

**Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Direktor: Prof. Dr. J. Cremer**

**Entwicklung und Überprüfung eines entnehmbaren Inlays für ein transapikales
Herzkathetersystem zur Aortenklappenresektion
mit dem Fokus auf die Anordnung der Resektionsinstrumente**

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

**vorgelegt von
SHAMITA CHATTOPADHYAY
aus Berlin**

Kiel 2011

1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. G. Lutter

2. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. med. B. Bein

Tag der mündlichen Prüfung: 20.04.2011

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 20.04.2011

Vorsitzender der Prüfungskommission: Prof. Dr. med. J. Cremer

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Aortenklappenstenose.....	1
1.2	Der Transkatheter-Herzklappenersatz	1
1.3	Zielsetzung.....	4
2	Material und Methoden.....	6
2.1	Entwicklung eines entnehmbaren Inlays	6
2.1.1	Verwendete Werkstoffe.....	6
2.1.2	Prototyp I.....	7
2.1.3	Prototyp II.....	7
2.1.4	Modellversuch	8
2.1.5	Prototyp III.....	10
2.1.6	Prototyp IV	10
2.1.7	Prototyp V	10
2.1.8	Prototyp VI	10
2.1.9	Prototyp VII	11
2.2	In vitro Versuche	11
2.2.1	Versuchsaufbau	11
2.2.2	Versuchsdurchführung	15
2.3	Histologie	17
2.3.1	Entnahme der Präparate.....	17
2.3.2	Einbetten und Schneiden des Gewebes	17
2.3.3	Hämatoxylin- Eosin- Färbung an Paraffinschnitten	18
3	Ergebnisse	19
3.1	Kathetersysteme und Anordnung der Resektionsinstrumente	19

3.1.1	Prototyp I.....	19
3.1.2	Prototyp II.....	20
3.1.3	Prototyp III.....	22
3.1.4	Prototyp IV	24
3.1.5	Prototyp V	26
3.1.6	Prototyp VI	28
3.1.7	Prototyp VII	30
3.2	Modellversuch	31
3.2.1	Prototyp I.....	32
3.2.2	Prototyp II.....	33
3.3	In vitro Versuche	34
3.3.1	Prototyp III.....	34
3.3.2	Prototyp IV	35
3.3.3	Prototyp V	35
3.3.4	Prototyp VI	35
3.3.5	Prototyp VII	36
3.4	Übersicht über die in vitro Versuchsergebnisse	37
3.4.1	Allgemeine Resektionszeit in Sekunden (s) und Diagramm.....	37
3.4.2	Tatsächliche Resektionszeit in Sekunden (s) und Diagramm	38
3.4.3	Resektionsergebnis in Prozent (%) und Diagramm.....	39
3.5	Makroskopische Auswertung	40
3.5.1	Prototyp III.....	40
3.5.2	Prototyp IV	40
3.5.3	Prototyp V	40
3.5.4	Prototyp VI	40
3.5.5	Prototyp VII	41
3.6	Bilddokumentation makroskopisch sichtbarer Läsionen.....	43

3.7	Histologische Ergebnisse	47
4	Diskussion	51
4.1	Prototyp I	54
4.2	Prototyp II	55
4.3	Prototyp III	56
4.4	Prototyp IV	58
4.5	Prototyp V	60
4.6	Prototyp VI	62
4.7	Prototyp VII	63
4.8	Probleme der Prototypen und Zukunftsperspektiven.....	65
5	Zusammenfassung	67
6	Abbildungsverzeichnis.....	68
7	Tabellenverzeichnis.....	73
8	Diagrammverzeichnis	74
9	Literaturverzeichnis	75
10	Anhang	79
10.1	Materialien Katheterproduktion.....	79
10.2	Geräte Katheterproduktion	83
10.3	Materialien und Geräte für die in vitro Versuche	84
11	Eidesstattliche Erklärung	86
12	Lebenslauf.....	87
13	Danksagung	88

Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ABU	Anterior Balloon Unit
ACL	Acoronary leaflet
ARZ	Allgemeine Resektionszeit
cm ²	Quadratzentimeter
cm	Zentimeter
°C	Grad Celsius
et al.	Und andere
LCA	Left coronary artery
LCL	Left coronary leaflet
µl	Mikroliter
ml	Milliliter
mm	Millimeter
n	Stichprobenumfang
OP	Operation
POM	Polyoxymethylen
RCA	Right coronary artery
RCL	Right coronary leaflet
s	Sekunde
TRZ	Tatsächliche Resektionszeit
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

Verengungen der Aortenklappe im Zuge degenerativer Erkrankungen mit hämodynamischer Beeinträchtigung der Patienten müssen aus prognostischen Gründen und zur Verbesserung der Lebensqualität operativ behandelt werden. Die reguläre Öffnungsfläche der Aortenklappe beträgt in etwa 2,5–3,5 cm². Bei einer Öffnungsfläche von < 1-1,5cm² kommt es zu einer klinisch relevanten Erhöhung des Ausflusswiderstandes des linken Ventrikels [Fuster, O'Rourke, Walsh, Poole-Wilson: Hurst's: The Heart]. Schreitet die Aortenklappenstenose voran [Pellikka et al. 2005], kommt es durch die verminderte Klappenöffnungsfläche zu einem Bluthochdruck im linken Herzen mit konsekutiver linksventrikulärer Hypertrophie, progredienter Dyspnoe bis hin zu einem Lungenödem durch eine zunächst diastolische und später auch systolische Herzinsuffizienz, Synkopen durch Minderdurchblutung des Gehirns und im Endeffekt zu einem Pumpversagen des linken Herzens.

1.2 Der Transkatheter-Herzklappenersatz

Derzeit besteht der Goldstandard zur Behandlung der Aortenklappenstenose im chirurgischen Ersatz der erkrankten Klappe. Der Eingriff wird in klassischer Form mit Unterstützung durch die Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Nach Entfernen der stenosierten Aortenklappe gibt es Ersatzmöglichkeiten durch eine mechanische Prothese, eine biologische Klappe oder ein Homograft, also eine Aortenklappe eines menschlichen Spenders. Die symptomatische Aortenklappenstenose tritt bevorzugt im höheren Lebensalter auf mit einem Altersgipfel von 60-75 Jahren [Renz-Polster, Krautzig, Braun: Basislehrbuch Innere Medizin]. Bedingt durch die demographische Entwicklung nimmt die Prävalenz der Erkrankung zu. Wegen des im Alter erhöhten Operationsrisikos wurden neue operative und interventionelle Methoden entwickelt, um die Aortenklappe minimal-invasiv zu ersetzen [Knudsen et al. 1993, Pavcnik et al. 1992, Boudjemline und Bonhoeffer 2002 a,b, Bauer et al. 2004, Smerup et al. 2004, Hanzel et al. 2005, Webb et al. 2006, Ye et al. 2006]. Hierdurch kann die Narkosezeit verringert, auf eine Herz-Lungen-Maschine verzichtet [Lutter et al. 2009] und ein längerer Aufenthalt auf der Intensivstation vermieden werden [Sharony et al. 2003].

