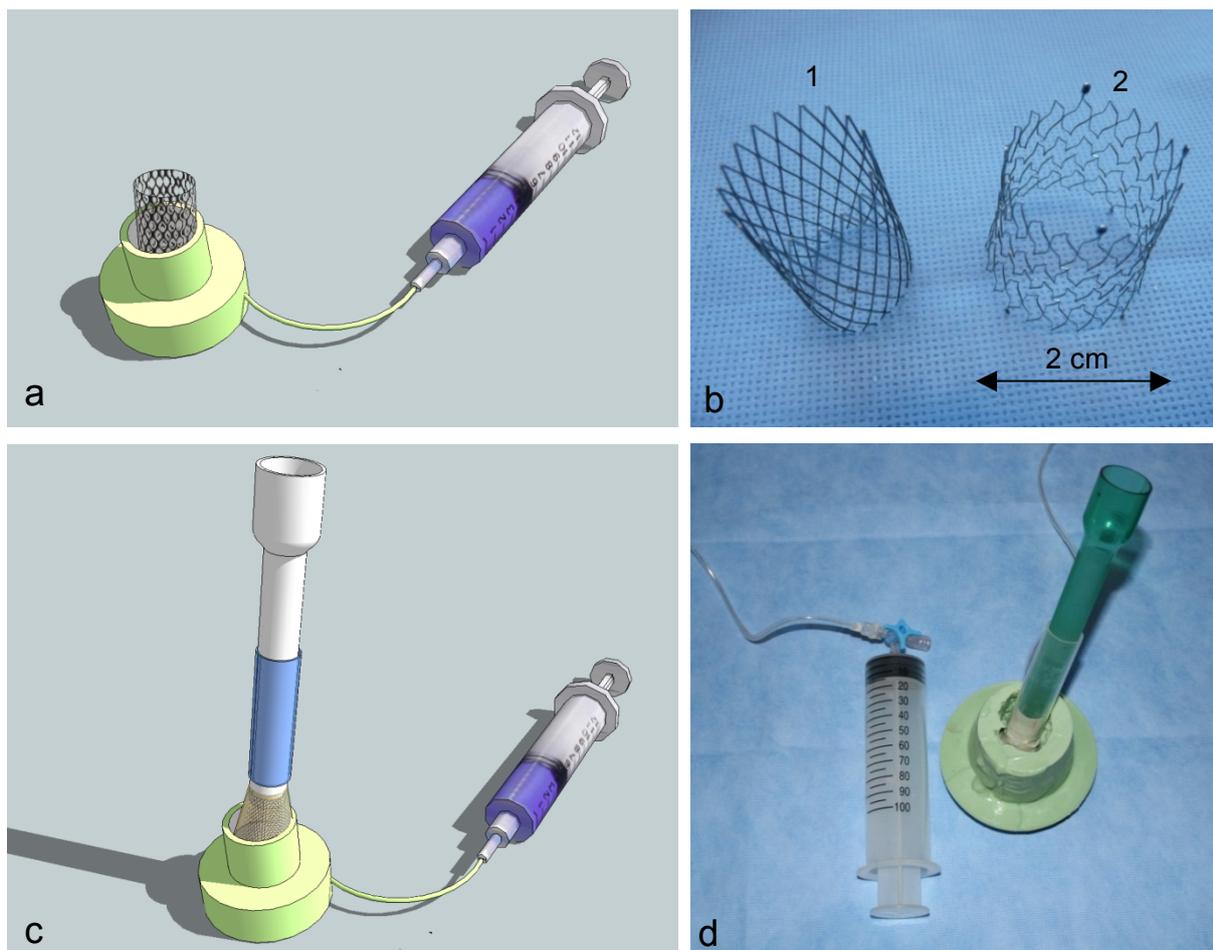


Abb. 23: a, b. Stentversuch am Herzmodell 1. a. Stent eingeführt in das Herzmodell mit Dichtigkeitsprüfung (CAD-Modell). b. Stents, die im Versuch verwendet wurden. (1) Nitinolstent (2) Open-Cell Stent. c, d. Abdichtungsversuch mit Prototyp VI am Herzmodell 1. c. CAD-Modell des Versuchsaufbaus. d. Versuchsaufbau. Prototyp VI wurde direkt subvalvulär platziert.

2.4.3. Abdichtversuch mit Prototyp V am Herzmodell 3

Bei diesem Versuch wurde das Abdichtungskonzept mit einer Dichtungsmanschette aus ProContour[®] am Herzmodell 3 (s. 2.1.3) untersucht. Der Prototyp V (s. 2.3.1) wurde unter Sicht in das Modell eingeführt und exakt subvalvulär platziert. Im nächsten Schritt wurde die Dichtungsmanschette des Prototyps mit Wasser gefüllt. Im Anschluss wurde über die Zuleitung des Herzmodells Wasser in die simulierte Resektionskammer eingegeben. Es folgte eine visuelle Kontrolle auf Leckagen (s. Abb. 24).

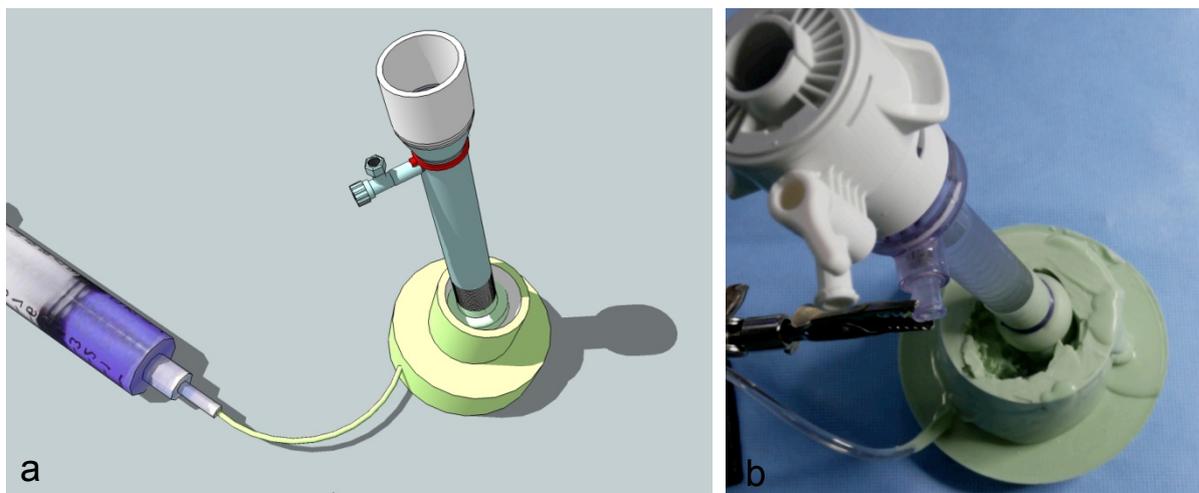


Abb. 24: Prototyp V bei Testung im Herzmodell 3. a. CAD-Modell des Versuchsaufbaus. b. Prototyp V im Herzmodell 3.

2.5. In vitro Versuche

Um das Prinzip der Dichtungsmanschetten und Vor- und Nachteile der einzelnen Komponenten genauer zu verstehen, wurde ein in vitro Modell am porcinen Herzen entwickelt. Dieses lief nach einem standardisierten Schema ab, welches im Folgenden dargelegt wurde. Es wurde Zeitbedarf und Handhabung bei der Einführung und der Positionierung beobachtet und dokumentiert, im Vordergrund standen jedoch die Abdichteigenschaften der einzelnen Prototypen. Diese wurden anhand von Messwerten und durch endoskopische Kontrolle beurteilt. Die bei der Auswertung der Versuche gewonnenen Ergebnisse wurden beim Bau der nächsten Prototypen eingesetzt.

2.5.1. Versuchsaufbau

Die Schweineherzen wurden von einem Schlachter bezogen. Der Versuchsaufbau sollte eine in vivo Transkatheter-Resektion möglichst originalgetreu simulieren, wobei nur der Abdichtvorgang untersucht werden sollte. Der Resektionsvorgang selbst sollte nicht durchgeführt werden. In der Vorbereitungsphase wurde das porcine Herz von Geweberesten freipräpariert. Anschließend wurde die Aorta ascendens ca. 50 mm supra-avalvulär abgesetzt. Das Gesamtgewicht des Herzens wurde mit einer Waage erfasst. Ein Silikonschlauch (\varnothing 18 mm) wurde als Zulauf mit einer fortlaufenden Naht an der Mündung der Vena pulmonalis dextra superior am linken Atrium angeschlossen. Es folgte der Verschluss der Venae pulmonales sinistrae und dextra inferior mit fortlaufender Prolene[®] 4-0 Naht.

Der Versuch wurde in einer Acrylglaswanne (360 x 510 x 150 mm) mit einem höhenverstellbaren Metallgitter aufgebaut. Die Wanne diente als OP-Tisch und war zugleich Wasserreservoir und Auffangbehälter. Die Zu- und Ableitung der Wanne wurde an eine Rollerpumpe einer Herzlungenmaschine angeschlossen. Es konnte ein Kreislauf mit variablem Durchfluss eingestellt werden (s. Abb. 25a).

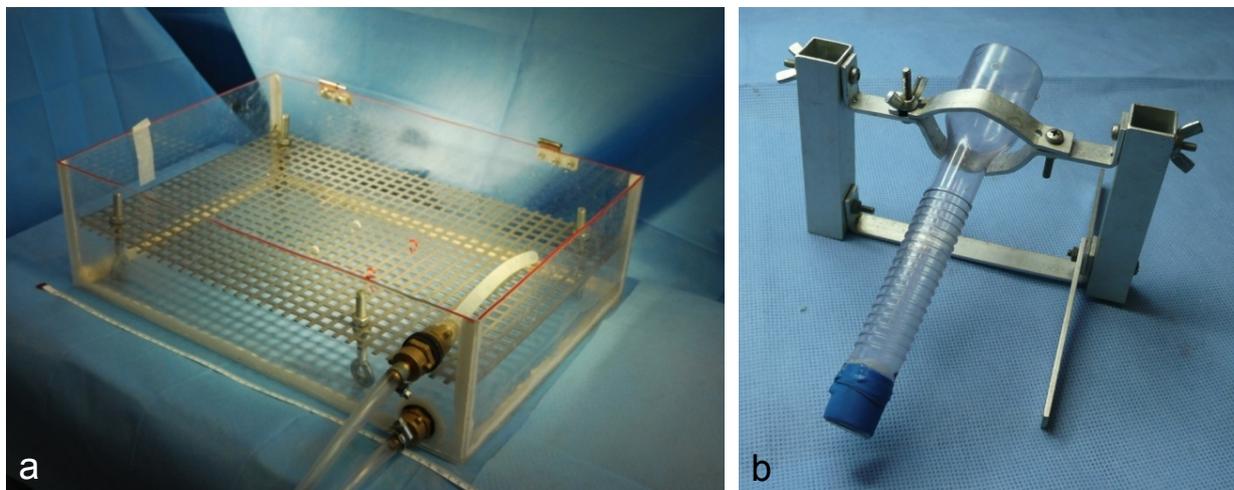


Abb. 25: a. Acrylglaswanne wurde als OP-Tisch, Wasserreservoir und Auffangbecken verwendet. b. Trokarhalterung mit exemplarischem Trokar

Das Herz wurde in anatomischer Lage auf dem Metallgitter fixiert. Die Trokarhalterung wurde nahe der Herzspitze auf dem Metallgitter fixiert (s. Abb. 25b). Für die Druckmessungen wurde ein computerisiertes, hämodynamisches Aufnahmesystem vom Typ Mac-Lab[®] (GE Medical Systems Information Technologies GmbH, Software Version 6.0) eingesetzt. Mit diesem ließen sich der Druck im linken Ventrikel, sowie der Druck in der Dichtungsmanschette bestimmen und grafisch darstellen. Es wurde ein Inlay für den Trokar verwendet, das für die Resektion der Aortenklappe entwickelt worden war. In diesem Fall diente es lediglich als Optikführung und für die Spülung der Resektionskammer (s. Abb. 26). Das Inlay (Ø 12,8 mm) besaß fünf Arbeitskanäle: Zu- und Ableitung für die Spülung mit jeweils 3 mm Durchmesser. Zwei Arbeitskanäle für eine Greifzange zum Fixieren der Aortenklappentaschen und einen Kanal für eine Laserfaser zur Resektion. Zentral war ein Kanal für die Optik mit 0,8 mm Durchmesser vorhanden. Zusätzlich ließ sich seitlich ein Tubus vom Typ MLT[®] (Mallinckrodt Medical, Ø 4 mm) einfädeln. Dieser diente als supravulväre Abdichtung in der Aorta ascendens. Eine transvalvuläre Blutleitung könnte über das Lumen des Tubus während der Resektionsphase erfolgen.

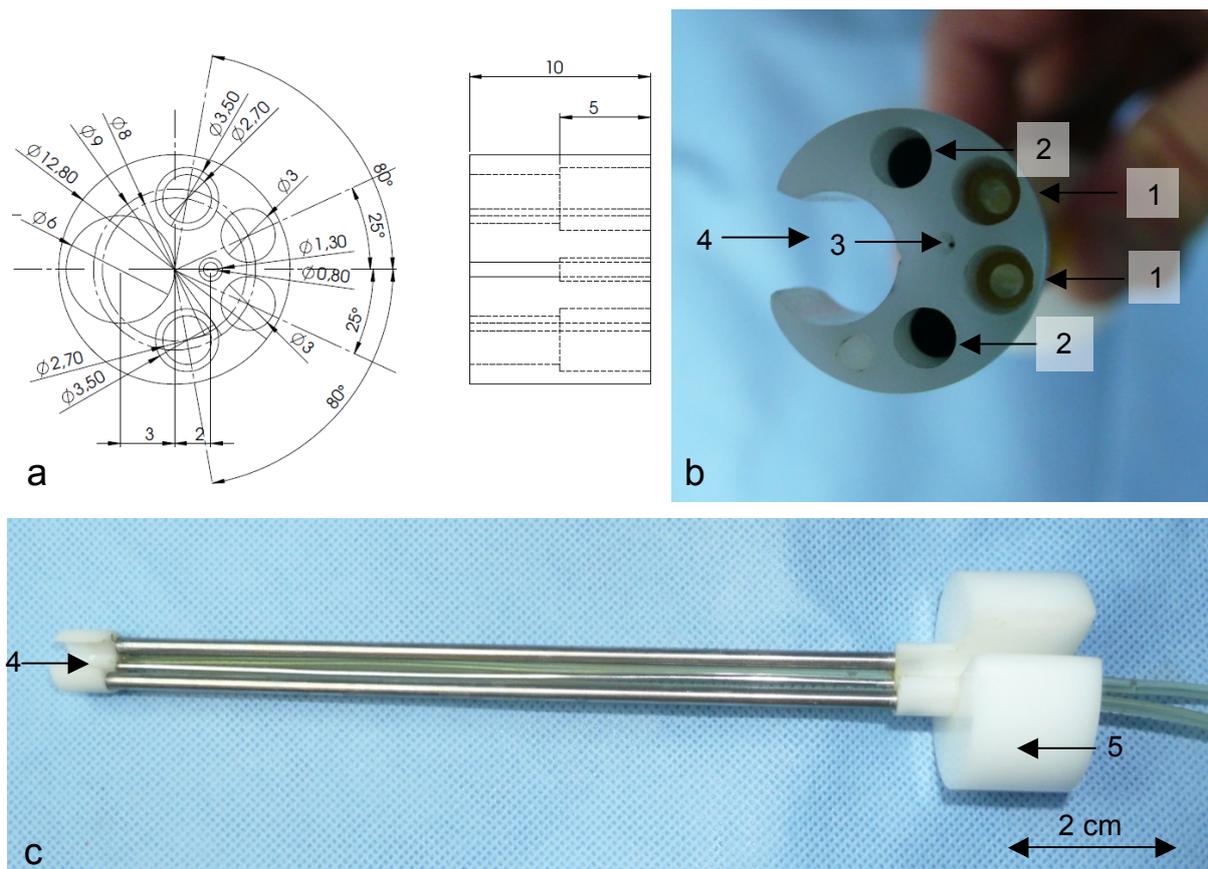


Abb. 26: Inlay für die in vitro Versuche. a. Planzeichnung des Inlay Kopfes mit Maßangaben. b. Inlaykopf in der Aufsicht. (1) Zu- und Ableitung für die Spülung. (2) Arbeitskanäle für eine Greifzange zum fixieren der Aortenklappentaschen und für die Laserfaser. (3) Kanal für die Optik. (4) Führungsspalt für einen Tubus zur supravulvären Abdichtung c. Inlay in der Seitenansicht: (4) Inlaykopf, (5) Handstück des Inlays.

Für die Visualisierung wurden in den Versuchen zwei unabhängige endoskopische Einheiten eingesetzt. Eine flexible Optik (\varnothing 0,7 mm; Streppel) konnte in den Optikkanal des Inlays eingeführt werden. Mit ihr war der Einblick in die Resektionskammer möglich. Auf diese Weise konnte überprüft werden, ob alle drei Valvulae semilunaris frei zugänglich oder zum Teil von der Dichtungsmanschette eingeklemmt waren. Die Visualisierung des linken Ventrikels und der Dichtungsmanschette erfolgte mit einer starren Optik (\varnothing 6 mm, Karl Storz® Endoskope). Es wurden jeweils eine Lichtquelle vom Typ Olympus CLV-S40 und eine Kamera mit Digital Signal Processing Unit (Olympus OTV-SC) verwendet. Die Darstellung erfolgte auf einem Notebook mit USB-Video Interface mit Aufnahmefunktion (Dell®) und einem LCD-Monitor (Samsung®). Abbildung 27 veranschaulicht den Versuchsaufbau.

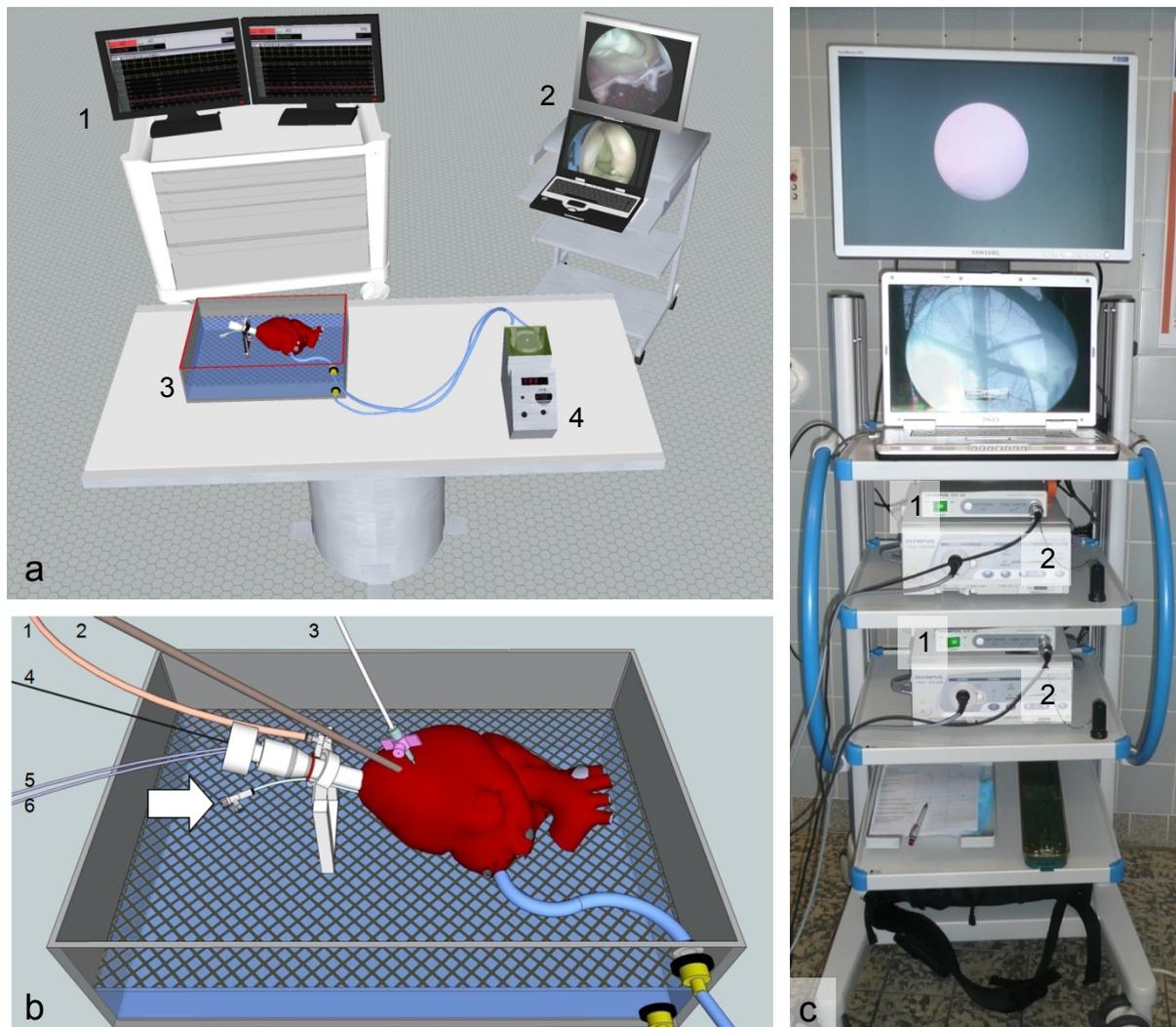


Abb. 27: Versuchsaufbau des in vitro Labors. a. (1) Mac-Lab® Druckmessstation. (2) Endoskopieturn mit LCD-Bildschirm und Laptop. (3) Acrylglaswanne mit Schweineherz und eingeführtem Prototyp. (4) Rollerpumpe einer Herzlungenmaschine. **b.** Acrylglaswanne mit porcinem Herz. (1) Absaugerschlauch, (2) starre Optik zur Visualisierung des linken Ventrikels, (3) Messsonde des Mac-Lab® zur Druckmessung im linken Ventrikel, (4) flexible Optik zur Visualisierung der Resektionskammer, (5) und (6) Spülung der Resektionskammer (Pfeil) Zuleitung zur Dichtungsmanschette. **c.** Endoskopieturn mit je zwei Bildprozessoren (1) und Lichtquellen (2).