Im Jahr 2002 führten Alain Cribier und seine Arbeitsgruppe den ersten perkutanen Aortenklappenersatz bei einem 57jährigen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose durch [Cribier et al. 2002]. Seither werden zunehmend weltweit Aortenklappenstents über die Leiste oder nach einer Mini-Thorakotomie über der Herzspitze implantiert [Cribier et al. 2002, Cribier et al. 2004, Ferrari et al. 2004, Huber et al. 2005, Walther et al. 2006, Webb et al. 2007]. Bei diesem Eingriff wird zunächst die kalzifizierte Klappe über einen Ballonkatheter dilatiert (Valvuloplastie) und ein klappentragender Stent über die ursprüngliche Klappe implantiert. Es erfolgt keine Resektion der alten Aortenklappe vor Implantation der neuen. Durch das Belassen der erkrankten Klappe erhöht sich allerdings das Risiko einer cerebralen Embolie durch die Valvuloplastie. Aufgrund der in situ verbleibenden Verkalkungen kann es zu paravalvulären Leckagen, systemischen Embolien, Stentmigrationen, einer Verlegung der Koronarostien [Flecher et al. 2007] und einer zu kleinen Aortenklappenöffnungsfläche kommen, da das Stentgerüst die kalzifizierten Anteile nicht verdrängen kann [Zegdi et al. 2008]. Um diese Probleme zu lösen, wäre eine Transkatheter-Resektion der Aortenklappe vor der Implantation notwendig. Die positiven Aspekte der Resektion vor Implantation wurden in unserer Arbeitsgruppe bereits in früheren Arbeiten evaluiert [Lutter et al 2002, Lutter et al. 2004, Quaden et al. 2005]. Dabei wurde die Idee einer Aortenklappenisoliationskammer entwickelt. Diese Kammer schafft einen abgeschlossenen Raum um die Aortenklappe, um diese unter Sicht sicher entfernen zu können [Quaden et al. 2008].

Es sollte nun ein Kathetersystem entwickelt werden, mit dem man durch einen Trokar einen Weg zur Aortenklappe schafft. Der Zugang zum Herzen würde ohne Sternotomie zwischen dem vierten und fünften Rippenbogen durch eine Mini-Thorakotomie über der Herzspitze gewählt [Bombien et al. 2009 b]. Die Abdichtung des OP-Feldes würde durch die Aortenklappenisoliationskammer selbst gewährleistet werden. Im linken Ventrikel würde ein Ballon, der über dem Trokargehäuse liegt (Kammerballon), die Kammer von ventrikulär isolieren. Die Aorta ascendens würde durch eine kleinere, dem Durchmesser angepasste, Ballonkonstruktion verschlossen (siehe Abb. 1-1). So würde verhindert, dass Schwebpartikel oder auch Debris in den Blutkreislauf gelangen und Embolien verursachen könnten. In den Trokar würde ein zur Resektion der kalzifizierten Klappe konstruiertes System, ein entnehmbares Inlay, vorgebracht werden, in dem mehrere Kanäle zum Einführen der Resektionsinstrumente vorhanden sind.

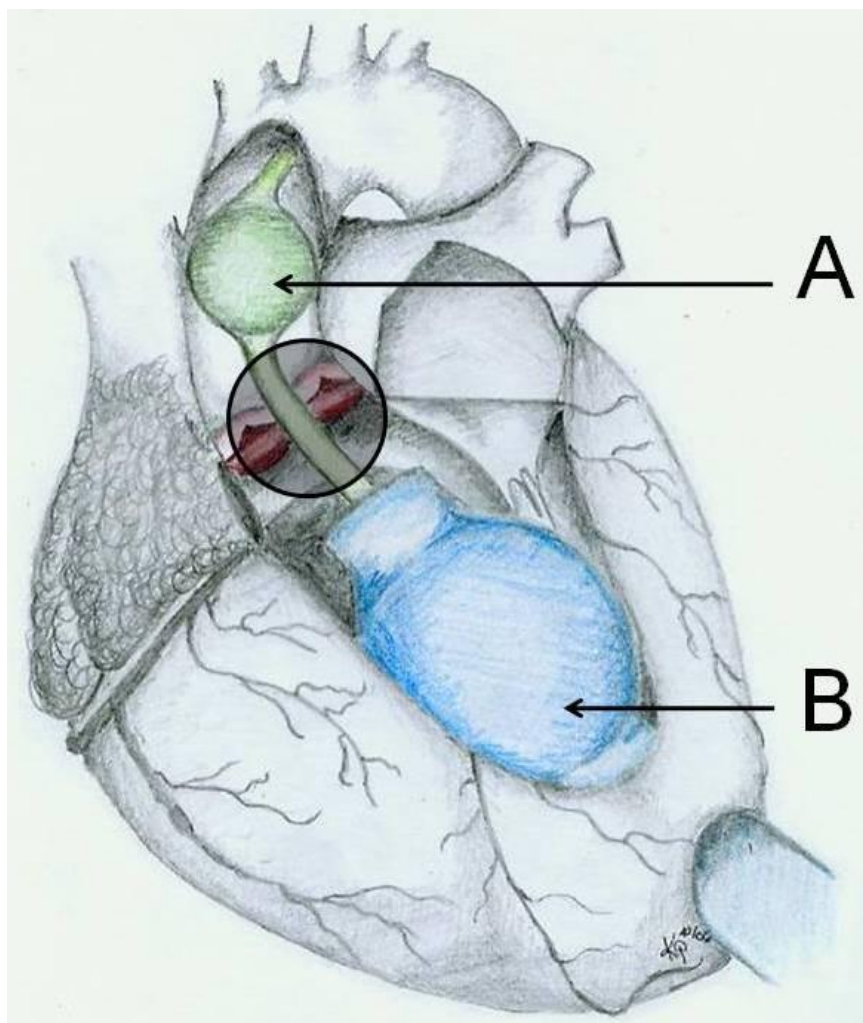


Abb. 1-1: Übersicht über ein Kathetersystem mit Zugang von transapikal mit aortaler (A) und ventrikulärer (B) Abdichtung und der Resektionskammer mit Aortenklappe (Kreis).

Das System und die Instrumente in den Kanälen müssten im Trokar so viele Freiheitsgrade wie möglich besitzen, damit ein Maximum an Klappenfläche reseziert werden kann [Bombien et al., 2010]. Nach visueller Orientierung mit Hilfe des Endoskops würde die Klappentasche mit einer katheterbasierten Mikropinzette gefasst und mit dem Laser reseziert (siehe Abb. 1-2).