Der bei den Prototypen mit Absaugung (Prototyp IX, XI und XII) benötigte Unterdruck wurde durch eine Gasstrahlpumpe erzeugt. Der Unterdruck ließ sich bei Dichtigkeit bis ca. 590 mmHg aufbauen. Zur Spülung der Resektionskammer wurde eine 100 ml Spritze eingesetzt. Um Leckagen aus dem Ventrikel in die Resektionskammer besser identifizieren zu können, wurde das Wasser im Kreislauf (Acrylglaswanne → Rollerpumpe → linker Ventrikel → Leckagen → Acrylglaswanne) mit Betaisodona® Lösung (Mundipharma® GmbH) eingefärbt.

2.5.2. Durchführung

Der Zugang erfolgte über den Apex cordis. Es wurden zunächst zwei versetzte Tabaksbeutelnähte vorgelegt. Nun erfolgte eine Stichinzision mit einem Separator®-Obturator mit Schutzfunktion (Applied Medical®). Anschließend wurde der Prototyp inklusive Inlay und Tubus als Einheit über den Apex eingeführt. Es wurde jeweils die Zeitdauer für die Einführung in den Ventrikel und die korrekte subvalvuläre Positionierung dokumentiert. Anschließend wurden die Tabaksbeutelnähte gestrafft. Im nächsten Schritt wurde der supra- und subvalvuläre Tubusballon inflatiert. Darauf folgend wurde die Dichtungsmanschette der subvalvulären Abdichtung gefüllt. Die Füllmenge der Dichtungsmanschette wurde notiert. Im nächsten Schritt wurde die flexible 0,7 mm Optik mit angeschlossener Lichtquelle in den Optikkanal des Inlays eingeführt und die Resektionskammer mit der 100 ml Spritze gespült (s. Abb. 28).

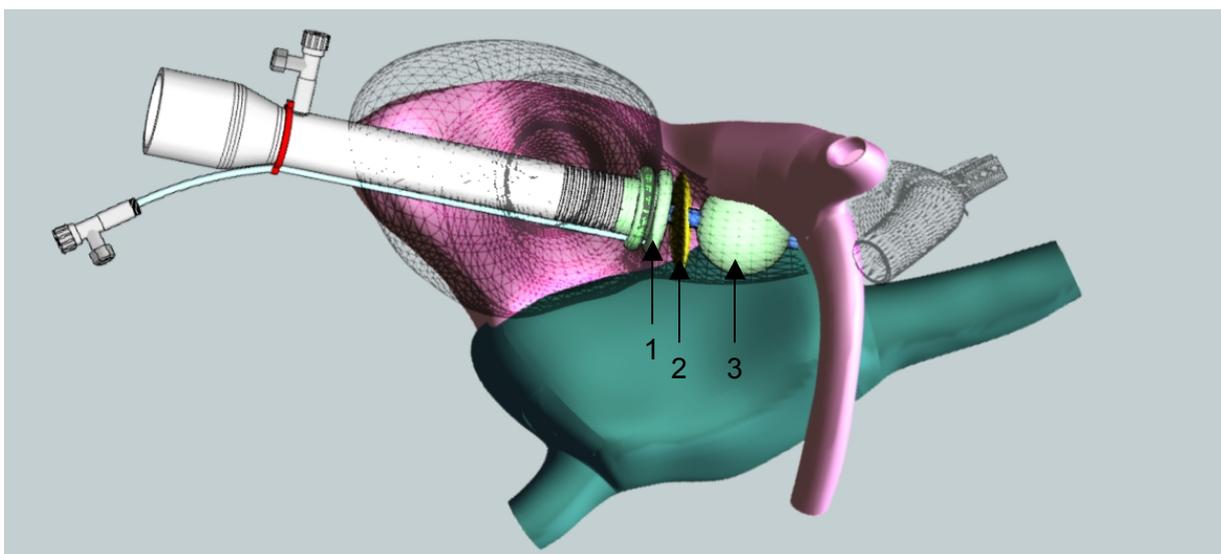


Abb. 28: Schematische Darstellung der **Positionierung des Prototyps XII** im linken Ventrikel (Gitternetzdarstellung) und Ausflusstrakt. **(1)** subvalvuläre Dichtungsmanschette, **(2)** Aortenklappe, **(3)** Ballon des Tracheal-Tubus.

Mit einem Venenverweilkatheter vom Typ Viggo® wurde ein Zugang transmyokardial in den linken Ventrikel gelegt. Hier konnte mit Hilfe des Mac-Labs® Systems der intraventrikuläre Druck gemessen werden. Die 6 mm Optik wurde nach einer Stichinzision mit einem Skalpell durch die laterale Wand in den linken Ventrikel eingeführt. Eine Abdichtung durch eine Tabaksbeutelnaht war nicht erforderlich, da das Myokard aufgrund der Gewebespannung ausreichend abdichtete. Nun ließ sich die Position der Abdichtung über beide Optiken darstellen. Die Resektionskammer wurde gespült. Bei Undichtigkeit wurden beide Abdichtungen abgelassen und das gesamte System neu positioniert. Das weitere Vorgehen entsprach dem oben beschriebenen Vorgang. Bei Dichtigkeit wurden Druck im Ventrikel und Durchfluss der Absaugung (bei Prototypen mit Saugung, s. Prototypen IX, XI und XII) dokumentiert. Anschließend wurde durch die Erhöhung der Umdrehungszahl der Rollerpumpe der Druck im Ventrikel gleichmäßig erhöht. Der Druckanstieg im linken Ventrikel wurde am Mac-Lab® Monitor kontrolliert und notiert. Bei weiterem Druckanstieg kam es im Verlauf zu Leckagen in die Resektionskammer, welche durch Eindringen der Betaisodona® Lösung mittels der 0,7 mm Optik sichtbar wurden (s. Abb. 29). Der Druck, bei welchem keine Leckagen auftraten, wurde als maximaler Dichtungsdruck definiert. Der Durchfluss der Saugung wurde gemessen und dokumentiert.

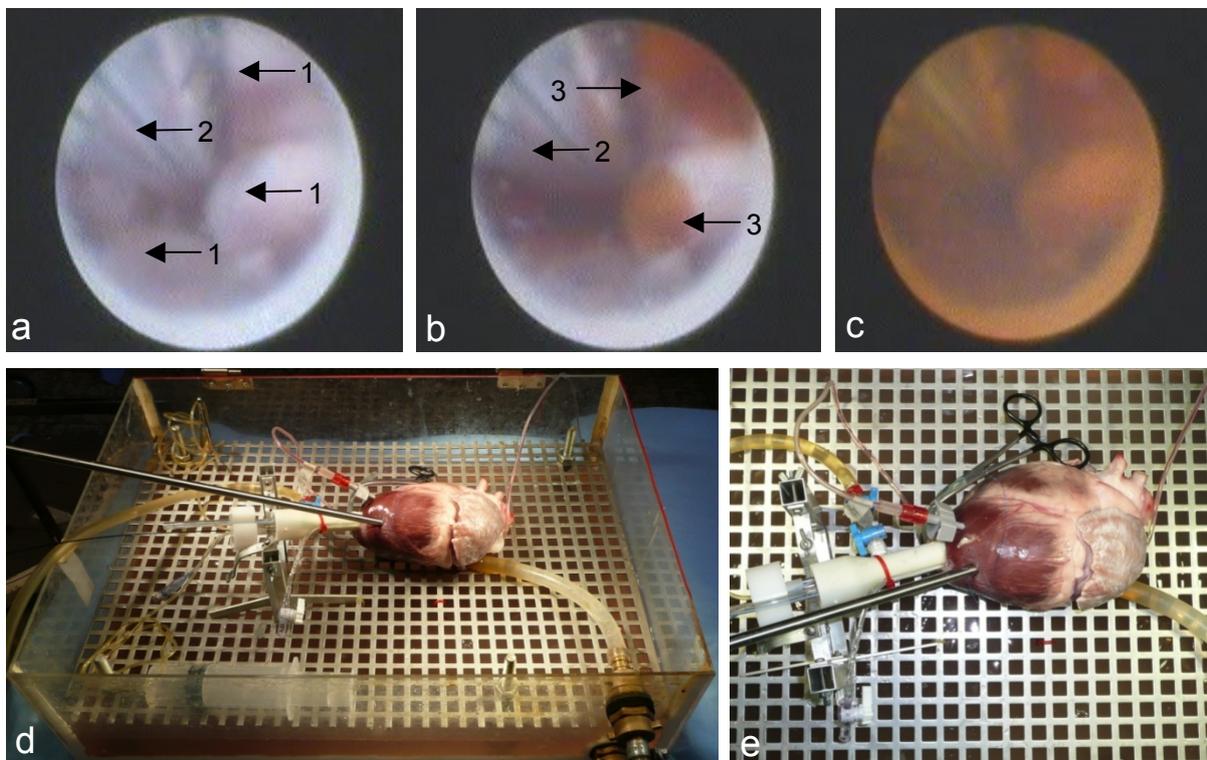


Abb. 29: a-c. Visualisierung der Resektionskammer (flexible Optik). Von a bis c wird der Druck im linken Ventrikel sukzessive gesteigert. a. Klare Resektionskammer, (1) Taschenklappen, (2) Trachealtubus. b. maximaler Dichtungsdruck, erste Schlieren (3) der eindringenden Betaisodona-Lösung. c. trübe Resektionskammer. d. Versuchsaufbau in der Acrylglaswanne. e. Detailansicht des porcinen Herzens im Versuch. (Beschriftung der einzelnen Komponenten s. Abb. 27b)

2.5.3. Versuch am Schweineherz mit Prototyp VI

Prototyp VI war der erste Prototyp, der am porcinen Herzen getestet wurde (s. Abb. 30). Es sollte gezeigt werden, dass eine ausreichende Dichtigkeit mit dem Prinzip der direkt subvalvulär positionierten Dichtungsmanschette erreichbar war. Der Zugang erfolgte über den Apex cordis (Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung s. 2.5.1 bzw. 2.5.2). Es wurde die Zeit für die Einführung und die Positionierung gemessen.

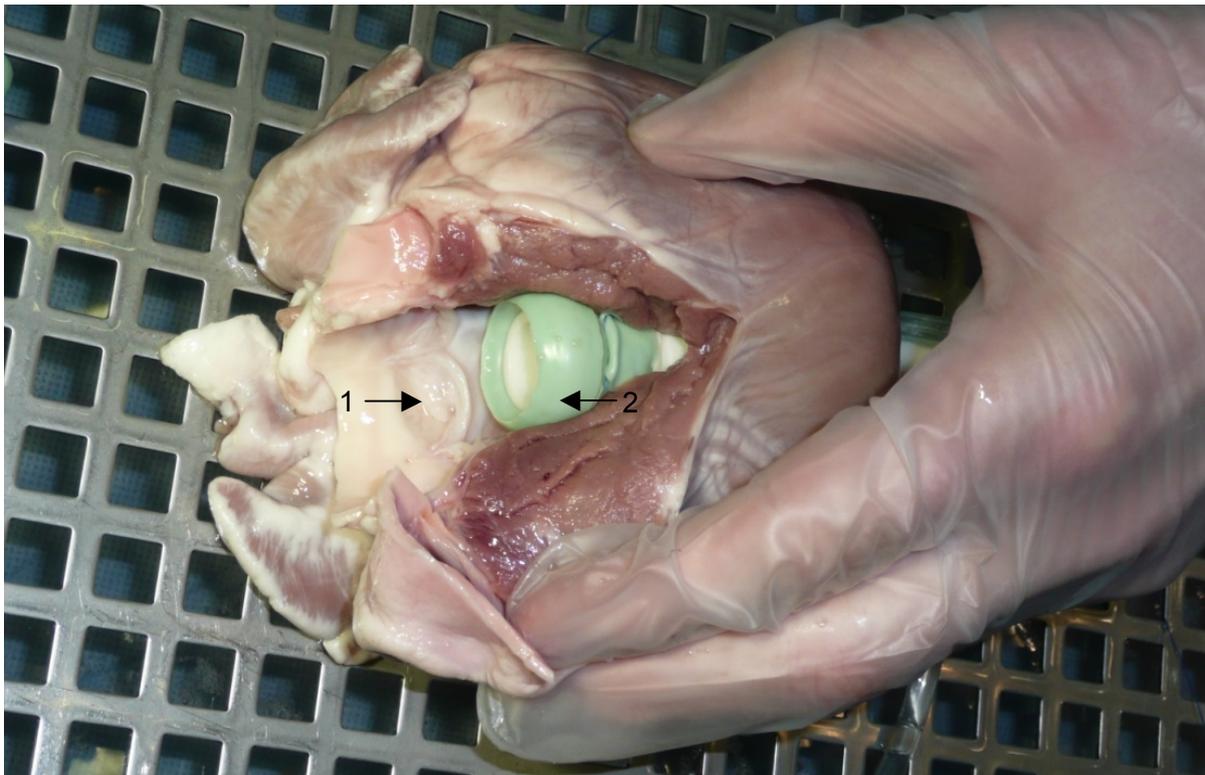


Abb. 30: Prototyp VI im porcinen Herzen. Nach dem in vitro Versuch wurde der linke Ausflusstrakt zur besseren Darstellung eröffnet. (1) Valvula semilunaris der Aortenklappe, (2) Dichtungsmanschette des Prototyps VI.

2.5.4. Versuchsreihe I (unterschiedlichen Dichtungsmanschetten)

In dieser Versuchsreihe wurden verschiedene Dichtungsmanschetten miteinander verglichen. Es sollte ermittelt werden, welche Form sich am besten für eine subvalvuläre Abdichtung eignete. Es wurden sechs Prototypen an zwei porcinen Herzen getestet. Jeweils zwei Prototypen konnten zu drei Untergruppen zusammengefasst werden. Verwendet wurden die Prototypen VI, VIII, IX, X und XI. Prototyp VI wurde in zwei ähnlichen Varianten eingesetzt, welche sich herstellungsbedingt im Durchmesser der Dichtungsmanschette leicht unterschieden. Versuchsaufbau und Durchführung wurden in 2.5.1 bzw. 2.5.2 dargelegt. Es wurden jeweils alle Prototypen in jedem Herzen platziert und ein Abdichtversuch durchgeführt (s. Abb. 31).



Abb. 31: Prototypen der Versuchsreihe I. Von links nach rechts: Prototyp VI, Prototyp VI (zweites Exemplar), Prototyp X, Prototyp XI, Prototyp VIII und Prototyp IX.

2.5.5. Versuchsreihe II (Prototyp XII)

Der mit den Ergebnissen der Versuchsreihe I weiterentwickelte Prototyp XII wurde in der Versuchsreihe II getestet (s. Abb. 32). Der Versuch wurde in der oben dargelegten Weise an zehn porcinen Herzen durchgeführt. Es sollte die Qualität der Abdichtung mit diesem Prototyp ermittelt werden. Von besonderem Interesse war der Einfluss der anatomischen Variabilität der Herzen auf die Abdichteigenschaften. Das Gewicht des Herzen wurde vor jedem Versuch bestimmt. Nach erfolgtem Abdichtversuch wurde der linke Ventrikel und Ausflusstrakt mit ProContour[®] Dubliersilikon abgebildet. Dieser Abguss wurde nach dem Aushärten aus dem Herzen geborgen. Die Größenverhältnisse wurden vermessen. Die Ergebnisse wurden mit den erreichten Abdichtdrücken korreliert. Es wurden die Quer- und Längsdurchmesser der subvalvulären Ebene, sowie der Abstand zwischen Aortenklappe und anteriorem Mitralsegel dokumentiert (s. 3.3.5). Des Weiteren wurden der Winkel zwischen Apex und Ausflusstrakt und dessen Schenkellängen bestimmt.

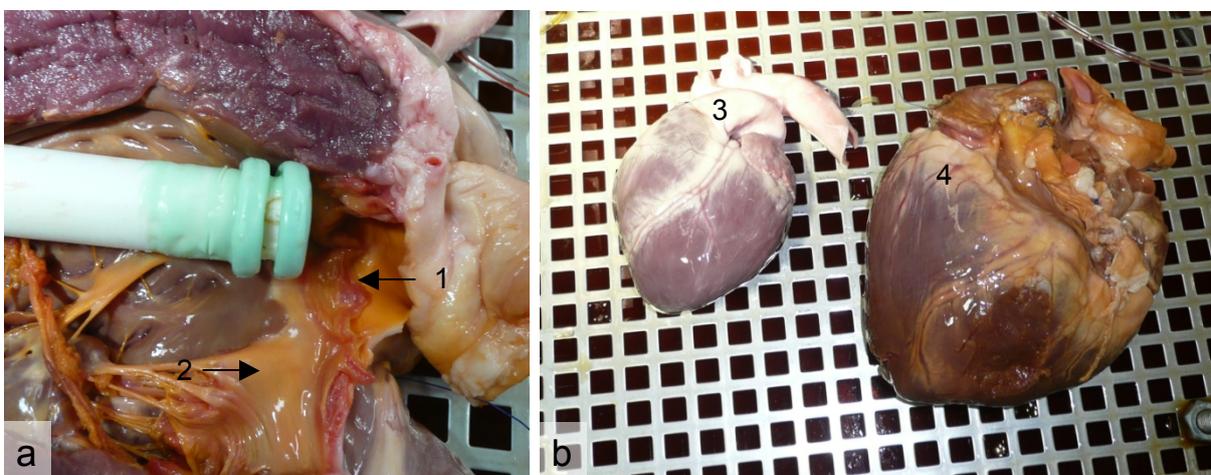


Abb. 32: a. Prototyp XII in einem eröffneten porcinen linken Ventrikel, Rotfärbung durch Betaisodona[®] (1) Aortenklappe, (2) Mitralklappe. **b.** Vergleich zweier porciner Herzen aus Versuchsreihe II. (3) 340g (4) 530g.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Herzmodelle

3.1.1. Herzmodell 1

Ziel des Modells war eine möglichst getreue Nachbildung des linken Ventrikels. Es zeigte sich nach der Herstellung dieses Modells, dass die Abbildungsqualität des Fugensilikons nicht ausreichend war, um die inneren Strukturen des Ventrikels exakt nachzubilden. Ein Abdichtversuch konnte an diesem Modell daher nicht erfolgen. Die äußere Struktur des Ventrikels und der Winkel (\sphericalangle ABC) zwischen Apex und Ausflusstrakt waren jedoch ausreichend nachgebildet worden (s. Abb. 33). Es zeigte sich, dass dieser Winkel bei Einsatz eines geraden Resektionsgerätes (Trokar) ein Hindernis beim Zugang zur Aortenklappe darstellen könnte. Das Modell ermöglichte die ersten Prototypen im geschlossenen Zustand einzuführen und innerhalb des Modells zu entfalten, wobei das transparente Silikon eine Lagekontrolle zuließ. Auf diese Weise konnte das Entfalten der Prototypen getestet werden. Es war möglich, die Größe von Prototyp und Herz vergleichend zu bewerten. Um Erkenntnisse der genauen Strukturen der subvalvulären Ebene zu erhalten, war die Abbildungsqualität des Materials jedoch nicht ausreichend.