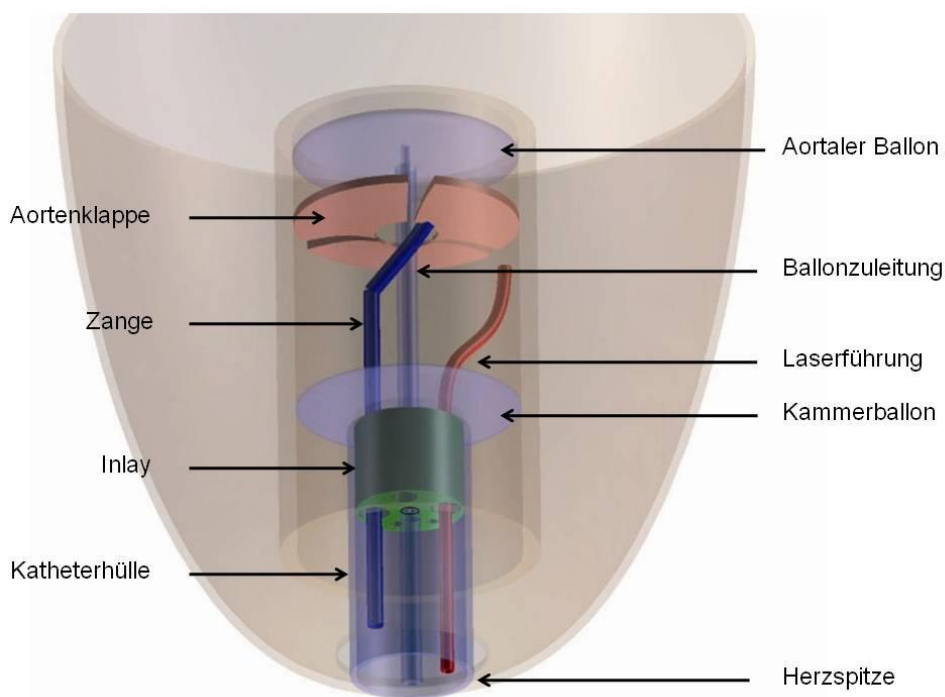


Abb. 1-2: Systematische Übersicht über das entnehmbare Inlay nach Einführung des Kathetersystems über die Herzspitze

Sollten Debris das Blickfeld beeinträchtigen, könnte die OP-Kammer über einen entsprechenden Kanal mit Kochsalzlösung gespült werden. Nach erfolgter Resektion würde das Inlay aus dem Trokar herauszunehmen sein, um ein anderes System zur Implantation des Klappenersatzes einzubringen. In unserer Arbeitsgruppe wurde bereits ein Prototyp des Instrumentariums für die Resektion der Aortenklappe vor Implantation eines Klappenersatzes entwickelt. Es geht nun um die Weiterentwicklung dieses Prototyps mit einem entnehmbaren Inlay.

1.3 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden experimentellen Doktorarbeit ist die Entwicklung und Überprüfung eines Kathetersystems, mit dem die katheterbasierte Resektion der Aortenklappe vor Implantation eines klappentragenden Stents erfolgen kann. Es handelt sich dabei um ein entnehmbares Inlay, das in einen proximalen und in einen distalen Anteil gegliedert ist. Für dieses muss ein geeigneter Werkstoff gefunden werden, in den Kanäle für die Resektionsinstrumente angebracht werden können. Ferner soll die für eine optimale Aortenklappenresektion benötigte Anordnung der Instrumente entwickelt und die Kathetersysteme an porcinen Herzen mittels in vitro

Versuchen getestet werden. Das Operationsgebiet wird danach auf mögliche Gewebsschäden überprüft, die durch die Resektion verursacht wurden. Abschließend sollen Zukunftsperspektiven der perkutanen Resektion vor Implantation eines Klappenersatzes angesprochen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Entwicklung eines entnehmbaren Inlays

2.1.1 Verwendete Werkstoffe

Die knetbare Modelliermasse FIMO® aus Polyvinylchlorid (PVC) und Weichmachern eignete sich als Werkstoff. Zu einem Zylinder geknetet konnte man FIMO® bei 130°C 45 Minuten im Ofen härten. Es entstand ein Block, in den an einer Säulenbohrmaschine (SB 401/1 Einhell®, ISC GmbH, Deutschland) Instrumentenkanäle für die Optik, den Laser, die Greifzange, den aortalen Ballon (Anterior Balloon Unit, ABU) und den Spülschlauch eingebracht werden konnten (s. Abb. 2-1).

Als mechanisch schwierig erwies sich, FIMO®-Zylinder von mehr als 45 mm Länge mit kleinen Instrumentenkanälen zu versehen. Da Bohr-Einsätze mit sehr kleinen Durchmessern nicht mehr senkrecht bohren, sondern ausschwenken, mussten an die gebohrten FIMO®- Zylinder Verlängerungen für die Kanäle angebracht werden.

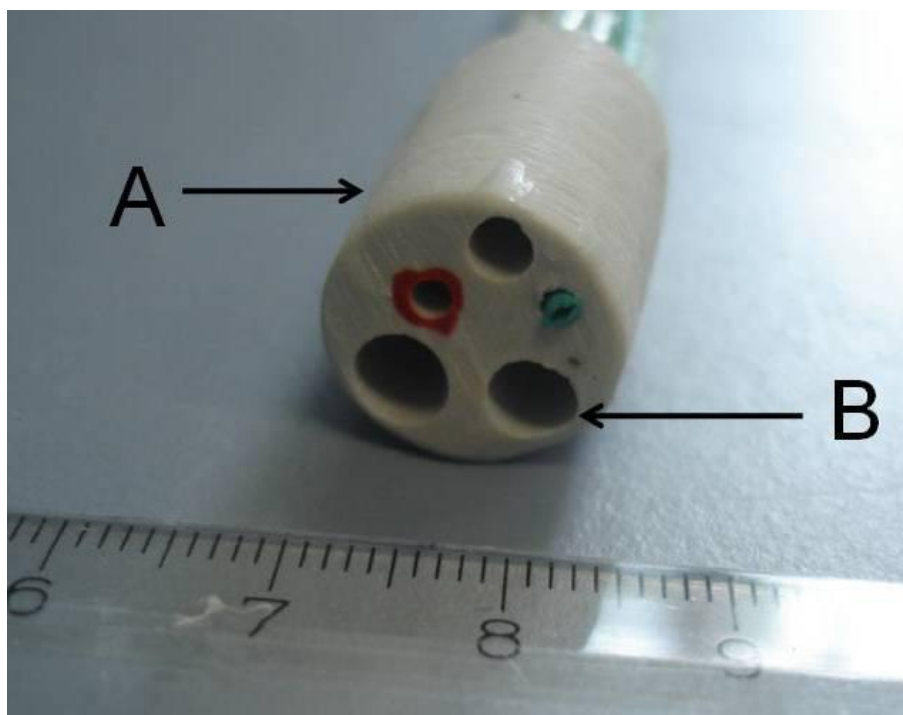


Abb. 2-1: FIMO®-Zylinder (A) mit gebohrten Kanälen (B)

Sieben Kathetersysteme wurden entwickelt und in den Laboratorien der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des UKSH Campus Kiel in der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. med. Georg Lutter angefertigt. Fünf davon wurden im in vitro Versuch getestet.