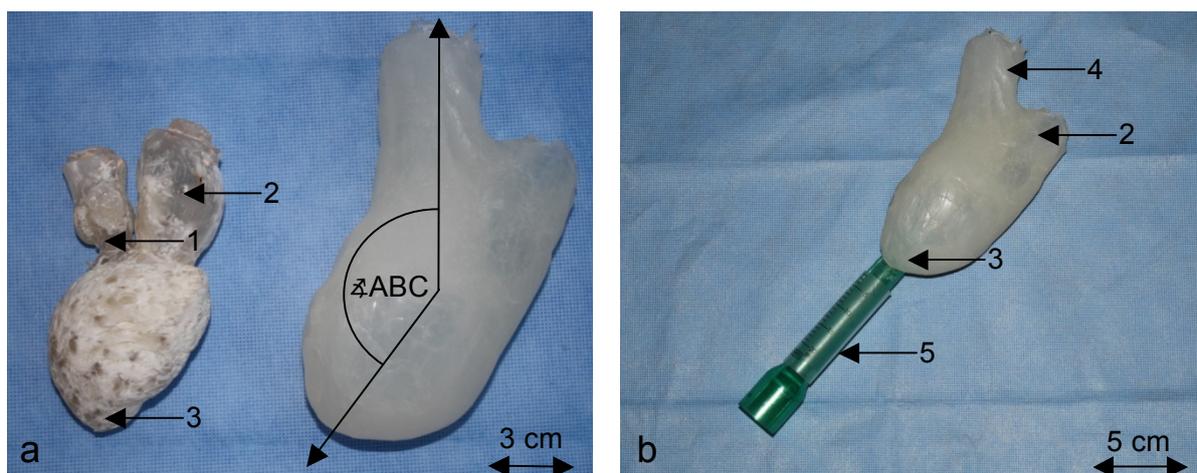


Abb. 33: Ergebnisse des Herzmodells 1. a. linke Seite: Acrylkern des humanen Herzens, rechte Seite Silikonabdruck des Acrylkerns. Der Winkel ABC, zwischen Apex und dem linken Ausflusstrakt wurde markiert b. Prototyp IV wurde in Herzmodell 1 eingeführt. **Legende:** (1) Aortenklappe, (2) linkes Atrium, (3) Apex cordis, (4) Aorta ascendens, (5) Prototyp IV.

3.1.2. Herzmodell 2

Ziel des Modells war eine, im Vergleich zum Herzmodell 1, genauere, möglichst getreue Nachbildung des linken Ventrikels und Ausflusstraktes, wobei die Darstellung der inneren Anatomie im Vordergrund stand. Die anatomische Variabilität des linken Ausflusstraktes wurde an den sechs abgebildeten porcinen Herzen untersucht. Es standen vor allem der Abstand der Aortenklappe zum Ansatz des anterioren Mitralsegels und der subvalvuläre Durchmesser im Vordergrund (siehe Tab. 1), da eine subvalvuläre Abdichtung in diesen Bereich positioniert werden musste. Dieses Modell wurde genutzt, um die Lage der produzierten Prototypen im porcinen Herz vor den in vivo Versuchen zu prüfen (s. Abb. 34).

Die ermittelten Werte sind in Tab. 1 dargestellt.

Tab. 1: Anatomische Werte der porcinen Herzen - Herzmodell 2

Herzmodell 2	1	2	3	4	5	6	MW	Standardabweichung
Abstand*	15	14	9	11	12	8	11,5	2,7
Durchmesser 1*	22	18	17	21	18	25	20,2	3,1
Durchmesser 2*	18	14	13	17	14	19	15,8	2,5

* alle Werte in mm; Abstand: Unterrand der Taschenklappe bis zum Ansatz des anterioren Mitralsegels siehe Abb. 34a (2); Durchmesser 1 siehe Abb. 34b. rotmarkierte Linie; Durchmesser 2 siehe Abb. 34b. grünmarkierte Linie

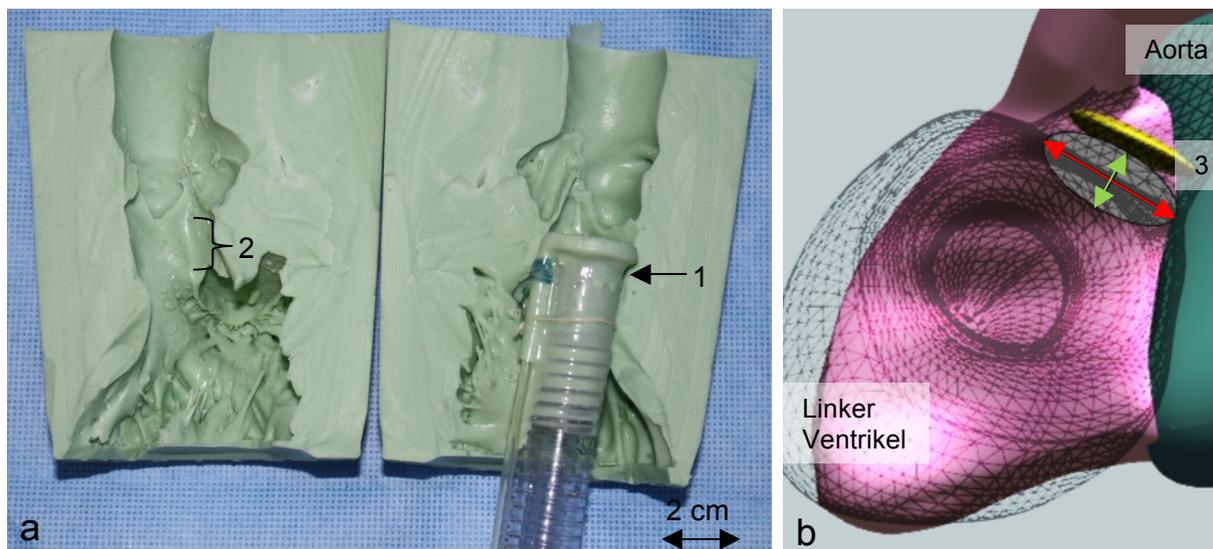


Abb. 34: a. Prototyp X wird im Herzmodell 2 getestet. Es ist zu erkennen, dass die Dichtungsmanschette vollständig in dem Bereich zwischen der Aortenklappe und dem (1) Ansatz des anterioren Mitralsegels zu liegen kommt. (2) Abstand Taschenklappe zu anteriorem Mitralsegel. **b. Bestimmung der Durchmesser der subvalvulären Ebene** (Schemazeichnung). Maximaler Durchmesser: Rotmarkierte Linie; Minimaler Durchmesser: Grünmarkierte Linie. Gelbes Oval: Aortenklappe(3).

3.1.3. Herzmodell 3

Die Ergebnisse die mit Hilfe dieses Modells erzielt wurden, werden bei dem jeweiligen Prototyp dargelegt (s. 3.2.4 bzw. 3.3.1). Die Ergebnisse der Stentimplantation (s. 2.4.2) sind unter 3.2.5 beschrieben.

3.2. Ergebnisse der Prototypen ohne inflatable Abdichtung

3.2.1. Prototyp I

Prototyp I wurde mit dem Ziel konstruiert, ein reales Modell eines Abdichtschirmchens zu erhalten. Die Konstruktion wurde möglichst simpel gehalten. Im Versuch am humanen Herzen (s. 2.4.1.) zeigte sich, dass das Abdichtschirmchen unterhalb der Aortenklappe positioniert werden konnte und die Größe des Prototyps passend gewählt war. Der Abstand des distalen Katheterendes zum Abdichtschirm war jedoch zu groß. Es war nicht möglich den Abdichtschirm oberhalb des anterioren Mitralklappensegels zu positionieren.

3.2.2. Prototyp II

Dieser Prototyp wurde entworfen, um das Prinzip des Abdichtschirmchens besser zu verstehen. Das Modell war mit einem Durchmesser von 60 mm im ausgedehnten Zustand nicht maßstabsgetreu. Der Abdichtschirm, der das distale Katheterende überragte, ermöglichte eine direkt-subvalvuläre Abdichtung. Um eine Dichtung mit diesem Prinzip zu erreichen, war eine hohe radiäre Kraft auf die Wand des linken Ausflusstraktes notwendig. Es zeigte sich nach dem Bau dieses Modells, dass eine derart filigrane Struktur unter den vorherrschenden Laborbedingungen nicht in der benötigten Stabilität herzustellen war.

3.2.3. Prototyp III

Die Aortenstentendoprothese hatte eine hohe Eigenstabilität. Es zeigte sich, dass die radiäre Kraft, welche die Stentprothese entwickelte, für eine Abdichtung nicht ausreichend war. Diese Spannkraft wurde durch den Überzug der Stentprothese mit PF-Handschuhmaterial weiter herabgesetzt. Als weiteres Problem wurde die geringe Anzahl von fünf Streben der Stentendoprothese identifiziert. Die Streben waren die Punkte der Kraftübertragung auf die Wand des linken Ausflusstraktes. Leckagen traten vermehrt zwischen diesen Punkten auf.

3.2.4. Prototyp IV

Bei Prototyp IV war durch den Einsatz eines Nitinolstents die Radiärkraft auf die Außenwand erhöht. Der Stent übertrug diese Kraft auf 18 Punkte (s. Abb.11). Im Vergleich dazu verfügte die Stentprothese des Prototyps III nur über fünf Streben. Im Abdichtversuch am Herzmodell 3 (s. 2.4.2, Abb. 23) zeigte der Prototyp eine schlechte Abdichtqualität. Der Stent konnte sich nicht vollständig in das ovale Lumen der subvalvulären Ebene einpassen. Es waren Leckagen um den Stent mit unbewaffnetem Auge erkennbar, durch welche Wasser im Abdichtversuch fast ungehindert austreten konnte. Eine funktionierende Abdichtung konnte nicht erreicht werden.

3.2.5. Abdichtversuche mit Stents am Herzmodell 3

Als Dichtmaterial wurde Gummi, Kautschukfolie und Latex, sowie Dichtungsschaumstoff getestet, welches zwischen Stent und Aortenwand eingefügt wurde. Unter Einsatz des Nitinolstents war keine Abdichtung möglich. Es zeigten sich große Leckagen (s. Abb. 35a). Das in die Druckkammer eingegebene Wasser konnte ungehindert die Stentdichtung umgehen. Bei dem Einsatz des Open-Cell-Stents war die Anpassung des Stents an den ovalen subvalvulären Ausflusstrakt besser ausgeprägt (s. Abb. 35b). Es zeigte sich aber ebenfalls eine insuffiziente Abdichtungsqualität. Leckagen waren mit bloßem Auge zwar nicht zu erkennen, dennoch konnte das in die Druckkammer eingegebene Wasser sprudelnd an der Stentdichtung vorbeifließen. Dies war vor allem im Bereich des anterioren Mitralsegels zu beobachten. Es zeigte sich ein geringer Vorteil bei der Abdichtung mit dem Open-Cell Stent. Dieser war aufgrund der geringen Eigenstabilität schwieriger zu positionieren als der Nitinolstent.

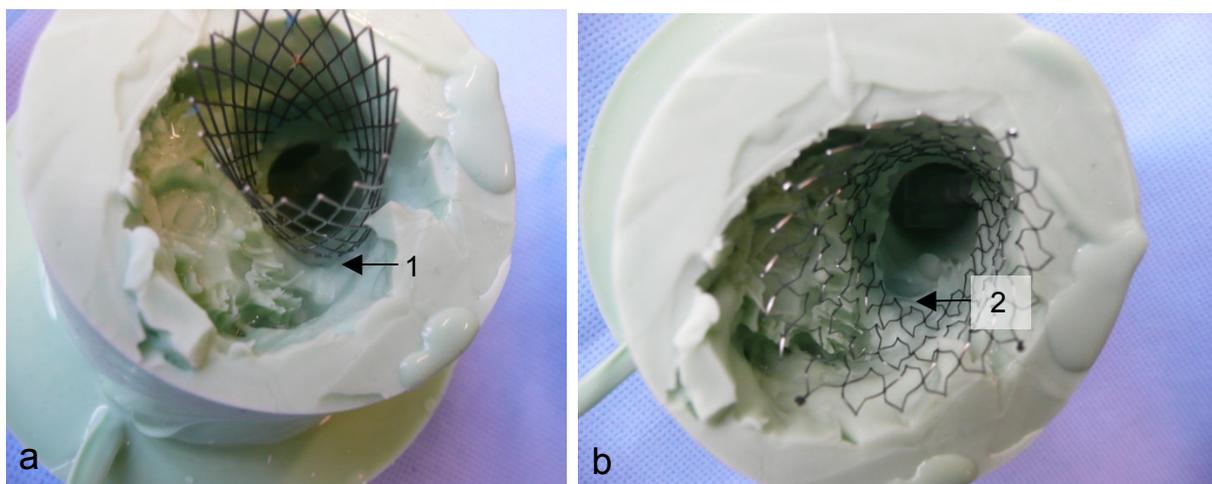


Abb. 35: a. Nitinolstent im Herzmodell 3 platziert. Die Dichtmaterialien sind wegen der besseren Visualisierung entfernt. Es sind Leckagen peripher des Stents zu erkennen (1). **b. Open-Cell-Stent im Herzmodell 3 platziert.** Es sind keine Leckagen peripher des Stents zu erkennen. Der Übergang im Bereich der Mitralklappe wird im Vergleich besser ausgekleidet (2).

3.3. Ergebnisse der Prototypen mit inflatable Manschettendichtung

3.3.1. Prototyp V

Prototyp V zeigte nach dem Einführen in das Herzmodell 3 und dem Befüllen der Dichtungsmanschette eine gute Abdichtqualität (s. Abb. 36). Es waren keine Leckagen erkennbar. Ein Austreten von Wasser aus der Druckkammer war nicht zu beobachten. Das erzielte Ergebnis ließ sich mehrfach wiederholen. Über eine Dauer von 10 min trat keine messbare Menge an Flüssigkeit aus der Resektionskammer aus. Es zeigte sich, dass der zweite Manschettenring (s. Abb. 36b) keinen Kontakt zur Wand des linken Ausflusstraktes herstellen und daher nicht zur Abdichtung beitragen konnte.

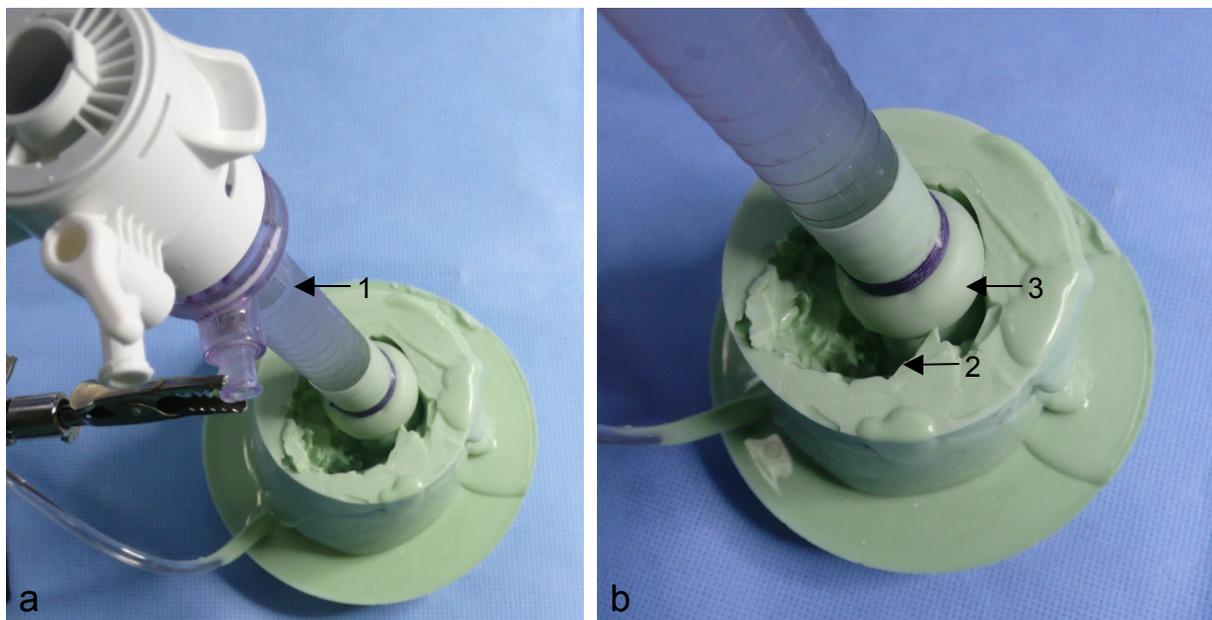


Abb. 36: a. Prototyp V im Versuch an Herzmodell 3, Dichtungsmanschette ist inflatiert. a. Nach dem Befüllen der Druckkammer konnten keine Leckagen identifiziert werden. **(1)** Spiegel der Wassersäule aus der Druckkammer. **b.** Optimale subvalvuläre Platzierung der Dichtungsmanschette. **(2)** Keine erkennbaren Leckagen. **(3)** Der zweite Manschettenring hat keinen Kontakt zur Ventrikelwand.

3.3.2. Prototyp VI

Prototyp VI wurde als erster Prototyp im in vitro Versuchsaufbau getestet. Der Prototyp wurde über die Herzspitze eingeführt und subvalvulär platziert (s. 2.5.1, 2.5.2). Die Dichtungsmanschette wurde mit 7,5 ml Wasser gefüllt. Die Abdichtqualität wurde durch den Druckanstieg im Ventrikel und durch den Abfall des Durchflusses durch die Aorta ermittelt. Es zeigte sich eine gute Abdichtqualität. In der anschließenden endoskopischen Kontrolle der Position der Dichtungsmanschette war zu erkennen, dass die Valvulae semilunares der Aortenklappe zu ca. 50% von der Dichtungsmanschette eingeklemmt waren. In der subvalvulären Optik zeigte sich zeitgleich, dass die Dichtungsmanschette zum Teil aus dem linken Ausflusstrakt hervortrat (s. Abb. 37). Durch mehrfaches Repositionieren ließ sich diese Situation nicht wesentlich verbessern. Eine Resektion wäre nicht möglich gewesen, da die Dichtungsmanschette insgesamt zu breit war.

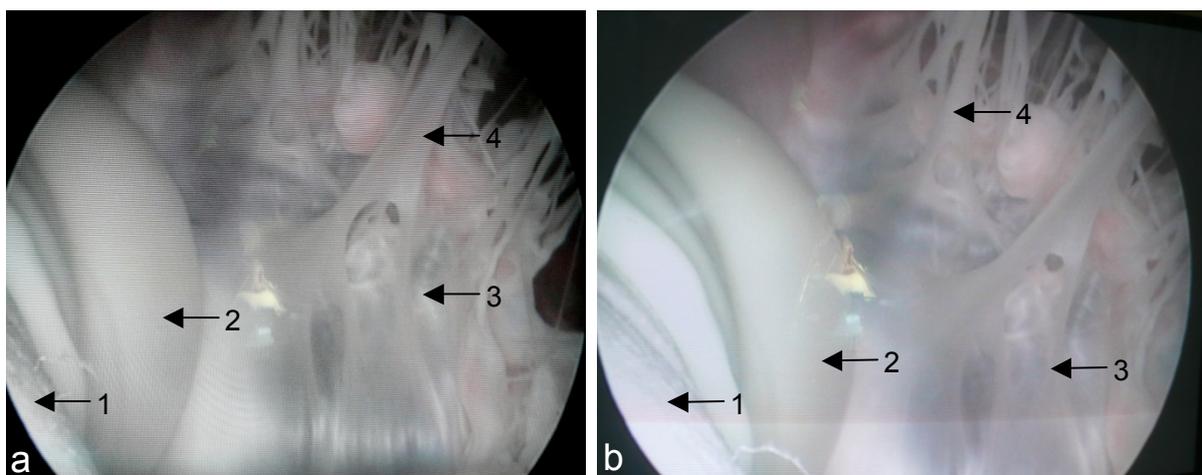


Abb. 37: Prototyp VI im in vitro Versuch am porcinen Herzen. Subvalvuläre Optik: Sichtfeld linker Ventrikel von apikal auf die Klappenebene. (1) Trokar des Prototyp VI, (2) Dichtungsmanschette. Es ist deutlich eine Protrusion der Dichtungsmanschette in den Ventrikel zu erkennen. Dies wird besonders bei geschlossener Mitralklappe deutlich. (3) bezeichnet das anteriore Segel der Mitralklappe. (4) Chordae tendineae. (a/b jeweils ein Versuch).