2.1.2 Prototyp I

Die äußere Hülle des ersten Kathetersystems war der Applied-Medical-Separator®-Gewinde-Trokar. Der Außendurchmesser des Trokars betrug 18 mm, der Innendurchmesser 16 mm und die Länge betrug 207 mm. Er wurde an der Vorderseite mit dem durch ein Skalpell abgelösten Ballon eines VBM-Larynxtubus (VBM Larynxtubus LTS-D # 5, VBM-Medizintechnik GmbH, Deutschland) versehen (siehe Abb. 2-2). Der Ballon wurde über den Trokar gezogen. Zuvor wurde eine kleine Vertiefung in den Trokar gefräst, damit die Ballonzuleitung, ein Diagnostikkatheter von Cordis, zur Inflation und Deflation, positioniert werden konnte, ohne auf der glatten, runden Fläche zu entgleiten. Zuleitung und Ballon wurden mit Sekundenkleber befestigt.

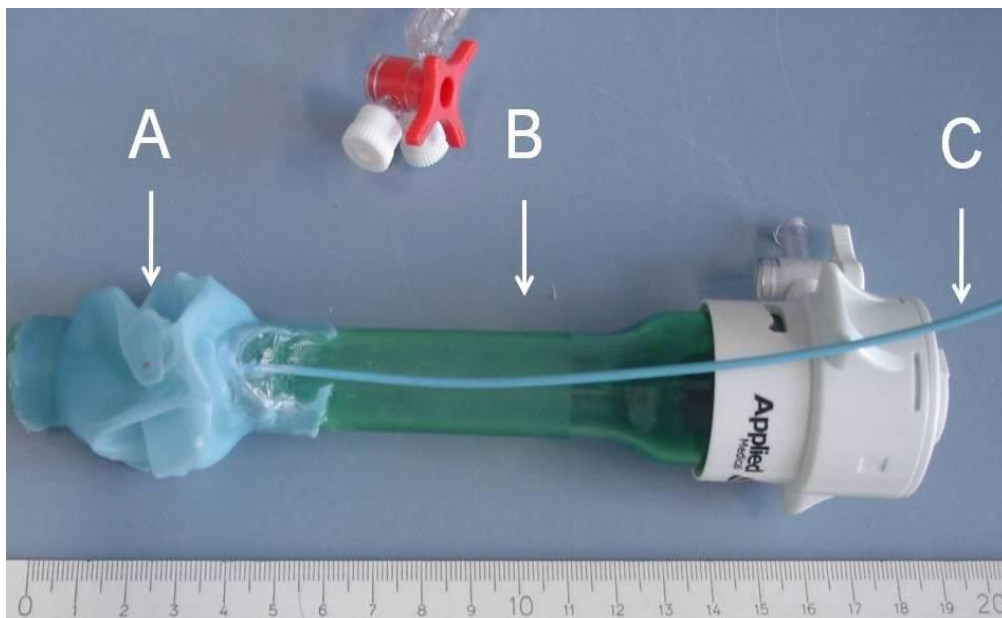


Abb. 2-2: Applied-Medical-Separator®-Gewinde-Trokar (B) versehen mit dem Ballon-Cuff (A) von einem VBM-Larynxtubus und Ballonzuleitung aus einem Diagnostikkatheter

Der vordere Teil des ersten Prototyps bestand aus einem FIMO®-Zylinder mit einer Länge von 18 mm und einem Durchmesser von 15 mm. Der Zylinder wurde unter Zuhilfenahme der Säulenbohrmaschine mit sechs Bohrungen versehen.

2.1.3 Prototyp II

Der zweite Prototyp wurde mit der gleichen Außenhülle wie Prototyp I ausgestattet, wobei eine Kürzung derselben um 25 mm vorgenommen wurde. Ebenso bestand der vordere Anteil des Inlays aus FIMO® mit einer Länge von 22 mm und einem Durchmesser von 15 mm.

2.1.4 Modellversuch

Vor der Erprobung im in vitro Versuch wurde der linke Ventrikel in einem Modell dargestellt. Ein Kunststoffrohr und ein anschraubbarer Kunststoffbogen dienten als Veranschaulichung des linken Ventrikels und des Aortenbogens (siehe Abb. 2-3). An der Krümmung des Bogens wurde eine rund geschnittene Kunststoffplatte, in der mittig ein Kreis ausgeschnitten wurde, angebracht. An diese Öffnung wurde eine aus Latex-Handschuhen gefertigte Aortenklappe geklebt (siehe Abb. 2-4). Zur Verdunkelung wurde am freien Ende des Kunststoffbogens ein Pappdeckel ausgeschnitten und angebracht. Das freie Ende des Rohrs war somit die Herzspitze. Es wurden anatomisch korrekte Positionen für die Herzscheidewand, die Mitralklappe und die Koronarostien festgelegt.

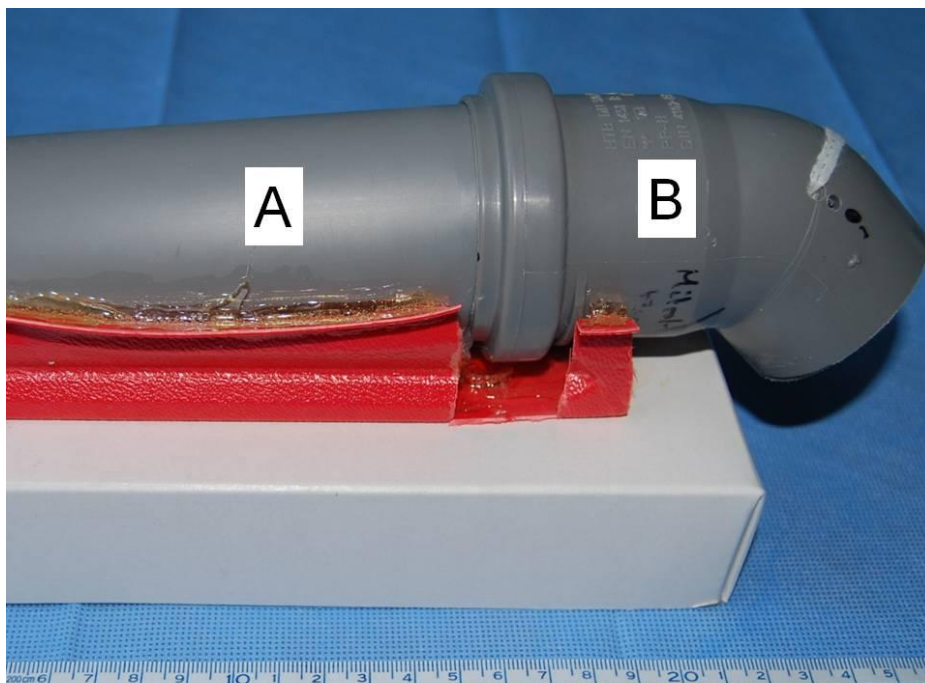


Abb. 2-3: Simulation des linken Ventrikels durch Modell. Das gerade Rohr (A) stellt den linken Ventrikel dar, am Übergang zum anschraubbaren Bogen (B) befindet sich die Klappenebene.