3.3.3. Prototyp VII

Im Vorversuch zu Versuchsreihe I mit Prototyp VII zeigte dieser eine sehr insuffiziente Abdichtqualität. Eine Abdichtung war unmöglich. Zwischen den sehr tiefen Aussparungen der Dichtungsmanschette kam es zu großen Leckagen. Die Ausrichtung der Aussparungen mit den Taschenklappen war darüber hinaus schwierig. Für dies ist zusätzlich zu den unpassenden Maßen der Aussparungen die Asymmetrie der Aortenklappe als Gründe anzuführen (s. Abb. 38).

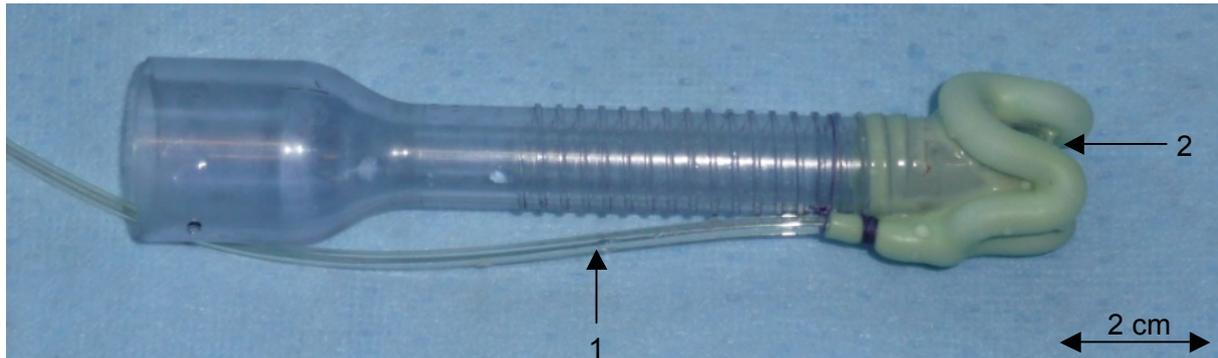


Abb. 38: Prototyp VII im inflatierten Zustand. (1) Zuleitung der Dichtungsmanschette. (2) Aussparung für die Valvulae semilunares.

3.3.4. Ergebnisse Versuchsreihe I (Prototypen VI bis XI)

Die Versuchsreihe I wurde durchgeführt, um aus den vorliegenden Prototypen den geeigneten für die weitere Entwicklung zu ermitteln. Dieser Prototyp sollte sich durch gute Abdichteigenschaften auszeichnen und keine nennenswerten Nachteile bezüglich der Einführung und Positionierung zeigen. Um Einflüsse der anatomischen Variabilität zu minimieren, wurden die Prototypen VI bis XI vergleichend an denselben porcinen Herzen getestet. Es ist anzumerken, dass Prototyp VII aus der Versuchsreihe ausgeschlossen wurde, da dieser in einem Vorversuch sehr schlechte Abdichteigenschaften gezeigt hatte (s. 3.3.3).

Prototyp VI: Der Trokar ließ sich problemlos einführen und positionieren. Nach Befüllen der Dichtungsmanschette rutschte der Trokar allmählich rückwärts aus dem Ausflusstrakt heraus. Dies war durch den zu großen Schlauchdurchmesser der Dichtungsmanschette erklärbar. Die Manschette ließ sich deshalb nicht komplett im subvalvulären Ausflusstrakt platzieren (s. Abb. 37). Die Aortenklappe wurde zum Teil von der Dichtungsmanschette eingeklemmt. Damit wurde das Ergebnis des Vorversuchs zu Versuchsreihe I bestätigt (s. 3.3.2).

Prototyp VIII: Die Einführung des Trokars über die Herzspitze war kompliziert, da die Aussparungen für die Taschenklappen die Stabilität des Trokars beeinträchtigten. Desweiteren verfang sich eine der Zacken teilweise in den Sehnenfäden der Mitralklappe. In diesem Fall musste der Trokar entfernt und neu eingeführt werden.

Die Ausrichtung der Aussparungen mit den Taschenklappen war zeitintensiv und kompliziert. Die Abdichtungsqualität war sehr eingeschränkt.

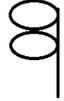
Prototyp IX: Die Probleme beim Einführen und Positionieren des Prototyps entsprachen denen bei Prototyp VIII. Die Abdichtqualität war im Vergleich zu Prototyp VIII besser. Dies war auf den zweiten Ring der Dichtungsmanschette zurückzuführen. Der distale kronenförmige Ring überdeckte zum Teil die Taschenklappen.

Prototyp X (Ø der Dichtungsmanschette 2 mm): Der Prototyp ließ sich problemlos einführen. Dieser Trokar hatte im Vergleich den geringsten Außendurchmesser, daher resultierte die beste Einführbarkeit der Versuchsreihe. Das Füllvolumen der Dichtungsmanschette war zu gering, um einen ausreichenden radiären Druck auf die Außenwand aufzubauen.

Prototyp XI (Ø der Dichtungsmanschette 2 mm): Der Prototyp ließ sich prinzipiell problemlos einführen, jedoch musste aufgrund des zweiten Manschettenringes und der Aussparung für die Saugung ein vorsichtigeres Einführen im Vergleich zu Prototyp X erfolgen, um die Dichtungsmanschette nicht vom Trokar zu lösen. Beim Anlegen eines Vakuums über die Saugleitung zeigte sich eine gute Abdichtung. Es wurden geringe Mengen Flüssigkeit aus dem Ventrikel abgesaugt.

Die Ergebnisse der Versuchsreihe I sind in Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt. Die Positionierungszeit wurde vom Einstich in die Herzspitze mit nachfolgender Trokareinführung und -positionierung, inklusive der Einführung des Endoskops und Befüllen der Dichtungsmanschette, festgelegt.

Tab. 2: Übersicht der Ergebnisse Versuchsreihe I

Schematische Darstellung der Dichtungsmanschette	Prototyp VI  a.	Prototyp VIII  b.	Prototyp IX  c.	Prototyp X  d.	Prototyp XI  e.
Zeit der Positionierung	10 s	40 s	35 s	8 s	10 s
Bewertung der Einführung/ Positionierung	+	-	-	++	+
Bewertung der Abdichtqualität	+	-	+ bei Saugung	-	++ bei Saugung
Bemerkung	Trokar dislozierte, dann keine Abdichtung	Trokar interagierte mit den Chordae tendineae	Schwierige Ausrichtung der Aussparungen mit den Taschenklappen	Im Vergleich: beste Einführbarkeit	Flüssigkeit der Saugung aus dem Ventrikel
Füllmengen der Dichtungsmanschette	8,5 ml	2,5 ml	3,0 ml	1,0 ml	2,0 ml

3.3.5. Ergebnisse Versuchsreihe II (Prototyp XII)

Der eingesetzte Prototyp wurde aus den Erkenntnissen der Versuchsreihe II entwickelt und entsprach vom Abdichtprinzip dem des Prototyp XI. Der Innendurchmesser der beiden Dichtungsmanschettenringe betrug 3,0 mm. In der Versuchsreihe II wurden zehn porcine Herzen mit jeweils zwei Exemplaren des Prototyps XII getestet (s. 2.5.5).

Die Abdichtqualität wurde in drei Grade eingeteilt:

- Grad 0: Es bestand eine schlechte Abdichtqualität. Die Resektionskammer ließ sich nicht komplett abdichten. Es traten Leckagen auf die auch mit intensiver Spülung nicht kompensiert werden konnten.
- Grad 1: Es bestand eine gute Abdichtqualität mit minimalem Einfließen von Betaisodona-Lösung in die Resektionskammer. Mit konstanter geringer Spülung war dies gut zu kompensieren. Es wäre eine Resektion möglich.
- Grad 2: Komplette Abdichtung der Resektionskammer, bei keiner bis minimaler Förderung über die Saugleitung.

Während der in vitro Versuchsreihe II konnte in 60% der Versuche ein Abdichtgrad 2 erreicht werden. In einem Fall war mit dem ersten Exemplar des Prototyps nur ein Grad 1 erreicht worden, welcher nach dem Tausch der Prototypen auf Grad 2 verbessert werden konnte. Diese Herzen wurden in die Gruppe 1 (Grad 2, dicht) eingeteilt. Bei 40% der Herzen war lediglich ein Grad 0 erreichbar. In einem dieser Fälle konnte nach dem Tausch der Prototypen dieser noch auf Grad 1 gesteigert werden. Diese vier Fälle wurden in die Gruppe 2 (Grad 0, undicht) eingeteilt. Die Ergebnisse wurden in Tab. 3 zusammengefasst dargestellt. Der maximal erreichbare Abdichtdruck betrug in der Gruppe 1 im Mittel 53 ± 18 mmHg (s. Abb. 39). Der Einfluss der Saugung auf die Dichtigkeit wurde aufgrund der hohen Schwankungen bei der geförderten Menge nicht numerisch objektiviert. Es zeigte sich, dass durch eine aktivierte Saugung der maximale Dichtungsdruck um ca. 10 – 20 mmHg gesteigert werden konnte. Bei Abdichtungen mit Abdichtgrad 1 war dieser Effekt am größten.

Anmerkung: Im Anschluss an die standardisierten in vitro Versuche wurden zusätzlich modifizierte Modelle des Prototyps XII an den jeweiligen porcinen Herzen getestet: Der Innendurchmesser der Dichtungsmanschette wurde in 0,5 mm Schritten nach oben und nach unten variiert. Desweiteren wurden Dichtungsmanschetten mit unterschiedlichen Innendurchmessern des proximalen und distalen Rings getestet. Bei diesen Versuchen konnte in keinem Fall eine bessere Abdichtqualität im Vergleich zum Prototyp XII mit Ringen von jeweils 3,0 mm Innendurchmesser erreicht werden.

Tab. 3: Übersicht der Ergebnisse Versuchsreihe II

Versuch	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gewicht in g	357	365	422	503	526	436	356	376	378	405
Einführungszeit in s; Prototyp 1/2	30/25	17/21	23/21	65/35	35/21	22/20	33/21	23/26	20/40	27/35
Grad der Abdichtung: Prototyp 1/2										
0: schlecht; keine Resektion möglich	0/0	2/2	2/2	0/0	0/0	2/2	1/2	0/1	2/2	2/2
1: mit Spülung Resektion möglich; minimale Leckagen										
2: vollständige Abdichtung										
Füllmenge der Dichtungsmanschette in ml	3,5/ 4,0	4,1/ 3,9	4,5/ 4,5	4,0/ 3,8	3,87 4,0	4,2/ 4,0	4,5/ 4,0	4,5/ 4,0	4,4/ 4,2	4,3/ 4,4
Maximale Abdichtdrücke in mmHg	0	40/80	45/81	0	0	36/50	37/90	0/30	70/40	45/47
Absaugung in ml/min	-	0/0	185/0	-	-	0	0/90	-	0/0	5/30

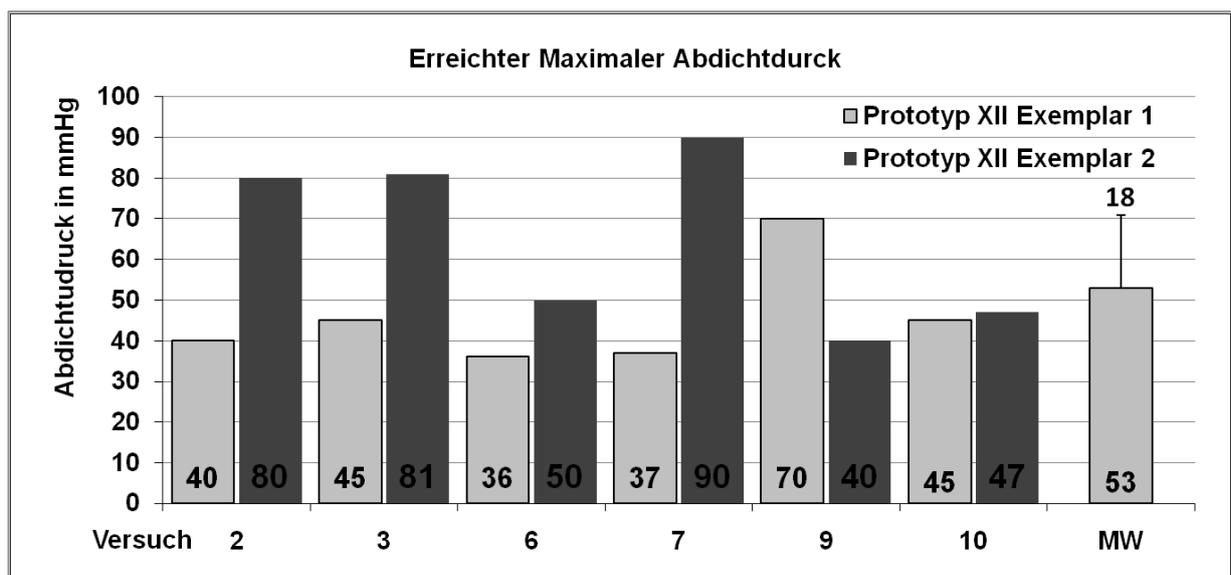


Abb. 39: Maximale Dichtungsdrücke in Gruppe 1 (Herzen, bei denen Grad 2 Abdichtqualität erreicht wurde; an jedem Herzen wurden jeweils zwei Exemplare des Prototyp XII getestet).

Visuelle Analyse der Positionierung:

In der ventrikulären Optik zeigte sich, dass der Prototyp vollständig im linken Ausflusstrakt zwischen Aortenklappe und dem anterioren Mitralsegel positioniert war (s. Abb. 40). Die Abdichtung war soweit verkleinert worden, dass nun zwei Dichtungsmanschettenringe in den Bereich zwischen Aortenklappe und anteriorem Mitralsegel passten. Im Gegensatz dazu war es bei Prototyp VI nicht möglich gewesen, einen Dichtungsring in diesem Bereich zu platzieren (s. 3.3.2, Abb. 37). In einigen Herzen war der proximale Dichtungsring nicht zur Gänze im linken Ausflusstrakt zu platzieren. In diesen Fällen trat ein vermehrter Fluss über die Saugung auf. Zum Teil musste die Dichtungsmanschette bis in Bereiche der Belastungsgrenze inflatiert werden, um einen genügenden Dichtungsdruck aufbauen zu können. In diesen Fällen zeigte sich eine asymmetrische Materialausdehnung, die dann wiederum die Dichteigenschaften verschlechterte (s. Abb. 40).

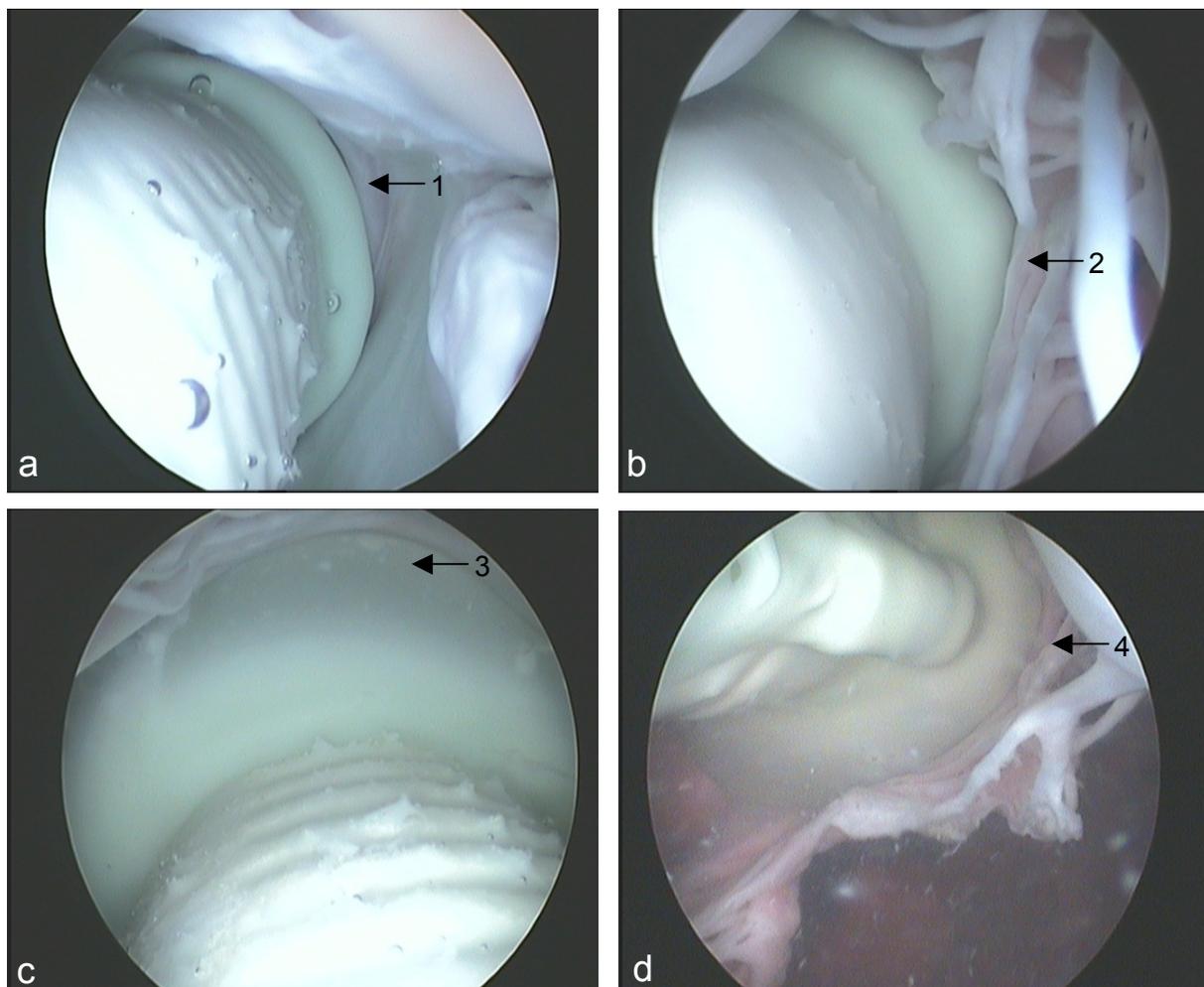


Abb. 40: a. Prototyp XII im linken Ausflusstrakt (evakuierter Zustand). (1) Aortenklappe. b. Prototyp XII inflatiert. (2) Mitralklappe. c. Asymmetrische Materialdehnung (3) bei Überfüllen der Dichtungsmanschette. d. Prototyp XII (inflatiertes Zustand). Der proximale Dichtungsring überragt den Ansatz des anterioren Mitralsegels (4) um wenige Millimeter. Dies führt zu einer Einschränkung der Abdichtung.

Einfluss der Variabilität der Anatomie auf die Abdichteigenschaften:

Es zeigte sich eine hohe Korrelation der Abdichtergebnisse beider Exemplare des Prototypen XII. Die Variabilität der Anatomie der Herzen schien den größten Einfluss auf die Qualität der Abdichtung zu haben. Daher wurden Kriterien entwickelt, an denen Unterschiede in der jeweiligen Anatomie determiniert werden konnten. Vor Beginn des jeweiligen Versuchs wurde das Gewicht des Herzens gemessen. Im Anschluss an den in vitro Versuch wurde der linke Ventrikel und Ausflusstrakt mit ProContour® Dubliersilikon abgebildet. An den Ausgusskernen wurden folgende Werte bestimmt:

- Durchmesser des linken Ausflusstraktes
- Subvalvuläre Fläche in zwei Ebenen
- Länge des linksventrikulären Ausflusstraktes an zwei Bereichen
- Winkel zwischen Apex und linkem Ausflusstrakt (ABC)
- Streckenlänge der Schenkel dieses Winkels (AB, BC)



Abb. 41: Ausgusskerne der zehn porcinen Herzen. Es wurden anatomische Maße gemessen. Exemplarisch wurde bei diesem Ausguss die Aortenklappe (**1**) und der Apex cordis (**2**) beschriftet. Beim Herstellen der Abgüsse war in zwei Fällen die Mitralklappe geöffnet. Somit kam es zur Abbildung des linken Atriums (**3**). Der Winkel zwischen Apex und linksventrikulärem Ausflusstrakt wurde mit (\sphericalangle ABC) markiert. Die Strecken **AB** und **BC** entsprechen den Schenkeln dieses Winkels.