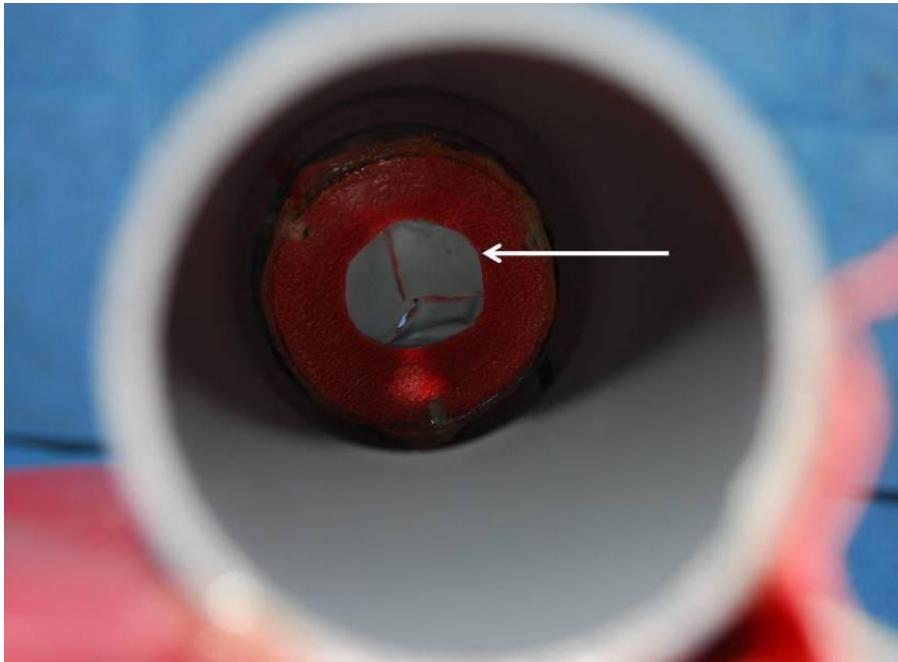


Abb. 2-4: Einblick in das Kunststoffrohr von der Modell-Ventrikel-Seite; der weiße Pfeil deutet auf die Modell-Klappenebene hin, die aus Latexhandschuhen gefertigt worden ist.

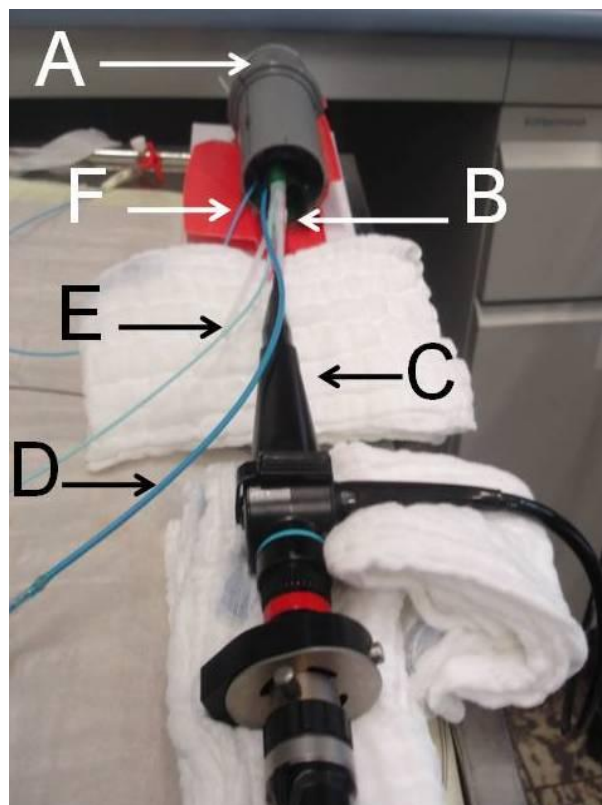


Abb. 2-5: Prototyp I (B) im Rohrmodell (A) mit Zuleitung der ABU (Anterior Balloon Unit, D), Spülschlauch (E), Zuleitung für den Kammerballon (F) und dem hinteren Anteil des Endoskops (C).

Nach Trokareinführung erfolgte die Positionierung des Trokars, indem der Kammerballon mit 60 ml Luft inflatiert wurde. Es folgten das Inlay (Prototyp I und II) und die einzelnen Versuchsinstrumente (siehe Abb. 2-5). Anschließend konnte die Orientierung in der OP-Ebene mittels Optik erfolgen. Durch die Orientierung in der OP-Ebene wurden den anatomischen Begebenheiten Gradzahlen zugeordnet. Des Weiteren wurde die Anordnung und das Verhältnis der Instrumente zueinander im Hinblick auf die Klappenresektion analysiert und bewertet.

2.1.5 Prototyp III

Der Bau des Prototyp III folgte auf die Ergebnisse des Modellversuchs mit den vorangegangenen Prototypen. Auch hier wurde der mit dem Ballon eines VBM-Larynxtubus versehene Applied-Medical-Separator®-Trokare von den Prototypen I und II übernommen. Der vordere Anteil des Inlays des Prototyp III bestand weiterhin aus FIMO®, war 41 mm lang und hatte einen Durchmesser von 14,5 mm.

2.1.6 Prototyp IV

Prototyp IV war eine verkleinerte Version von dem vorangegangenen System. Der Applied-Medical-Premium-Disposable-System-Trokare mit einer Länge von 165 mm (mit abnehmbarer Schleuse, ohne Schleuse 138 mm Länge), einem vorderen Außendurchmesser von 15 mm und einem vorderen Innendurchmesser von 12,5 mm, wurde als Außenhülle für dieses System genutzt. Auch hier wurde der Trokare mit dem Ballon eines VBM-Larynxtubus überzogen. Das Inlay aus FIMO® hatte eine Länge von 27,5 mm und einen Durchmesser von 12,8 mm.

2.1.7 Prototyp V

Die Außenhülle des Prototyp V wurde von Prototyp IV übernommen. Das Inlay bestand weiterhin aus FIMO® und hatte einen Durchmesser von 12,5 mm und eine Länge von 24,5 mm.

2.1.8 Prototyp VI

Polyoxymethylen (POM) wurde als Alternativmaterial zur Produktion der Kathetersysteme hinzugezogen. Das FIMO® musste vorher, wie bereits erwähnt, im Ofen gehärtet werden. Dieser Arbeitsschritt fiel bei POM weg und man konnte dieses Material in vorgefertigten Durchmessern erwerben. Das Inlay von Prototyp VI hatte einen Durchmesser von 12,5 mm und eine Länge von 28 mm.

2.1.9 Prototyp VII

Bei Prototyp VII wurde die Außenhülle der vorangegangenen Kathetersysteme übernommen. Das Inlay aus Polyoxymethylen hatte einen Durchmesser von 12,5 mm und eine Länge von 28,5 mm.

2.2 In vitro Versuche

Jedes getestete Kathetersystem durchlief eine Versuchreihe von fünf in vitro Versuchen, in denen die perkutane transapikale Klappenresektion in einem speziellen Versuchsaufbau simuliert werden konnte.

2.2.1 Versuchsaufbau

Für die Simulationsoperation der perkutanen transapikalen Aortenklappenresektion diente eine Acrylglas-Wanne mit zwei runden Seitenöffnungen als Anschraubmöglichkeit von Pumpschläuchen einer Kreiselpumpe von einer Herz-Lungen-Maschine (siehe Abb. 2-6) als Basisvorrichtung. In der Wanne war ein herausnehmbares und höhenverstellbares Metallgitter angebracht, auf dem das zu operierende Herz gelegt und durch einen an den linken Vorhof genähten Verbindungsschlauch an das Pumpensystem angeschlossen werden konnte, so dass der linksventrikuläre Blutkreislauf simuliert wurde.

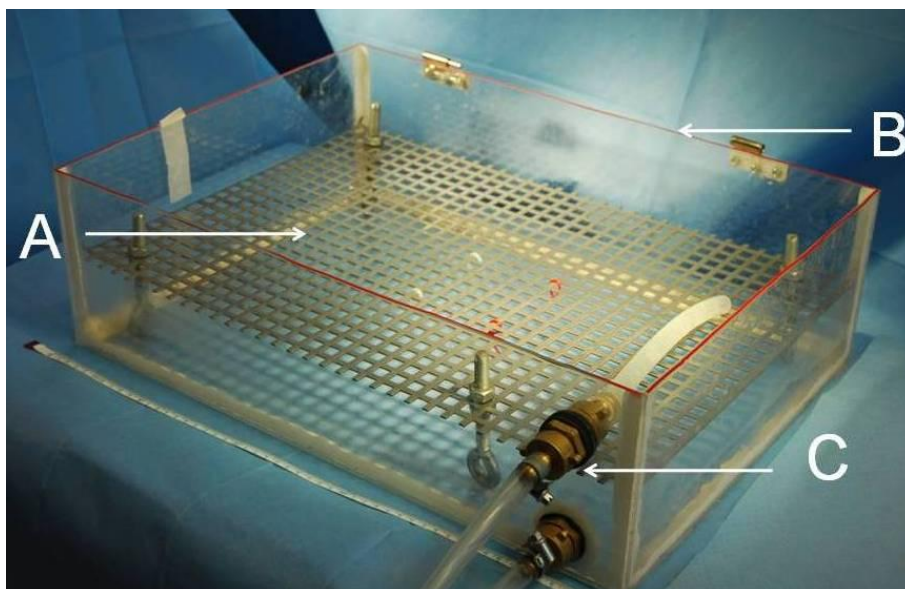


Abb. 2-6: Acrylglaswanne (B) mit Metallgitter (A) als Ablage für das porcine Herz und zu- und abführende Schläuche (C) für den simulierten großen Kreislauf

Die gesamte Vorrichtung war auf einem OP-Tisch positioniert und die Schläuche der Kreislumpumpe an diese angeschlossen. Es erfolgte ein konstanter Zulauf von Wasser aus einem Reservoir, in das ein Ende des Schlauchsystems mündete. Das Volumen pro Zeit, das in den simulierten Kreislauf gepumpt wurde, war variabel. Es konnte durch diesen Wasserkreislauf Druck auf die OP-Kammer ausgeübt und so die Abdichtung durch die Ballons überprüft werden. Das Wasserreservoir bedurfte regelmäßiger Kontrolle hinsichtlich seines Füllungsvolumens.

Als Haltevorrichtung des Inlay-Trokarers diente eine Metallhalterung (siehe Abb. 2-7), mit welcher der Trokar fixiert werden konnte. Das Endoskopsystem mit der Lichtquelle, dem Monitor, dem Netzgerät für das Endoskop (siehe Abb. 2-8) und der Laser waren nahe dem OP-Tisch positioniert, so dass Operateur und Assistent diesen Geräten gegenüberstanden. Das Endoskop wurde an die zugehörigen Geräte angeschlossen und an einem Stativ fixiert.

Das Hauptgerät des Lasers (siehe Abb. 2-9) wurde mit einer Laserfaser (Ceram Optik, Core Diameter) konnektiert und über eine eigenständige Führung in Form einer Formgedächtnislegierung (entwickelt im Institut für Mikrotechnik, Braunschweig, siehe Abb. 2-10) in das Inlay eingebracht. Des Weiteren war ein Messplatz für die Druckmessung in der ABU, im ventrikulären Ballon und in der OP-Kammer angebracht. Konstante Drücke wiesen auf die Dichtigkeit der Ballons und entsprechend der OP-Kammer hin.

Auf einer Instrumentenablage neben dem Wetlab wurden Nahtmaterial, Torniquets, Skalpell, eine chirurgische Schere, Klemmen, Pinzetten, Spritzen zur Inflation der Ballons, der Separator für die Trokareinführung, eine mikroinvasive Zange (Durchmesser von 1,5 mm) und ein mit Wasser gefülltes Gefäß für die Füllung der Ballons bereitgestellt. Die im Versuch verwendeten porcinen Herzen wurden vom Schlachthof bezogen.