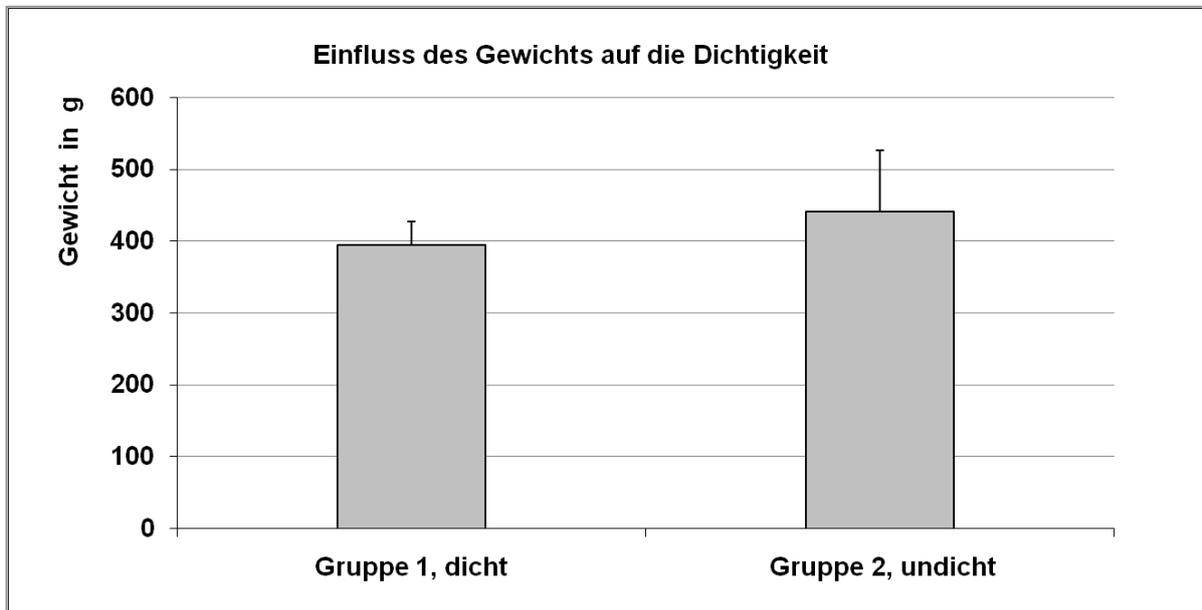


Abb. 42: Einfluss des Gewichts des Herzens auf die Dichtigkeit.

Vor Beginn des jeweiligen Versuches wurde das Gewicht des porcinen Herzens bestimmt.

Gruppe 1	Versuch	3	4	7	8	10	11	MW	StAbw
dicht	Gewicht	365	422	436	356	378	409	394	32,6
Gruppe 2	Versuch	2	5	6	9			MW	StAbw
undicht	Gewicht	357	503	526	376			441	86,3

Tab. 4: Werte der Herzgewichte in g

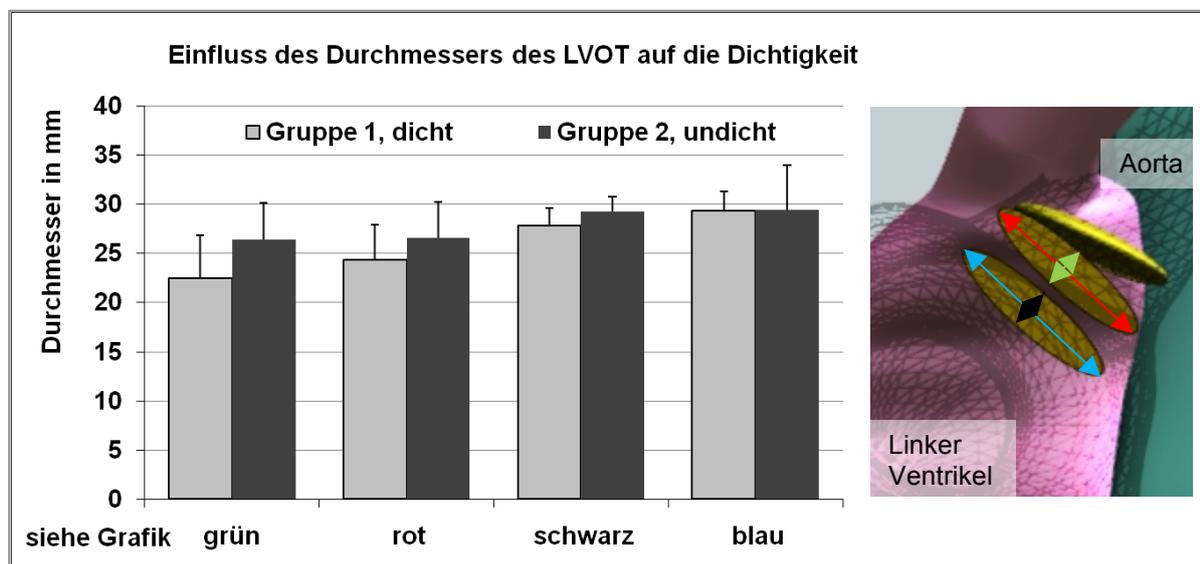


Abb. 43: Einfluss des Durchmesser des linken Ausflustraktes auf die Dichtigkeit.

Der Durchmesser des Ausflustraktes wurde an vier Positionen gemessen. Der erste Wert wurde direkt subvalvulär bestimmt, wobei der Winkel am Ostium der rechten Koronararterie ausgerichtet war. Der zweite Wert wurde 90° zum ersten Wert bestimmt. Nach dem gleichen Prinzip wurden die Durchmesser auf Höhe des anterioren Mitralsegels bestimmt (s. Grafik).

	Versuch	3	4	7	8	10	11	MW	StAbw
Durchmesser	grün	15,6	27,06	24,76	24,2	18,8	24,7	22,5	4,4
Gruppe 1	rot	28,1	28,9	27,5	26,93	30,4	25,2	27,8	1,8
dicht	schwarz	18,7	25,8	26,89	26,39	21,5	27,2	24,4	3,5
	blau	31,4	30,5	27,34	27,2	31,4	28,2	29,3	2,0
	Versuch	2	5	6	9			MW	StAbw
Durchmesser	grün	25,6	22,6	31,5	26,1			26,5	3,7
Gruppe 2	rot	28,0	28,9	31,5	28,8			29,3	1,5
undicht	schwarz	26,2	22,7	31,5	26,0			26,6	3,6
	blau	24,3	29,8	35,36	28,3			29,4	4,6

Tab. 5: Werte der Durchmesser des LVOT in mm; für die Farbkodierung s. Abb. 43 Grafik

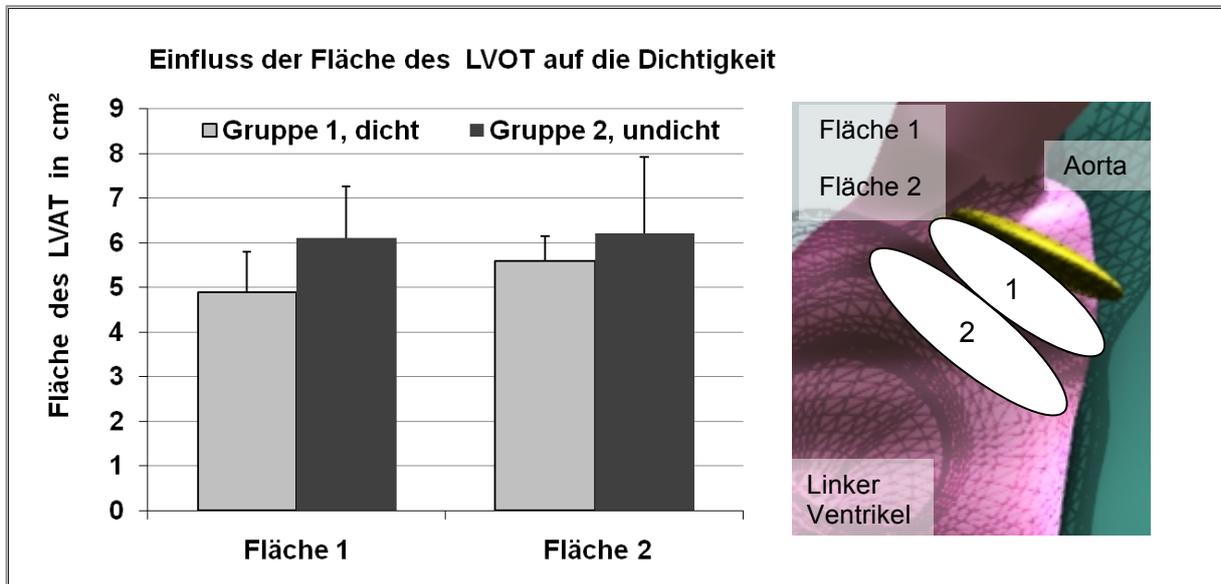


Abb. 44: Einfluss der subvalvulären Fläche des Ausflusstraktes auf die Dichtigkeit.

Die Fläche des Ausflusstraktes wurde aus den gemessenen Durchmessern berechnet. Hierzu wurde die Fläche als Ellipse mit zwei Radien extrapoliert und mit der Formel $A = r_1 * r_2 * \pi$ berechnet. A bezeichnet die Fläche und r_1 und r_2 die Radien der Ellipse.

	Versuch	3	4	7	8	10	11	MW	StAbw
Gruppe 1	Fläche 1	344	614	535	512	449	489	490	90
	dicht Fläche 2	461	618	577	564	530	602	559	57
	Versuch	2	5	6	9			MW	StAbw
Gruppe 2	Fläche 1	564	513	779	590			612	116
	undicht Fläche 2	500	531	875	578			621	172

Tab. 6: Werte der Fläche des LVOT in mm²; Beschriftung Fläche 1, 2 s. Abb. 44 Grafik

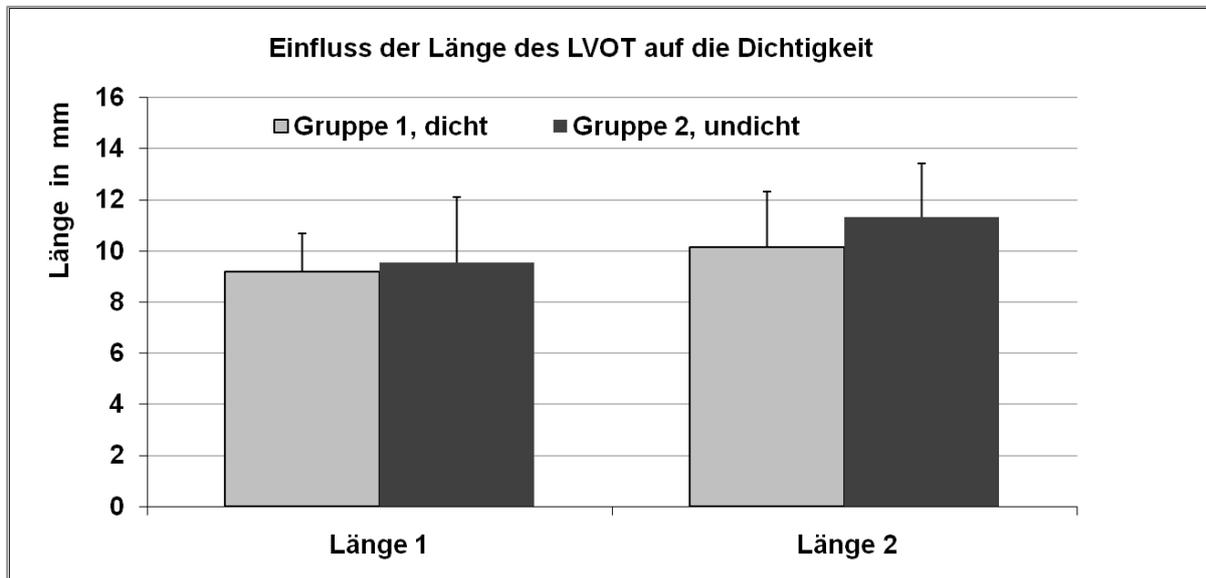


Abb. 45: Einfluss der Länge des linksventrikulären Ausflusstraktes auf die Dichtigkeit Länge 1: Abstand linkskoronare Taschenklappe bis anteriores Mitralsegel in mm; Länge 2: Abstand akoronare Taschenklappe bis anteriores Mitralsegel in mm.

	Versuch	3	4	7	8	10	11	MW	StAbw
Gruppe 1	Länge 1	9,3	8,7	7,3	8,6	11,8	9,5	9,2	1,5
dicht	Länge 2	8,8	9,0	9,0	9,0	14,4	10,8	10,2	2,2
	Versuch	2	5	6	9			MW	StAbw
Gruppe 2	Länge 1	7,8	7,2	10,6	12,7			9,6	2,5
undicht	Länge 2	11,0	8,4	13,0	12,8			11,3	2,1

Tab. 7: Werte der Länge des linksventrikulären Ausflusstraktes in mm. Länge 1: Abstand linkskoronare Taschenklappe bis anteriores Mitralsegel; Länge 2: Abstand akoronare Taschenklappe bis anteriores Mitralsegel.

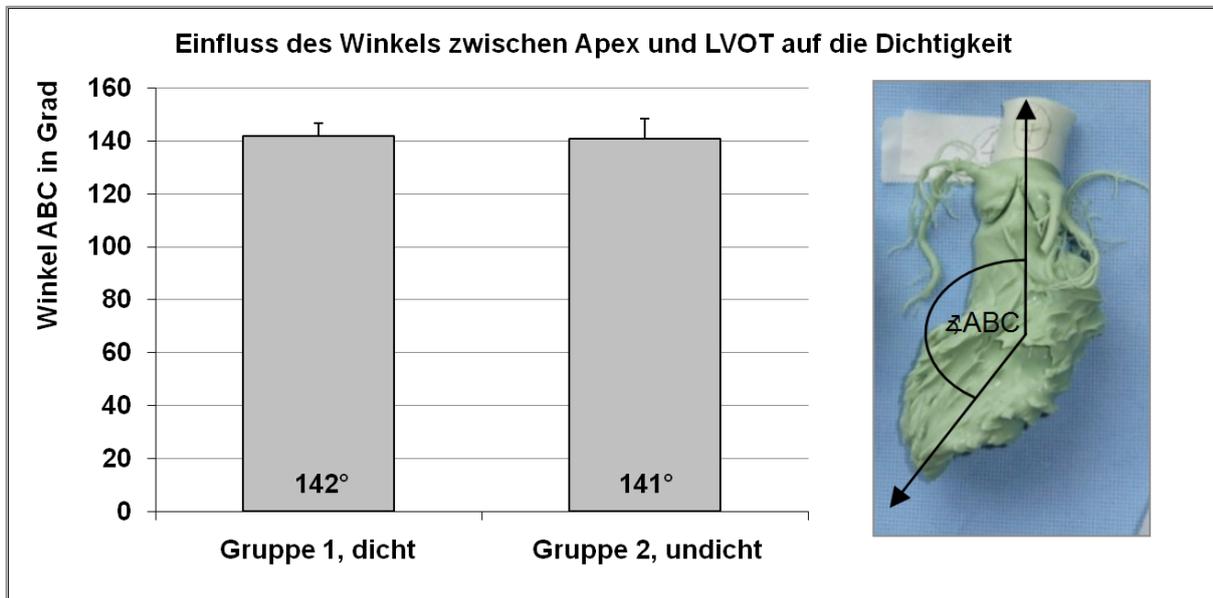


Abb. 46: Einfluss des Winkels ABC zwischen Apex und linksventrikulären Ausflusstrakt auf die Dichtigkeit. Der Apex des Herzens liegt nicht auf einer Linie mit dem linken Ausflusstrakt. Dieser Winkel und dessen Variabilität wurden bestimmt.

	Versuch	3	4	7	8	10	11	MW	StAbw
Gruppe 1 dicht	Winkel	139	149	141	136	146	140	141,8	4,8
	Versuch	2	5	6	9			MW	StAbw
Gruppe 2 undicht	Winkel	140	142	150	132			141,0	7,4

Tab. 8: Werte des Winkels ABC zwischen Apex und linksventrikulären Ausflusstrakt in Grad.

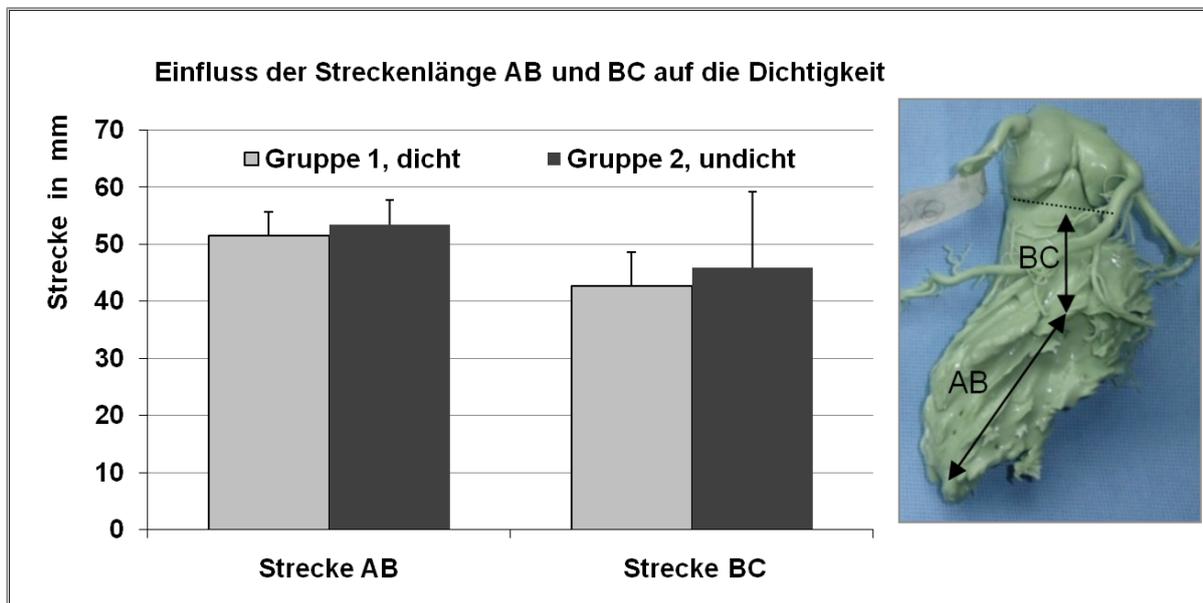


Abb. 47: Einfluss der Schenkellängen des Winkels Apex/Ausflusstrakt ABC auf die Dichtigkeit. Die Längen der jeweiligen Schenkel wurden mit Strecke AB und Strecke BC beschriftet.

	Versuch	3	4	7	8	10	11	MW	StAbw
Gruppe 1	AB	45	50	57	52	50	55	52	4
	dicht BC	49	44	36	40	50	38	43	6
	Versuch	2	5	6	9			MW	StAbw
Gruppe 2	AB	52	51	60	51			54	4
	undicht BC	53	38	61	32			46	13

Tab. 9: Werte der Schenkellängen des Apex/LVOT Winkels ABC in mm. Beschriftung der Strecke AB, BC s. Abb. 47 Grafik

4. Diskussion

Die Aortenklappenstenose ist mit einer Prävalenz von mehr als 3% in der Gruppe der über 65-jährigen mit Abstand der häufigste Herzklappenfehler in Europa und Nordamerika. Bei Auftreten von Symptomen ist der operative Aortenklappenersatz die Therapie der Wahl (Gerd Herold et al. 2009). In Zeiten einer steigenden Lebenserwartung und einer damit verbundenen steigenden Prävalenz der Aortenklappenstenose bei Patienten höheren Alters ist die Entwicklung schonender, minimalinvasiver Therapiekonzepte in der Kardiochirurgie notwendig, um diese Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten nicht mit einer Standardoperation therapierbar sind, behandeln zu können. Schon heute kann dem multimorbiden Patienten mit der Ballonvalvuloplastie und der perkutanen Aortenklappenimplantation eine alternative Therapieoption angeboten werden (H.R.Figulla et al. 2009). Es ist erstrebenswert, die Behandlungsmöglichkeiten durch neue Konzepte auf diesem Gebiet auszubauen (Lutter et al. 2002).