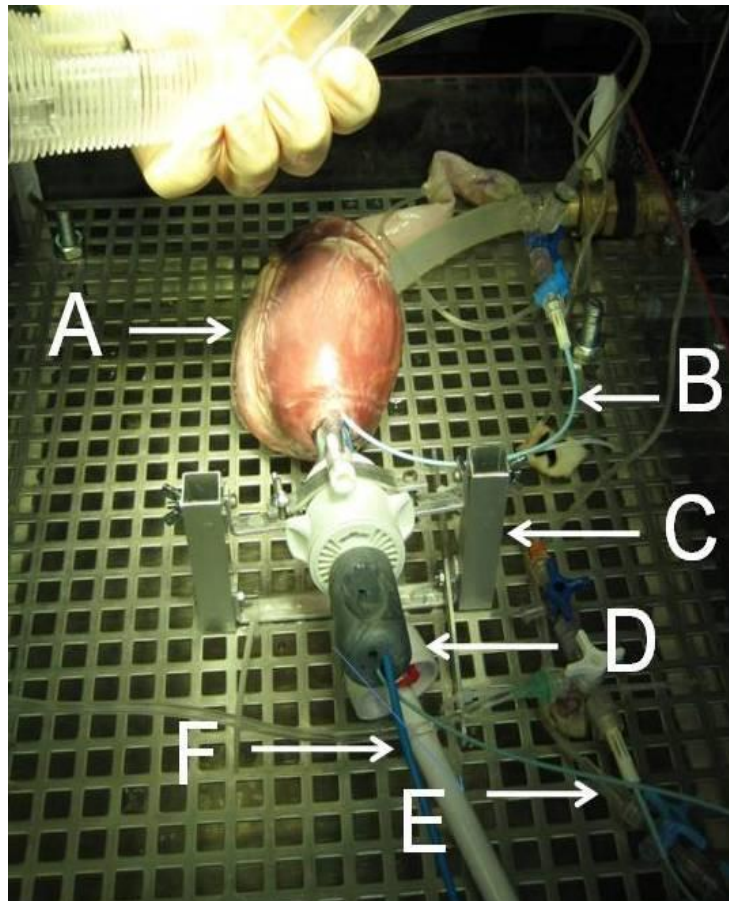


Abb. 2-7: In vitro Versuchsaufbau: Porcines Herz (A), Kammer-Ballonzuleitung (B), Metallhalterung für den Trokar (C), hinterer Anteil von Prototyp IV (D), Spülschlauch (E) und Zuleitung der ABU (Anterior Balloon Unit, F).

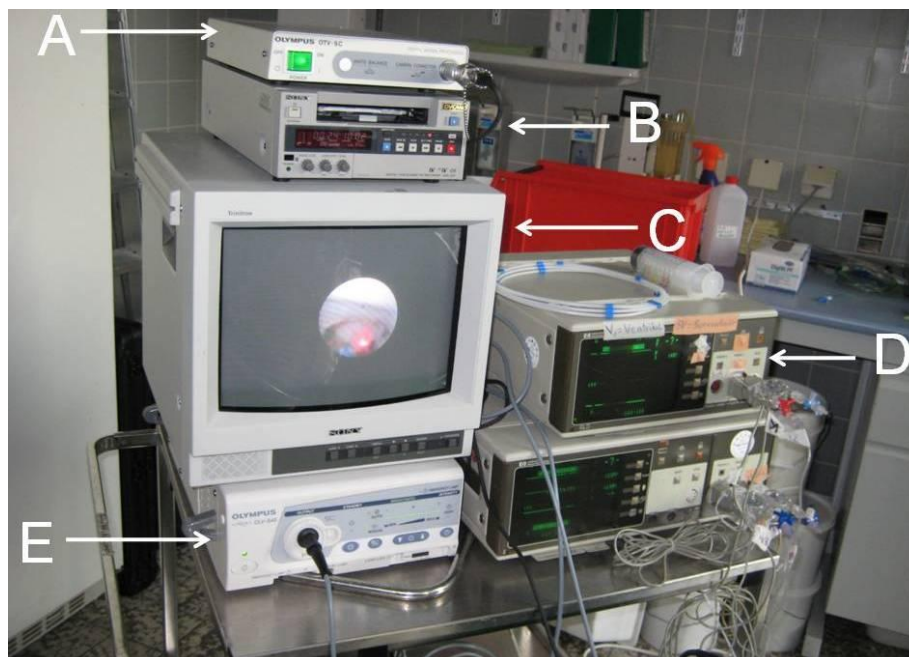


Abb. 2-8: Lichtquelle (A), Video-Aufnahmegerät (B), Monitor (C), Geräte für die Druckmessung (D), Endoskop-Netzgerät (E)



Abb. 2-9: Hauptgerät des Thulium-YAG-Lasers

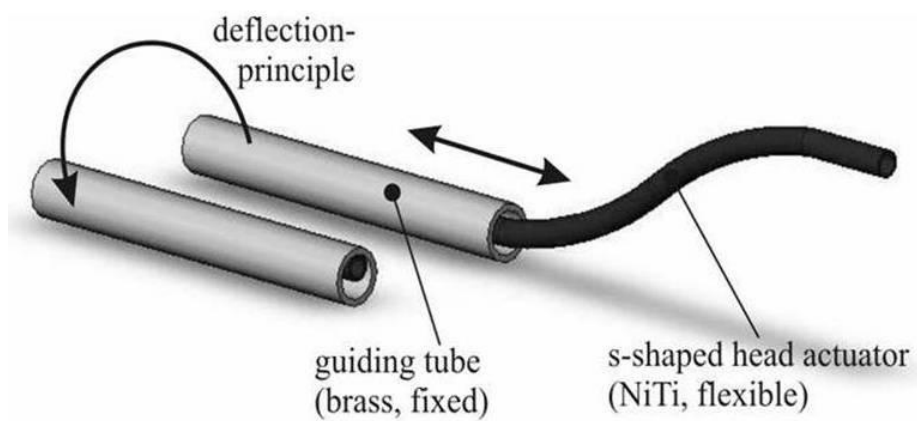


Abb. 2-10: Prinzip der Formgedächtnislegierung mit S-förmigem vorderen Anteil

2.2.2 Versuchsdurchführung

Die *in vitro* Versuche begannen mit der Einführung des Trokars über einen Separator in die Herzspitze. Zur Stabilisierung wurde nach Entnahme des Separators eine vorher um den Trokar genähte Tabaksbeutelnaht mit Tourniquets festgezogen. Daraufhin wurde das Inlay mit ABU eingeführt. Die Zuleitungen von ABU und Kammerballon wurden mit dem Druckmesssystem verbunden, so dass die Druckmessung mit der Wasserzufuhr in die Ballons beginnen konnte. Davor wurde stets ein Nullabgleich vorgenommen. Die ABU wurde im Median mit 7 ml Wasser (Bereich von 3-20 ml) befüllt und damit in der aufsteigenden Aorta als Abdichtung installiert. Der Kammerballon wurde im Median mit 40 ml Wasser (Bereich von 30-110 ml) befüllt und positioniert. Die über das Drucksystem ermittelten Drücke wurden notiert. Nun wurde das Endoskop in den dafür vorgesehenen Kanal eingeführt und die Orientierungsfähigkeit in der OP-Kammer und in Bezug auf die Klappenebene beurteilt. Bei Bedarf konnte der Kammerballon geleert und der Trokar zur verbesserten Einstellung zur OP-Ebene repositioniert werden.