Ein nächster Schritt ist die intrakardiale Mikrochirurgie zur Vorbereitung des Aortenklappenannulus vor der Implantation eines Aortenklappenstents (Quaden et al. 2005). Um eine Transkatheter-Resektion der Aortenklappe in vivo erfolgreich durchführen zu können, ist der Einsatz einer abgeschlossenen Resektionskammer von entscheidender Bedeutung. In den ersten Versuchen zur transapikalen Resektion wurden für diese Abdichtung relativ große, ballonförmige Dichtungen eingesetzt, die im Falle der subvalvulären Abdichtung den gesamten linken Ventrikel füllten und keine suffiziente Abdichtung ermöglichten (Quaden et al. 2007). Um die Invasivität und das Trauma des Eingriffs zu verringern und um die Abdichtung und damit die Sicht während des Eingriffs sicherzustellen, sollte zunächst der subvalvuläre Teil dieser Abdichtung im Rahmen dieser Arbeit weiterentwickelt und optimiert werden.

4.1. Die subvalvuläre Abdichtung

Um eine Resektion am schlagenden Herzen durchführen zu können, mussten die Teile der Resektionskammer verkleinert werden, um die Funktion des linken Ventrikels nicht einzuschränken. Die Abdichtung sollte zwischen anteriorem Mitralsegel und Aortenklappe subvalvulär platziert werden. Ziel war es, durch eine schrittweise, experimentell überprüfbare Entwicklung unterschiedliche Materialien und Konzepte für eine subvalvuläre Abdichtung zu entwickeln und diese zunächst im Modell und im Anschluss am porcinen Herzen in vitro zu testen.

4.2. Grundlagen der Dichtungstechnik

Eine Dichtung hat primär die Aufgabe, zwei funktionsmäßig verschiedene Räume so zu trennen, dass kein oder nur ein zulässiger Stoffaustausch zwischen ihnen stattfinden kann (s. Abb. 48b). Dichtungen sind eine weit differenzierte Klasse von Maschinenbeziehungswise Konstruktionselementen. Sie werden auf vielerlei Arten eingeteilt (s. Abb. 48a). Da in der vorliegenden Arbeit ausschließlich mit statischen, berührenden Abdichtungen gearbeitet wurde, werden nur diese näher erläutert (Tietze. 2003).

Absolute Dichtheit im physikalischen Sinne ist nicht erreichbar. Es muss im konkreten Fall eine Definition für eine adäquate „Dichtheit“ festgelegt werden (Moleküle, Feuchtigkeit, Tropfen, etc.). Diese „Dichtheit“ bezeichnet man als technische Dichtheit (Heinz Konrad Müller. 1995).

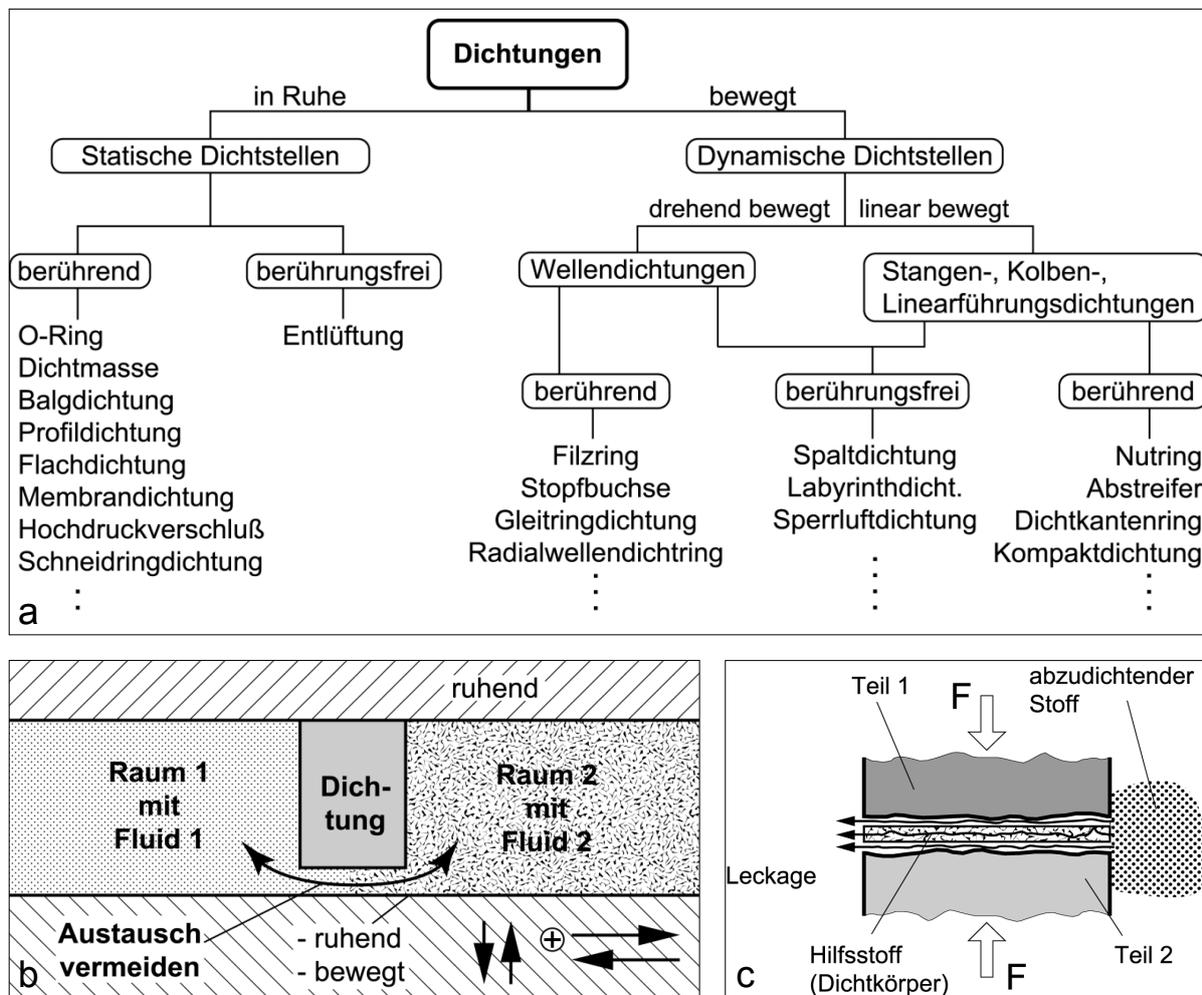


Abb. 48: a. systematische Einteilung von Dichtungstypen b. schematische Darstellung der Funktionsweise einer Dichtung c. Prinzip einer berührenden Dichtung; (Heinz Konrad Müller. 1995)

Bei der berührenden Abdichtung wird ein in sich dichter Dichtkörper durch eine Anlegekraft so an seine Gegendichtflächen angepresst, dass folgende Bedingung statisch erfüllt ist (s. Abb. 48c): Die Fuge zwischen zwei abzudichtenden Teilen muss mit einem geeigneten Hilfsstoff (Dichtung) gefüllt und so stark verdichtet werden, dass sowohl innere „Poren“ des Hilfsstoffs als auch die Spalte zwischen Hilfsstoff und abzudichtenden Teilen so klein werden, dass der zurückzuhaltende Stoff nicht mehr entweichen kann. Die Anlegekraft muss mindestens so groß sein, dass die mittlere Flächenpressung gleich dem Druck der zurückzuhaltenden Flüssigkeit ist, und es muss eine geschlossene Linie am Umfang innerhalb der Dichtfläche vorhanden sein (Heinz Konrad Müller. 1995).

4.3. Prototypen ohne inflatablere Abdichtung

In den ersten Versuchen zur transapikalen Resektion der Aortenklappe hatte die große ballonförmige subvalvuläre Abdichtung die Resektionskammer nicht zufriedenstellend abschließen können. In Versuchen am lebenden Schwein hatten sich mehrere Probleme bei der Abdichtung gezeigt: Die ventrikelfüllende Abdichtung konnte zu Läsionen am den Sehnenfäden des Mitralsegels führen. Ein weiteres Problem einer inflatableren Abdichtung war das intraoperative Bersten der Dichtungsmanschette. Dies führte aufgrund der insuffizienten Sichtverhältnisse zu einem Abbruch des Versuchs. Um diese Probleme zu umgehen, wurden zunächst Konzepte einer Abdichtung ohne inflatablere Dichtungsmanschette untersucht. Um die Läsion des Eingriffs beim Zugang über die Herzspitze gering zu halten, musste die Abdichtung mechanisch klappbar oder faltbar sein. Das entscheidende Problem einer solchen Abdichtung war die Übertragung einer ringförmigen Anlegekraft auf die Wand des linksventrikulären Ausflusstraktes. Hier waren wiederum zwei Teilaspekte zu beachten. Erstens musste die Zahl der Anpresspunkte maximiert werden, um die Strecke zwischen den einzelnen Punkten möglichst gering zu halten. Zweitens war eine vergleichbare Anlegekraft basierend auf einer miniaturisierten Mechanik viel schwieriger zu realisieren als mit einer inflatableren Dichtungsmanschette. Im dargelegten Flussdiagramm werden die einzelnen Prototypen zum besseren Verständnis in chronologischer Reihenfolge jeweils kurz mit Vor- und Nachteilen dargestellt.

4.3.1. Flussdiagramm der Entwicklungsstufen der Prototypen I bis IV

Abbildung



Erklärung

Prototyp I

Vorteil: Die simple Konstruktion erlaubte eine relativ große Anlegekraft bei geringer Materialstärke und relativ vielen Anpresspunkten.

Nachteil: Die tiefe Position der Schirmkonstruktion ließ keine direkt subvalvuläre Positionierung zu.



Prototyp II

Vorteil: Die Positionierung war direkt subvalvulär möglich; relativ gute Faltbarkeit.

Nachteil: Begrenzte Zahl der Anpresspunkte; die einzelnen Lamellen mussten eine hohe Steifigkeit aufweisen. Eine Miniaturisierung einer derartigen mechanischen Schirmkonstruktion war nicht realisierbar.



Prototyp III

Vorteil: Gute zirkuläre Anlage; gute Faltbarkeit.

Nachteil: Geringe, festgelegte Anzahl der Anpresspunkte; sehr geringe Anlegekraft.



Prototyp IV

Vorteil: Hohe Anzahl der Anpresspunkte

Nachteil: Schlechte Faltbarkeit; geringe Anlegekraft; geringe Eigenstabilität

4.3.2. Diskussion der Prototypen I bis IV

Prototyp I: Bei diesem Modell sollte das Prinzip einer aufklappbaren Schirmkonstruktion für die Abdichtung eingesetzt werden. Dabei sollte der Tubus als Träger und Führungssachse genutzt werden. Der entscheidende Vorteil dieser Konstruktion war, dass auch bei einer sehr geringen Materialstärke der Schirmkonstruktion von 0,6 mm eine große, radiale Anlegekraft durch die Entfaltung erreicht werden konnte. Dies war möglich, da der Tubus als Achse eine hohe Stabilität aufwies. Es bestand die Möglichkeit, durch eine serielle Anordnung zweier oder mehrerer Schirmkonstruktionen eine entfaltbare Balgdichtung zu entwickeln. Dies hätte zu einer Addition der Abdichtwirkung geführt. Als Nachteil dieses Prinzips zeigte sich die proximale Befestigung der Schirmkonstruktion und die zu große Bauhöhe. Der Abstand zwischen Aorten- und Mitralklappe war zu klein, um eine derartige Konstruktion aufnehmen zu können (s. 3.2.1).

Prototyp II: Bei diesem Modell wurde versucht, das Prinzip der Schirmkonstruktion zu optimieren. Um den Abdichtring direkt subvalvulär positionieren zu können, mussten die Lamellen der Schirmkonstruktion das distale Ende des Tubus überragen. Es wurde zunächst ein überdimensioniertes Modell entworfen, um das Prinzip genauer zu untersuchen. Um mit diesem Prinzip eine ausreichende zirkuläre Anlegekraft zu erreichen, war die Anforderung an die Biegestabilität der einzelnen Lamellen groß. Aus diesem Grund wurden die Lamellen aus 1 mm starkem Stahlblech geschnitten. Nach dem Bau dieses Prototyps zeigte sich die hohe Komplexität dieses Prinzips: Zunächst müsste die Anzahl der Streben massiv erhöht werden, um die Strecke zwischen den einzelnen Anpresspunkten zu minimieren. Im nächsten Schritt müsste der ganze Abdichtschild um ca. den Faktor zwei bis drei verkleinert werden um in ein Herz zu passen. Eine derartig filigrane Struktur bei gleichzeitig hoher Stabilität wurde unter den vorherrschenden Laborbedingungen als nicht realisierbar aufgefasst. Es hatte sich gezeigt, dass die Vorteile des Prototyps I nicht mit der direkt subvalvulären Abdichtung des Prototyps II kombinierbar waren.

Prototyp III: Bei diesem Prototyp wurde darauf verzichtet, einen mechanischen Abdichtschild zu konstruieren. Die Aortenstentendoprothese war bereits im klinischen Einsatz erprobt und eignete sich für einen endovaskulären Einsatz. Sie besaß eine große Eigenstabilität und war gleichzeitig faltbar. Dies ermöglichte das Einbringen und die Positionierung im linksventrikulären Ausflusstrakt. Ein Vorteil gegenüber einem Stent ohne Textilüberzug war die erhöhte Eigenstabilität und eine Abdichtung des Dichtkegels auch ohne weitere Bespannung. Die für die Abdichtung entscheidenden Parameter waren die zirkuläre Anlegekraft und die Anzahl der Anpresspunkte. Es zeigte sich in den Versuchen am Herzmodell, dass die Spannkraft des Nitinol-Gerüsts zu gering war.

Zusätzlich wurde die Abdichtqualität durch die geringe Anzahl von lediglich fünf Anpresspunkten beeinträchtigt. Durch den Einsatz neuer Materialien sollte versucht werden, diese Schwachstellen zu verbessern.

Prototyp IV: Die Hauptprobleme der Prototypen I bis III beruhten auf einer zu geringen zirkulären Anpresskraft bei einer niedrigen Anzahl von Übertragungspunkten. Der Schritt, eine subvalvuläre Abdichtung mit Stents zu realisieren, ist daher als logische Schlussfolgerung der bisherigen Versuche anzusehen. Stents ermöglichen eine hohe zirkuläre Kraft, welche an vielen Punkten auf die Außenwand übertragen wird. Der Stentkegel des Prototyps IV wurde aus drei verbundenen Teilsegmenten hergestellt. Die dadurch herabgesetzte Eigenstabilität und verringerte Faltbarkeit wurde in Kauf genommen. Die folgenden Prototypen wurden auf Trokare der Firma Applied Medical® montiert. Im Modellversuch zeigte sich keine suffiziente Abdichtung.

Stentversuch an Herzmodell 3 (s. 3.2.5): In diesen Versuchen sollte gezeigt werden, ob eine subvalvuläre Abdichtung mit Stents grundsätzlich realisierbar wäre. Es wurde kein Stentträger eingesetzt, um etwaige Scherkräfte auszuschließen und eine bessere Platzierung zu ermöglichen. Ziel war es zu zeigen, ob durch Einsatz eines passenden Stents eine Abdichtung möglich war, die zumindest einem Druck von wenigen Zentimetern Wassersäule entgegenwirken konnte. Nach direkter subvalvulärer Platzierung und dem Einsatz unterschiedlicher Dichtungsmaterialien wurde deutlich, dass mit Stents keine Abdichtung erreichbar war. Als Gründe sind die erwähnten Probleme erneut anzuführen: Zwar war durch einen Stent eine hohe zirkuläre Anpresskraft erreichbar, jedoch konnte keine Abdichtung des asymmetrischen ovalen linksventrikulären Ausflusstraktes erfolgen. Der Open-Cell Stent zeigte zwar ein besseres Anschmiegen an die Innenwand, wies aber eine deutliche Einschränkung der Eigenstabilität auf.

In keinem Fall wurde eine suffiziente Abdichtung mit einem nichtinflatierbaren Prototyp erreicht. Aus diesem Grund wurde die Entwicklung in dieser Richtung nicht fortgeführt.

4.4. Prototypen mit inflatable Manschettendichtung

Die neuen Prototypen funktionierten nach dem Prinzip einer befüllbaren Dichtungsmanschette, vergleichbar der eines Endotrachealtubus. Zunächst musste ein geeignetes Material gefunden werden, welches die Herstellung von selbst entworfenen Dichtungsmanschettenformen unter Laborbedingungen ermöglichte. Zunächst wurde flüssiger Latex als Material getestet. Die Verarbeitung war äußerst schwierig und die hergestellten Dichtungsmanschetten wiesen eine geringe Belastbarkeit auf. Ein weiteres Problem war eine ungleichmäßige Verteilung der Latexmasse bei den produzierten Dichtungsmanschetten, was zu einer exzentrischen Aufdehnung führte. In Vorversuchen zeigte sich, dass Dubliersilikon vom Typ ProContour[®] gleichmäßig verarbeitet werden konnte und sich in dünnen Lagen um ca. den Faktor 4 ausdehnen ließ. Es war somit ausreichend stabil, um als Material für die Dichtungsmanschetten einsetzbar zu sein. Ziel war es, im Folgenden die optimale Form und Größe einer Dichtungsmanschette zu finden. Das Dubliersilikon konnte mit keinem verfügbaren Klebstoff befestigt werden. Daher mussten die Dichtungsmanschetten entweder mit Nahtmaterial oder mit dünnen Schichten aus Dubliersilikon und Haftlöchern am Trokar fixiert werden.

4.4.1. Flussdiagramm der Entwicklungsstufen der Prototypen V bis XII

Abbildung



Erklärung

Prototyp V

Es zeigte sich eine prompte Dichtigkeit im Versuch an Herzmodell 3. Lediglich der distale Anteil konnte zum Abdichten beitragen. Die Dichtungsmanschette war zu groß.



Prototyp VI

Durch Ummantelung des proximalen Anteils der Dichtungsmanschette wurde die Ausdehnung auf den distalen Teil begrenzt. Somit ließ sich die Dichtungsmanschette direkt subvalvulär platzieren und der Druck auf die Außenwand gezielt übertragen. Die Dichtmanschette war zu breit.





Prototyp VII

Aussparungen zur besseren Darstellung der Taschenklappen. Durch die tiefe Aussparung war die zirkuläre Kraftübertragung eingeschränkt. Die Abdichtqualität war schlecht, Einführung und Positionierung erschwert.



Prototyp VIII

Die verkleinerten Aussparungen sollten die Abdichtqualität verbessern. Die Einführung in die Herzspitze und die Positionierung gestalteten sich schwierig.



Prototyp IX

Der zweite Dichtungsring mit zwischengeschalteter Saugung führte zur Verbesserung der Abdichtqualität. Einführung und Positionierung waren erschwert.



Prototyp X

Wegen der Schwierigkeiten bei der Einführung und Positionierung erfolgte das Zurückgreifen auf ringförmige Dichtungsmanschetten.



Prototyp XI

Der bei Prototyp IX eingeführte zweite Dichtungsring mit zwischengeschalteter Saugung wurde erneut eingesetzt, um die Abdichtqualität zu verbessern.



Prototyp XII

Feinjustierung der Abstände und Eigendurchmesser der Manschettenringe. Die Zuleitung wurde verbessert und die Trokarlänge angepasst.

4.4.2. Diskussion der Prototypen V bis XII

Prototyp V: Mit diesem Prototyp konnte am Herzmodell 3 spontan Dichtigkeit erreicht werden. Deshalb wurde das Prinzip der Dichtungsmanschette in der weiteren Entwicklung optimiert und die verbesserten Prototypen im porcinen Herzen getestet. Zunächst sollte die Dichtungsmanschette verkleinert und so weit distal wie möglich am Trokar angebracht werden.

Prototyp VI: Durch die Umwicklung des proximalen Teils der Dichtungsmanschette mit Vicryl[®] 2-0 und der Ummantelung mit einer zweiten Schicht Dubliersilikon wurde die Ausdehnung der Manschette auf den distalen Anteil begrenzt. Dieses Modell war die optimale Form der Manschettendichtung, welche mit dieser Herstellungsmethode erreichbar war. Im Versuch am porcinen Herzen (s. 2.5.3, 3.3.2) zeigte sich, dass der Eigendurchmesser der Dichtungsmanschette mit einer Breite zwischen 10 und 12 mm (abhängig vom Füllungsgrad) zu groß war. Teile der Valvulae semilunaris wurden zwischen Dichtungsmanschette und Aortenwand eingeklemmt. Eine Resektion wäre so nicht möglich gewesen. Zeitgleich ragte die gefüllte Manschette aus dem unteren Teil des linken Ausflusstraktes heraus (s. Abb. 37). Um noch kleinere Eigendurchmesser realisieren zu können, wurde Herstellungsmethode II entwickelt.

Prototyp VII: Bei diesem Modell wurde versucht, das Problem des zu großen Eigendurchmessers der Dichtungsmanschette und der Einklemmung der Taschenklappen in einem Schritt zu lösen. Die anatomische Form der Klappe wurde nachempfunden, um so nahe wie möglich unterhalb der Klappe abzudichten, aber genügend Einblick für die Resektion zu erhalten. Im in vitro Versuch zeigte dieses Modell eine sehr schlechte Abdichtqualität. Für eine Abdichtung musste die Manschette stark aufgefüllt werden. Es kam hierdurch zu einer Verlegung der Aussparungen.

Prototyp VIII: Um den Problemen des Prototyp VII entgegenzusteuern, wurde die Aussparung der Dichtungsmanschette von 14 mm auf 7 mm reduziert. Die zirkuläre Anlegekraft der Dichtungsmanschette wurde ringähnlicher als bei Prototyp VII übertragen. Die Abdichtqualität ließ sich damit verbessern.

Prototyp IX: Um die Abdichtqualität weiter zu steigern wurde ein zweiter Manschettenring hinzugefügt. Die Möglichkeit, diesen mit einer zweiten Zuleitung zu versorgen, würde die Möglichkeit bieten, die Füllungszustände der Manschettenringe an die Anatomie des linksventrikulären Ausflusstraktes anzupassen. Zur Verringerung weiterer Komplexität wurden vorerst beide Manschettenringe mit einer Zuleitung versorgt.

Die zeitintensive Herstellung der verwendeten Dichtungsmanschette erforderte beim Formen des Wachskerns und bei der Benetzung mit ProContour® Dubliersilikon hohe Präzision. Geringfügige Unregelmäßigkeiten der Materialstärke der Dichtungsmanschette waren bei manueller Herstellung jedoch nicht gänzlich auszuschließen. Diese führten in den Spitzen des distalen Ringes zu einer verstärkten Ausdehnung beim Befüllen. Dies wiederum führte zu einer inhomogenen Kraftübertragung auf die Außenwand und damit zu einer Verschlechterung der Abdichtqualität. An den drei Stellen des geringsten Abstands zwischen den beiden Manschettenringen kam es ab einem gewissen Füllungsgrad zu einem Kontakt zwischen den beiden Ringen, was die Wirksamkeit des Vakuums stark eingeschränkte.

Prototyp X bis XII: Bei allen Versuchen mit den Prototypen VII bis IX hatte die angenommene bessere anatomische Form der Dichtungsmanschette zu Schwierigkeiten bei der Einführung in die Herzspitze geführt. Es ist zusätzlich anzumerken, dass keine Lösung gefunden wurde, die Aussparungen in einem späteren in vivo Versuch vor dem Befüllen ohne Sichtkontrolle an den Taschenklappen auszurichten. Aus diesem Grund wurde die Komplexität der subvalvulären Abdichtung reduziert. Der Einsatz eines zweiten Dichtungsringes mit zwischengeschalteter Saugung hatte Vorteile gezeigt und wurde daher beibehalten. Prototyp X wurde zur Vervollständigung der Entwicklungsstufen gebaut und getestet. Die Entwicklung von Prototyp XI zu Prototyp XII umfasste Feinjustierung der Eigendurchmesser und Abstände der Dichtungsringe. Die verlängerten Trokare ermöglichten auch bei größeren porcinen Herzen ein spannungsfreies Positionieren in der subvalvulären Ebene. Die Zuleitung wurde zur Hälfte in der Trokarwand versenkt um das Einführen und Positionieren zu erleichtern.

4.4.3. Diskussion der Versuchsreihe II

Prototyp XII stellte den bestmöglichen Kompromiss zwischen guter Einführbarkeit, Positionierung und erreichbarer Abdichtqualität her. Die Versuchsreihe II wurde durchgeführt, um einen objektiven abschließenden Status der Abdichtqualität in unterschiedlichen Herzen zu erheben. Es sollten Defizite der Abdichtung identifiziert und wenn möglich mit anatomischen Größen korreliert werden. Der Prototyp XII wurde an zehn porcinen Herzen getestet. An jedem Herzen wurden zwei Exemplare des Prototyp XII untersucht, um Zufallsergebnisse oder Unregelmäßigkeiten bei der Herstellung der Prototypen aufzuzeigen oder auszuschließen. In 60% der Versuche konnte eine suffiziente Abdichtung mit einem maximalen Dichtungsdruck von im Mittel 53 mmHg erreicht werden. Es wurden in drei Versuchen maximale Dichtungsdrücke von über 80 mmHg gemessen. Die Abdichtqualität kam damit dem Bereich des physiologischen systemischen Blutdrucks nahe.

Der maximale Dichtungsdrucks wurde hauptsächlich durch die eingeschränkte Dehn- und Reißfestigkeit der Dichtungsmanschetten aus ProContour® Dubliersilikon limitiert. Durch stabilere, maschinell gefertigte Dichtungsmanschetten aus anderem Material sind maximale Dichtungsdrücke bis zu benötigten Werten vorstellbar. Es sei angemerkt, dass das gewählte Material (ProContour® Dubliersilikon) einen Kompromiss zwischen der Möglichkeit der manuellen Verarbeitung und der Materialstabilität darstellte. Ein ideales Material sollte auch bei hohem Manschettendruck eine gleichmäßige elastische Dehnung und eine hohe Reißfestigkeit aufweisen.

4.5. Einfluss der anatomischen Variabilität auf die Abdichtqualität

In Versuchsreihe II konnte gezeigt werden, dass die Abdichtqualität zum entscheidenden Teil von der vorliegenden Anatomie bestimmt wurde (s. Tab. 3 und Abb. 41). Wenn mit dem ersten Exemplar des Prototyp XII eine Abdichtung erreicht wurde, ließ sich diese zu 100% mit dem zweiten Exemplar reproduzieren. Dieses Ergebnis trat korrelierend bei den nicht abzudichtenden Fällen ein. Es ist somit davon auszugehen, dass die jeweiligen anatomischen Gegebenheiten eine Abdichtung mit dem verwendeten Prototyp XII ermöglichten oder ausschlossen. Es liegt nahe, dass vergleichbar zu anderen Operationsgeräten, auch in diesem Fall eine Auswahl an unterschiedlich großen Abdichtungen bereitgestellt werden muss, um im individuellen Fall eine Abdichtung zu gewährleisten. Die entsprechenden Durchmesser und Abstände müssten demnach präoperativ im Rahmen einer echokardiographischen oder computertomographischen Untersuchung erhoben werden.

Durch ein genaues Ausmessen der Herzen der Versuchsreihe II sollte ermittelt werden, welche Parameter einen Einfluss auf die Abdichtqualität zeigten (s. 3.3.5). Es ist anzumerken, dass die geringe Anzahl der untersuchten Herzen eine signifikante statistische Auswertung nicht zuließen. Die beschriebenen Ergebnisse sind unter diesem Gesichtspunkt zu betrachten und zu werten. Es wurde vermutet, dass die Größe der Fläche der subvalvulären Ebene (und damit auch die Größe des Herzens) den entscheidenden Einfluss auf die Abdichtqualität hatte. Diese These wurde mit Messwerten unterstützt.

Das **Gewicht** der untersuchten Herzen betrug im Mittel 412 g, wobei das der Gruppe 1 (dicht) 394 g betrug und das der Gruppe 2 (nicht dicht) 441 g (s. Abb. 42). Die naheliegende Erklärung wäre, dass die verwendeten Prototypen schlicht zu klein für schwere und damit größere Herzen waren.

Die **Fläche** der subvalvulären Ebene wurde als Oval approximiert. In Gruppe 1 zeigte sich eine subvalvuläre Fläche von im Mittel 490 mm^2 , welcher eine größere Fläche von 612 mm^2 in Gruppe 2 gegenüber stand.

Der Unterschied der Fläche im unteren Abschnitt des linken Ausflusstraktes war mit 559 mm^2 in Gruppe 1 und dazu 621 mm^2 in Gruppe 2 deutlich kleiner (s. Abb. 44). Es kann die Vermutung aufgestellt werden, dass die subvalvuläre Fläche in den Herzen der Gruppe 2 zu groß war, um mit dem Prototyp XII eine suffiziente Abdichtung zu erreichen.

Die **Länge des Ausflusstraktes** unterschied sich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 nur geringfügig (s. Abb. 45). Interessant erscheint, dass diese Länge in Gruppe 2 etwas grösser ausfiel. Es wurde vermutet, dass die Länge des Ausflusstraktes keinen entscheidenden Einfluss auf die Abdichtqualität zeigte, da der Prototyp vollständig oberhalb des Mitralsegels platziert wurde. Hier korreliert die Länge des linksventrikulären Ausflusstraktes wieder mit der Gesamtgröße des Herzens.

Der vermutete Größenunterschied der Herzen der beiden Gruppen wurde auch durch die unterschiedlichen **Längen der Strecken** \overline{AB} und \overline{BC} auf den Schenkeln des Winkels $\sphericalangle ABC$ unterstützt. Hier bezeichnet die Strecke \overline{AB} den Abstand vom Apex zu einem gedachten Scheitelpunkt im linken Ventrikel. Die Strecke \overline{BC} bezeichnet den Abstand von diesem Scheitelpunkt zum unteren Bereich der Aortenklappe. Die Strecke \overline{AB} war in Gruppe 1 von $51,5 \text{ mm}$ kleiner, im Vergleich zu mit $53,5 \text{ mm}$ in Gruppe 2. Für die Strecke \overline{BC} ergab sich $42,8 \text{ mm}$ in Gruppe 1 vs. $46,0 \text{ mm}$ in Gruppe 2 (s. Abb. 47). Der Unterschied war gering, jedoch unterstützen die in Gruppe 2 etwas größeren Werte die Vermutung der insgesamt größeren Herzen in Gruppe 2.

Als ein weiteres Problem wurde der **Winkel** $\sphericalangle ABC$ zwischen Herzspitze und linkem Ausflusstrakt vermutet, da der Zugang mit einem geraden Trokar erfolgte. In beiden Gruppen war der Winkel mit 142° bzw. 141° vergleichbar (s. Abb. 46). In einer zukünftigen Weiterentwicklung muss dieser jedoch beachtet werden. Es wäre entweder ein gebogener Trokar oder eine Neigung an der Spitze des Trokars vorstellbar, welcher die Abdichtung und die Geräteebene an der Klappenebene genau ausrichtet.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass durch eine präoperative Darstellung des linksventrikulären Ausflusstraktes und der Wahl einer individuell abgestimmten Dichtungsmanschette eine suffiziente Abdichtung möglich sein sollte.

4.6. Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden unterschiedliche Konzepte zur Realisierung einer subvalvulären Abdichtung im Rahmen der minimalinvasiven Resektion der Aortenklappe entwickelt und getestet. Es konnte gezeigt werden, dass eine Isolation der Aortenklappe mit einer direkt subvalvulär platzierten Abdichtung möglich ist. Dabei wurden maximale Dichtdrücke von bis zu 80 mmHg erreicht. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Variabilität der Anatomie des linksventrikulären Ausflusstraktes den größten Effekt auf die Abdichtqualität hat. Störeinflüsse durch Ungleichheit der Prototypen konnte weitestgehend ausgeschlossen werden. Für eine subvalvuläre Abdichtung sollte, folgend den Ergebnissen dieser Arbeit, eine größenadaptierte Doppelringmanschette mit zwischenliegender Saugung eingesetzt werden. Auf eine direkt subvalvuläre Platzierung ist zu achten, daher muss der Winkel zwischen Apex und linkem Ausflusstrakt in der Weiterentwicklung berücksichtigt werden. Um die Läsionen beim Einstich in die Herzspitze zu verringern, wird zukünftig vermutlich eine Verkleinerung des Zugangstrokars angestrebt werden. Das Problem für die Abdichtung wäre in diesem Fall der dann breitere zu überbrückende Abstand zwischen Trokar und Innenwand des LVOT. Aus den Erfahrungen dieser Arbeit wird vermutet, dass dieser Abstand nicht durch eine Durchmesserzunahme der Dichtungsmanschetten kompensierbar wäre.

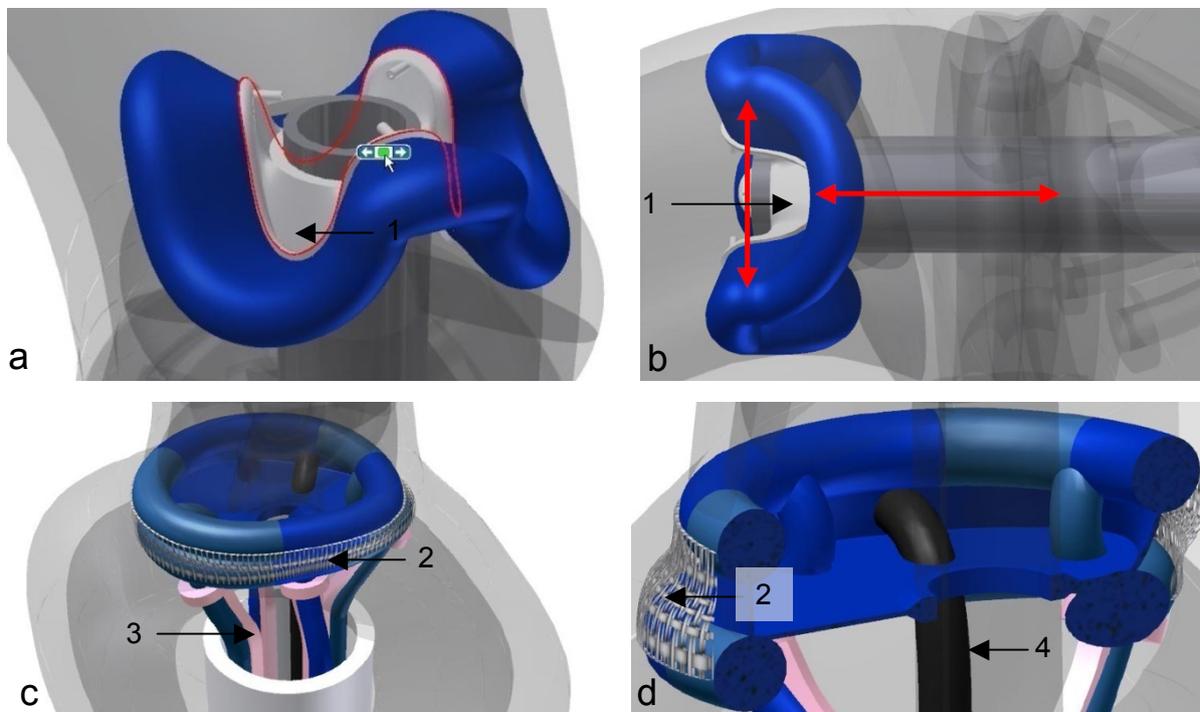


Abb. 49: a, b. CAD-Modell einer anatomisch geformten **supervalvulären Abdichtung**. c, d. CAD-Modell einer angepassten **subvalvulären Abdichtung** mit reduziertem Trokardurchmesser. **Legende:** (1) Ausparung für die Koronarostien, (2) Gitterverbindung zwischen den Abdichtmanschetten zur Stabilitätserhöhung, (3) Trägersystem der Abdichtmanschette mit Vorspannung, (4) Absaugleitung.

Somit müsste die Dichtungsmanschette eine gewisse Vorspannung und Eigenstabilität besitzen. Dies könnte durch eine spezielle Aufhängung und eine Gitterverbindung zwischen den beiden Manschettenringen realisiert werden (s. Abb. 49 c, d). In der vorliegenden Arbeit wurden zur supra- und subvalvulären Abdichtung herkömmliche Endotrachealtuben eingesetzt. Für einen zukünftigen klinischen Einsatz der Resektionskammer wäre die Entwicklung einer geeigneten supra- und subvalvulären Abdichtung ein wichtiger nächster Schritt. Eine derartige Abdichtung müsste zwischen Aortenklappe und den Ostien der Koronararterien positioniert werden, um so eine physiologische Perfusion der Koronararterien und damit des Myokards nicht zu blockieren. Eine Möglichkeit wäre es, eine anatomisch geformte Ringmanschette supra- und subvalvulär zu platzieren (s. Abb. 49a, b; Abb. 50). Den Abstand zwischen Trägerstruktur und Bulbus aortae mit einer Dichtungsmanschette zu überbrücken und zeitgleich die Ostien der Koronararterien auszusparen erscheint kompliziert und stellt besondere Ansprüche an das verwendete Material.

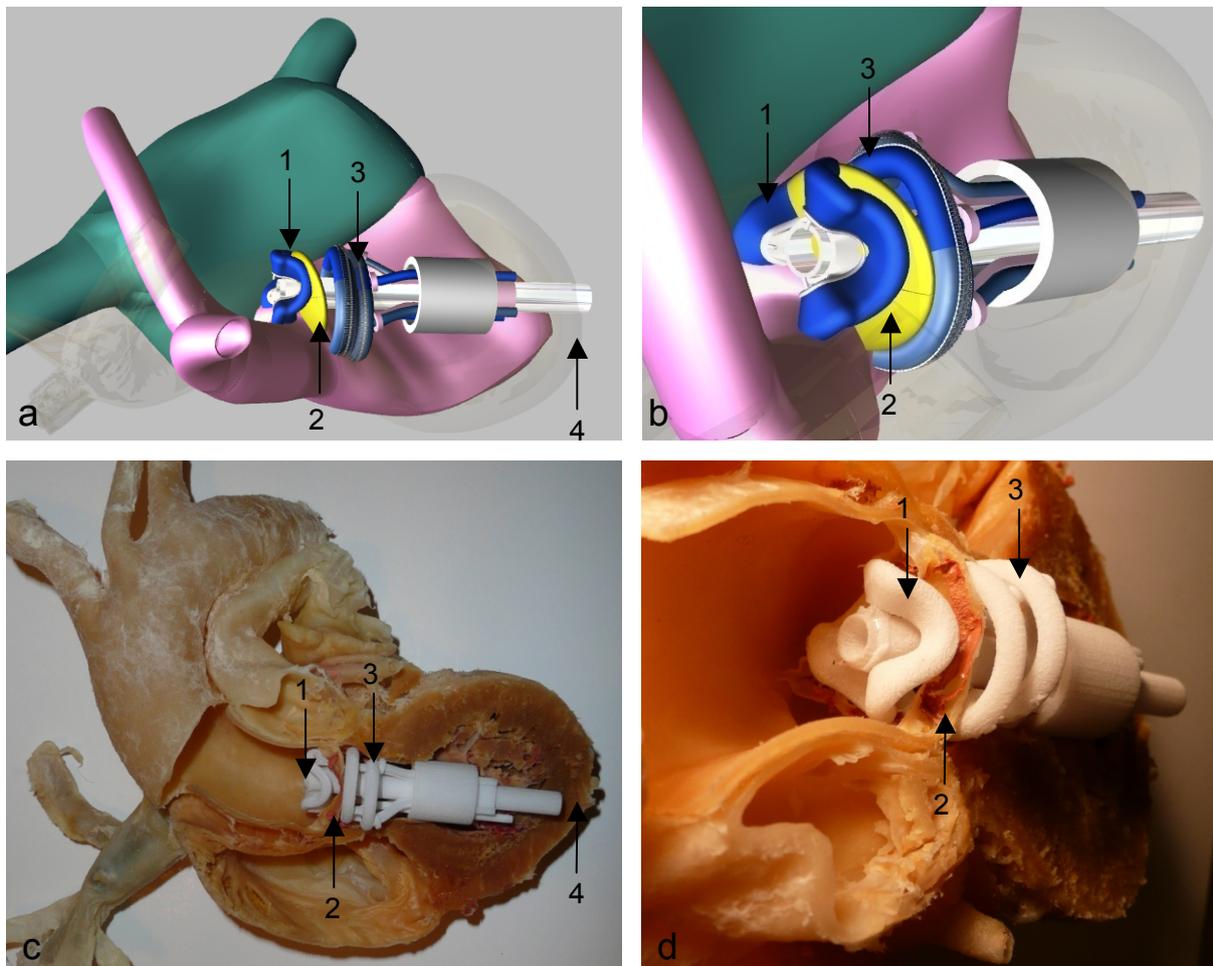


Abb. 50: a, b. CAD-Modell der optimierten Resektionskammer im linken Ventrikel c, d. Rapid-Prototype der optimierten Resektionskammer im linksventrikulären Ausflusstrakt eines plastinierten, humanen Herzens (sub- und supra- und subvalvulär platziert). **Legende:** (1) supra- und subvalvuläre Abdichtung, (2) Aortenklappe, (3) subvalvuläre Abdichtung, (4) Apex cordis.

In Hinblick auf die sich immer weiter entwickelnde intrakardiale Mikrochirurgie wäre eine suffiziente Abdichtung innerhalb des Herzens auch bei Endokarditiden, bei Herzscheidewanddefekten oder Interventionen an Semilunar- als auch Segelklappen hilfreich.

Diese Arbeit soll einen Beitrag zur Weiterentwicklung der intrakardialen Mikrochirurgie leisten. Es bleibt abzuwarten, wann diese Verfahren für den klinischen Einsatz bereit sein werden.

5. Zusammenfassung

Einleitung: In Zeiten einer steigenden Prävalenz der Aortenklappenstenose bei Patienten höheren Alters, ist die Entwicklung schonender, minimalinvasiver Therapiekonzepte in der Kardiochirurgie notwendig. Mittlerweile kann dem multimorbiden Patienten mit der Transkatheter-Aortenklappenimplantation eine alternative Therapieoption angeboten werden. Ein nächster Schritt ist die intrakardiale Mikrochirurgie zur Vorbereitung des Aortenklappenannulus. Um eine Transkatheter-Resektion der Aortenklappe in vivo durchführen zu können, ist der Einsatz einer Resektionskammer von entscheidender Bedeutung. In dieser Arbeit wurden neue Konzepte für den subvalvulären Teil dieser Resektionskammer entwickelt und in einem in vitro Modell am porcinen Herzen getestet.

Material und Methoden: Es wurden zwölf Prototypen für die subvalvuläre Abdichtung entworfen. Vier dieser Prototypen wurden ohne inflatable Bauteile und acht Prototypen mit inflatable Manschettendichtung hergestellt. Diese wurden an Modellen des linksventrikulären Ausflusstraktes getestet. Prototypen, die am Modell positive Abdichteigenschaften gezeigt hatten, wurden anschließend in einem in vitro Modell am porcinen Herzen vergleichend getestet und optimiert. Die Abdichtqualität der so ermittelten, optimalen Form der subvalvulären Abdichtung wurde an zehn porcinen Herzen gemessen. Die Ergebnisse wurden mit anatomischen Werten der untersuchten Herzen verglichen um Einflüsse der Anatomie auf die Abdichtqualität zu ermitteln.

Ergebnisse: Mit nichtinflatiblen Prototypen konnte eine suffiziente Abdichtung nicht etabliert werden. Die Prototypen mit inflatable Manschettendichtung zeigten im Vergleich bessere Abdichteigenschaften. Mit dem finalen Prototyp konnte in 60% der Versuche eine suffiziente Abdichtung bis zu 80 mmHg erreicht werden, wobei ein Versagen der Abdichtung sich meistens auf zu große Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes zurückführen ließ.

Diskussion: Durch direkte subvalvuläre Positionierung einer inflatable Abdichtmanschette konnte die Aortenklappe erfolgreich isoliert werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die variable Anatomie des linksventrikulären Ausflusstraktes einen großen Effekt auf die Abdichtqualität hat.

Schlussfolgerung: Folgend den Ergebnissen dieser Arbeit sollte für die subvalvuläre Abdichtung einer intrakardialen Resektionskammer eine größenadaptierte Doppelringmanschette mit zwischenliegender Saugung eingesetzt werden. In Hinblick auf die sich weiter entwickelnde intrakardiale Mikrochirurgie wäre eine suffiziente Abdichtung innerhalb des Herzens neben der Aortenklappenresektion auch bei Endokarditiden, bei Herzscheidewanddefekten oder Interventionen an Semilunar- als auch Segelklappen hilfreich. Daher sollte zukünftig eine geeignete supra-valvuläre Abdichtung entwickelt werden.

6. Literaturverzeichnis

Andersen, H R, Knudsen, L L, and Hasenkam, J M. 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. 1992; *Eur Heart J* (13): 704-708.

Berry, C, Cartier, R, and Bonan, R. Fatal ischemic stroke related to nonpermissive peripheral artery access for percutaneous aortic valve replacement. 2007; *Catheter Cardiovasc Interv* (69): 56-63.

Bleiziffer, S, Ruge, H, Mazzitelli, D, Schreiber, C, Hutter, A, Laborde, J C, Bauernschmitt, R, and Lange, R. Results of percutaneous and transapical transcatheter aortic valve implantation performed by a surgical team. 2009; *Eur J Cardiothorac Surg* (35): 615-620.

Boudjemline, Y and Bonhoeffer, P. Steps toward percutaneous aortic valve replacement. 2002; *Circulation* (105): 775-778.

Cohn, L H. Minimally invasive valve surgery. 2001; *J Card Surg* (16): 260-265.

Cribier, A, Eltchaninoff, H, Bash, A, Borenstein, N, Tron, C, Bauer, F, Derumeaux, G, Anselme, F, Laborde, F, and Leon, M B. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. 2002; *Circulation* (106): 3006-3008.

De, R F, Asgar, A, Davies, S, Delahunty, N, Kelleher, A, Trimlett, R, Mullen, M, and Moat, N. The left axillary artery--a new approach for transcatheter aortic valve implantation. 2009; *Eur J Cardiothorac Surg* (36): 807-812.

Drury, N E and Nashef, S A. Outcomes of cardiac surgery in the elderly. 2006; *Expert Rev Cardiovasc Ther* (4): 535-542.

Ferrari, E, Rizzo, E, Sulzer, C, and von Segesser, L K. Unexpected left ventricular free-wall rupture following an aortic catheter-valve implantation. 2010; *Eur J Cardiothorac Surg* (37): 242-244.

Flecher, E M, Curry, J W, Joudinaud, T M, Kegel, C L, Weber, P A, and Duran, C M. Coronary flow obstruction in percutaneous aortic valve replacement. An in vitro study. 2007; *Eur J Cardiothorac Surg* (32): 291-294.

Fox, C S, Guo, C Y, Larson, M G, Vasan, R S, Parise, H, O'Donnell, C J, D'Agostino, R B, Sr., Keaney, J F, Jr., and Benjamin, E J. Relations of inflammation and novel risk factors to valvular calcification. 2006; *Am J Cardiol* (97): 1502-1505.

Gerd Herold et al. *Innere Medizin*. 2009

H.R.Figulla, J.Cremer, T.Walther, U.Gerckens, R.Erbel, A.Osterspey, and R.Zahn. Position paper on catheter-based aortic valve surgery. 2009; *Der Kardiologe* (Volume 3, Number 3 / Juni 2009):

Hanzel, G S, Harrity, P J, Schreiber, T L, and O'Neill, W W. Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. 2005; *Catheter Cardiovasc Interv* (64): 322-326.

Heinz Konrad Müller. Abdichtung bewegter Maschinenteile. 1995

Herbert Renz-Polster et al. Basislehrbuch Innere Medizin. 2008

J.Rüdiger Siewert. Basiswissen Chirurgie. 2009

Latsios, G, Gerckens, U, and Grube, E. Transaortic transcatheter aortic valve implantation: A novel approach for the truly "no-access option" patients. 2009; Catheter Cardiovasc Interv

Lindroos, M, Kupari, M, Heikkila, J, and Tilvis, R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. 1993; J Am Coll Cardiol (21): 1220-1225.

Lutter, G, Ardehali, R, Cremer, J, and Bonhoeffer, P. Percutaneous valve replacement: current state and future prospects. 2004; Ann Thorac Surg (78): 2199-2206.

Lutter, G, Kuklinski, D, Berg, G, Von, S P, Martin, J, Handke, M, Uhrmeister, P, and Beyersdorf, F. Percutaneous aortic valve replacement: an experimental study. I. Studies on implantation. 2002; J Thorac Cardiovasc Surg (123): 768-776.

Mohler, E R, III, Gannon, F, Reynolds, C, Zimmerman, R, Keane, M G, and Kaplan, F S. Bone formation and inflammation in cardiac valves. 2001; Circulation (103): 1522-1528.

O'Brien, K D, Reichenbach, D D, Marcovina, S M, Kuusisto, J, Alpers, C E, and Otto, C M. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. 1996; Arterioscler Thromb Vasc Biol (16): 523-532.

Otto, C M. Aortic stenosis--listen to the patient, look at the valve. 2000; N Engl J Med (343): 652-654.

Otto, C M, Lind, B K, Kitzman, D W, Gersh, B J, and Siscovick, D S. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. 1999; N Engl J Med (341): 142-147.

Pavcnik, D, Wright, K C, and Wallace, S. Development and initial experimental evaluation of a prosthetic aortic valve for transcatheter placement. Work in progress. 1992; Radiology (183): 151-154.

Quaden, R, Attmann, T, Boening, A, Cremer, J, and Lutter, G. Percutaneous aortic valve replacement: resection before implantation. 2005; Eur J Cardiothorac Surg (27): 836-840.

Quaden, R, Klaws, G R, Theisen-Kunde, D, and Lutter, G. Percutaneous aortic valve replacement: first endovascular resection of human aortic valves in situ. 2007; Eur J Cardiothorac Surg (31): 305-

Rose, J C, Hufnagel, C A, Freis, E D, Harvey, W P, and Partenope, E A. The hemodynamic alterations produced by a plastic valvular prosthesis for severe aortic insufficiency in man. 1954; J Clin Invest (33): 891-900.

Ross, J, Jr. and Braunwald, E. Aortic stenosis. 1968; Circulation (38): 61-67.

Stewart, B F, Siscovick, D, Lind, B K, Gardin, J M, Gottdiener, J S, Smith, V E, Kitzman, D W, and Otto, C M. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. 1997; J Am Coll Cardiol (29): 630-634.

Strauch, J T, Kuhn, E, Haldenwang, P L, and Wahlers, T. Pulmonary trunk perforation during transapical minimal invasive aortic valve replacement. 2009; *Eur J Cardiothorac Surg* (35): 1094-1095.

Tietze, W. Handbuch Dichtungspraxis. 2003

Tops, L F, Kapadia, S R, Tuzcu, E M, Vahanian, A, Alfieri, O, Webb, J G, and Bax, J J. Percutaneous valve procedures: an update. 2008; *Curr Probl Cardiol* (33): 417-457.

Walther, T, Dewey, T, Wimmer-Greinecker, G, Doss, M, Hambrecht, R, Schuler, G, Mohr, F W, and Mack, M. Transapical approach for sutureless stent-fixed aortic valve implantation: experimental results. 2006; *Eur J Cardiothorac Surg* (29): 703-708.

Webb, J G, Chandavimol, M, Thompson, C R, Ricci, D R, Carere, R G, Munt, B I, Buller, C E, Pasupati, S, and Lichtenstein, S. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. 2006; *Circulation* (113): 842-850.

Ye, J, Cheung, A, Lichtenstein, S V, Pasupati, S, Carere, R G, Thompson, C R, Sinhal, A, and Webb, J G. Six-month outcome of transapical transcatheter aortic valve implantation in the initial seven patients. 2007; *Eur J Cardiothorac Surg* (31): 16-21.

Zegdi, R, Ciobotaru, V, Noghin, M, Sleilaty, G, Lafont, A, Latremouille, C, Deloche, A, and Fabiani, J N. Is it reasonable to treat all calcified stenotic aortic valves with a valved stent? Results from a human anatomic study in adults. 2008; *J Am Coll Cardiol* (51): 579-584.

7. Materialverzeichnis

Materialien der Herzmodelle

Nahtmaterial	Vicryl [®] , Ethicon, Johnson & Johnson MEDICAL GmbH Norderstedt, Deutschland
Zuleitung-Ausguss	Absaugkatheter Typ „Ideal“, 18 Charrière, B.Braun [®] , Melsungen, Deutschland
Ausgussmasse	ACRIFIX [®] 190, Evonik Degussa GmbH, Essen, Deutschland
Fugensilikon	Fugensilikon [®] , Max Bahr GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland
Dubliersilikon	ProContour [®] Dubliersilikon, S & C Polymer GmbH, Elmshorn, Deutschland
Zuleitung-Herzmodell 3	Heidelberger Verlängerung, B.Braun [®] , Melsungen, Deutschland

Materialien der Prototypen

Kombitubus	VBM Larynx-Tubus LTS-D #5, VBM Medizintechnik GmbH, Sulz a. N., Deutschland
E-Stangenrohr	E-Stangenrohr, Max Bahr GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland
Stahlblech	1 mm starkes Stahlblech, verzinkt, Max Bahr GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland

Nahtmaterial	Vicryl [®] , Prolene [®] , Ethicon, Johnson & Johnson MEDICAL GmbH Norderstedt, Deutschland
Überzug	PF-Handschuhe, Digitil [®] , Paul Hartmann AG, Heidenheim, Deutschland
Spritze	20ml Spritze, Discardit [®] II, Becton und Dickinson GmbH, Heidelberg, Deutschland
Aortenstentendoprothese	Typ E [®] -vita thoracic Stentgraft System, JOTEC GmbH, Hechingen, Deutschland
Trokar 1	Medical Separator [®] Access System, REF: C0606, 15 x 150 mm, Applied Medical, Rancho Santa Margarita, Kalifornien, USA
Trokar 2	Applied Medical Premium Disposable System [®] , REF: C0659, 12 x 100 mm, Applied Medical, Rancho Santa Margarita, Kalifornien, USA
Trokar 3	Applied Medical Premium Disposable System [®] , REF: C0788, 12 x 100 mm, Applied Medical, Rancho Santa Margarita, Kalifornien, USA
Klebstoff	UHU allplast [®] , UHU hart [®] , UHU Sekundenkleber blitzschnell [®] , UHU GmbH u. Co. KG, Bühl, Deutschland
Tauchformen	POM (weiß), Adolf Richter-Stahl-Metalle-Kunststoffe- GmbH, Kiel, Deutschland
Wachsdraht	pluradent Wachsdraht, pluradent AG & Co KG, Offenbach, Deutschland

Zuleitung Dichtungsmanschette Prelude® Sheath Introducer, Firma MeritMedical Systems Inc., South Jordan, Utah, USA

Geräte der Prototypenherstellung

Schieblehre Ha We 202.11, Hornbach Baumarkt, Bornheim bei Landau/Pfalz, Deutschland

Bohrer Säulenbohrmaschine SB 401/1, Einhell®, ISC GmbH, Landau, Deutschland

Fräse FCT-160F, Ferm Corporate-Ferm BV, Niederlande

Skalpelle Disposable Scalpell®, Feather Safety Razor Co., LTD Medical Division, Japan

Schraubstock Tischschraubstock, Max Bahr GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland

Materialien und Geräte für In-Vitro-Versuche

Schweineherzen Landschlachtereier Vollstedt, Bornhöred, Deutschland

Acrylglaswanne Entwurf Dipl. Physiker Max Feucker, Produktion Industriedesigner Peer Hülsenbeck, Kiel, Deutschland

Inlay und Griff POM (weiß), Adolf Richter-Stahl-Metalle-Kunststoffe-GmbH, Deutschland

Spritzen 50 ml Injectomat®-Spritze 50ml mit Kanüle, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland

Spülungsschlauch	Cordis Diagnostic Catheter, Familie INFINITY [®] , 6F, Katheter 1200, Typ PSI, Pigtail Cordis Medizinische Apparate GmbH, Hamburg, Deutschland
Tubus	Typ Microlaryngeal Tube 4,0, MLT [®] Mallinckrodt Medical, Athlone, Ireland
Rollerpumpe	Herzlungenmaschine, Typ 10-40-00, Stöckert Instrumente München, Deutschland
Optik 1	Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland
Optik 2	Streppel Glasfaser-Optik oHG, Wermelskirchen, Deutschland
Lichtleiter	Kabel, Olympus ART 12EA, Olympus Medical Systems Corporation, Japan
Bildprozessor	Olympus OTV-SC, Olympus Medical Systems Corporation, Hamburg, Deutschland, Japan
Lichtquelle	Olympus Viscera CLV-S40, Olympus Medical Systems Corporation, Hamburg, Deutschland, Japan
LCD-Monitor	Model 245T, Samsung Electronics GmbH, Schwalbach, Deutschland
Notebook	Dell XPS M 1710, Dell GmbH, Frankfurt a. M., Deutschland
Druckmessung	Herzkathetermessplatz, Mac Lab V6.0, GE Healthcare, München, Deutschland

Danksagung

Die größte Dankbarkeit gilt meinen Eltern, für die bedingungslose Unterstützung meines Studiums und für das Verständnis, dass sie meinen Entscheidungen entgegengebracht haben. Danke für alles!

Für die erstklassige Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Georg Lutter und meinem Betreuer Dr. René Bombien bedanken. Die Auswahl des Themas, die direkte Beratung, die Hilfestellungen bei aufkommenden Fragen und das sich immer "mal eben ein paar Minuten" Zeit und Geduld fanden, gaben mir stets das Gefühl gut aufgehoben zu sein.

Max Feuker gebührt großer Dank für all die Hilfe im Labor. Elica Tabakova danke ich für die Unterstützung beim Layout. Martin Hufeland danke ich für organisatorische Beratung. Christine Richter danke ich herzlich für die Durchsicht meiner Arbeit.

Allen anderen Mitarbeitern des Institutes, die hier namentlich nicht erwähnt sind, danke ich für die Hilfe und Unterstützung, die ich im Laufe meiner Arbeit erhalten habe sowie die freundschaftlichen Arbeitsbedingungen.

LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE ANGABEN

Name: Steimer
 Vorname(n): David Georg Michael
 Geburtsdatum: 02.12.1982
 Geburtsort: Frankfurt am Main
 Staatsangehörigkeit: deutsch
 Familienstand: ledig

SCHULISCHE AUSBILDUNG

1989 - 1993 Grundschule Bischofswiesen
 1993 - 1999 Gymnasium Berchtesgaden
 1999 - 2000 Parlamentarisches-Patenschafts-Programm des Deutschen
 Bundestages, Dutch Fork High School, Columbia,
 South Carolina, USA
 2000 - 2002 Gymnasium Berchtesgaden
 06/2002 Abitur

KRANKENPFLEGEPRAKTIKUM

04/2003 – 06/2003 Krankenpflegepraktikum Frauenklinik München West, München
 09/2003 – 10/2003 Krankenpflegepraktikum Kreiskrankenhaus Bad Reichenhall

STUDIUM

04/2004 - 03/2006 Immatrikulation an der Georg-August Universität Göttingen für den
 Studiengang Humanmedizin (Staatsexamen)
 03/2006 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 04/2006 Beginn des klinischen Studienabschnitts,
 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
 08/2007 Beginn mit den Arbeiten zu der vorliegenden Promotion

FAMULATUREN

08/2006 – 09/2006 Plastische Chirurgie, Lubinus Klinik, Kiel
09/2006 Neurochirurgie, UKSH, Kiel
03/2007 – 04/2007 Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Berchtesgaden
08/2007 Ophthalmologische Praxis, Berchtesgaden
03/2008 – 04/2008 Infektiologie/Chirurgie, Ramathibodi Hospital, Mahidol University,
Bangkok, Thailand

PRAKTISCHES JAHR

02/2009 – 06/2009 Innere Medizin, Asklepios Westklinikum, Hamburg
06/2009 – 10/2009 Chirurgie, University Hospital of Brooklyn, SUNY Downstate,
New York, USA
08/2009 – 10/2009 Chirurgie, UKSH, Kiel
10/2009 – 01/2010 Ophthalmologie, UKSH, Kiel

TÄTIGKEITEN NEBEN DEM STUDIUM

05/2006 – 02/2009 Chirurgischer Assistent im Operationssaal, Lubinus Klinik, Kiel
Abteilungen für Endoprothetik, Hand-, Fuß-, und Wirbelsäulenchirurgie
02/2009 – 06/2009 Mitarbeiter des Schlaflabors, Asklepios Westklinikum, Hamburg
Abteilung für Innere Medizin