Bei Vorhandensein von Koageln und Debris in der OP-Kammer wurde diese über den entsprechenden Inlay-Kanal mit Wasser gespült, um die Sicht zu verbessern. Es folgte die Einführung der Greifzange und der Laserfaser, die mit dem Hauptgerät verbunden war. Der S-förmige vordere Anteil dieser Legierung (siehe Abb. 2-10) ermöglichte eine nicht einfach nur starre, geradeaus gerichtete, sondern eine kreisförmige Resektion der gesamten Aortenklappenfläche. Nach sicherem Griff einer Klappentasche (siehe Abb. 2-11) wurde der Laser aktiviert. Der rote Zielstrahl ließ die Erkennung des Laserziels im OP-Feld und die Beurteilung des Resektionswinkels zwischen Laserstrahl und Tasche zu. Das Inlay wurde im Trokar gedreht und dadurch die gegriffene Tasche angezogen und gespannt, damit möglichst viel Zielfläche für den Laser geboten wurde. Bei weitestgehend rechtem Winkel zwischen Laser und Klappentasche begann die Resektion (siehe Abb. 2-12). Die Tasche wurde bogenförmig entlang des Annulus aortae vom umliegenden Gewebe gelöst. Die aktive Resektionszeit wurde protokolliert und jede Tasche auf diese Weise reseziert, mit der Zange aus der Resektionskammer entnommen und in ein mit Flüssigkeit gefülltes Behältnis gelegt.

Spätere Prototypen boten die Möglichkeit, Laser- und Zange auszutauschen, da der Durchmesser der Kanäle gleich wurde. Des Weiteren konnte die Zange verformt und damit zu der jeweiligen Klappentasche gebogen werden.

Als Resektionsende wurde die Entnahme aller drei Valvulae erklärt. Zwischenzeitlich wurden die Ballon- und Kammerdrücke auf ihre Konstanz überprüft und notiert.

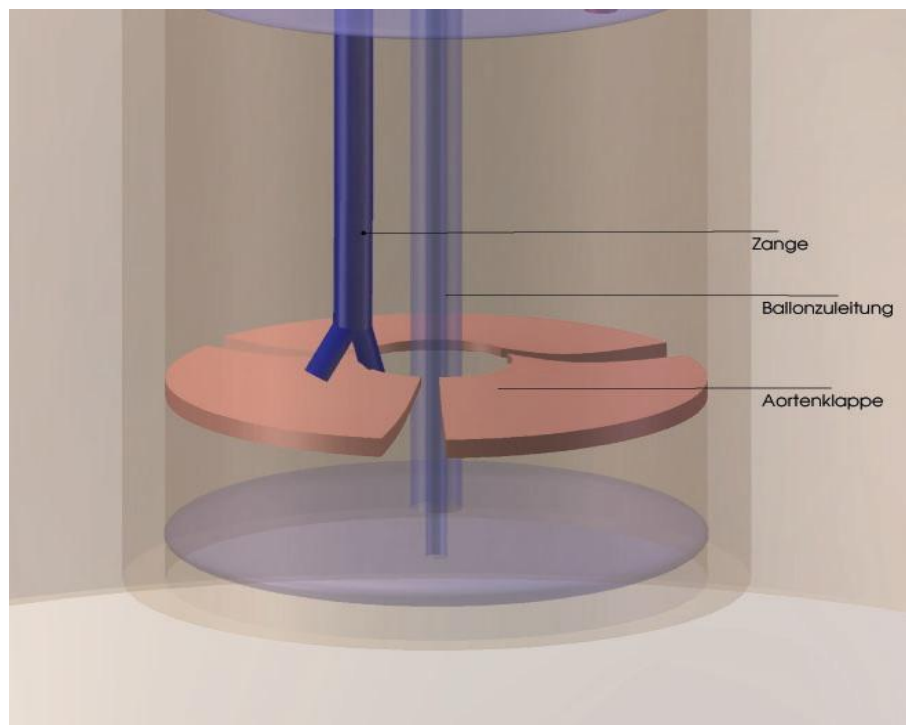


Abb. 2-11: Darstellung einer Zange beim Greifen der Valvula semilunaris

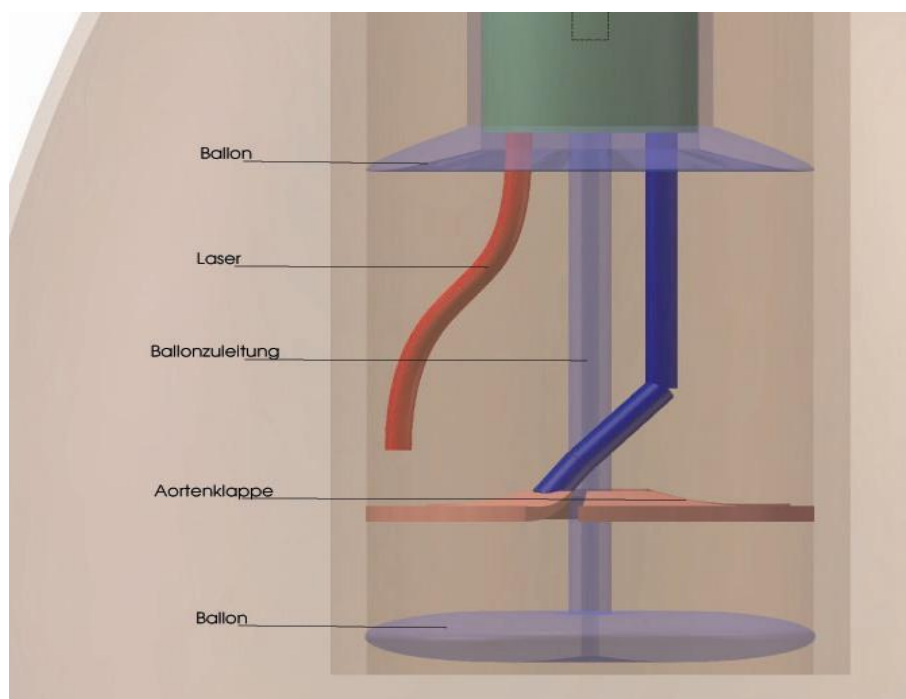


Abb. 2-12: Die Klappentasche wurde von der Zange gefasst und gestrafft, um nun mit dem Laser reseziert zu werden.

2.3 Histologie

2.3.1 Entnahme der Präparate

Nach Durchführung der Klappenresektion im *in vitro* Versuch wurden die linken Ventrikel der porcinen Herzen von der Herzspitze bis zum Aortenbogen entlang des Septum interventriculare mit einer chirurgischen Schere eröffnet. Bei der makroskopischen Beurteilung wurden durch den Laser verursachte Schäden am Gewebe der Aorta (Wand, Annulus, Koronarostien) und am übrigen linksventrikulären Ausflusstrakt (Mitralsegel, Endomyokard) begutachtet und diese schriftlich im Resektionsprotokoll sowie fotografisch dokumentiert.

Präparate von makroskopisch zu erkennenden Läsionen wie auch unversehrte Übergänge der einzelnen Valvulae wurden mit einem Skalpell entnommen. Die Läsionen wurden mittig geteilt und in Einbettkassetten gelegt, um in 4% Formaldehydlösung fixiert zu werden.

2.3.2 Einbetten und Schneiden des Gewebes

Die formalinfixierten Präparate wurden in die Einbettmaschine des Instituts für Pathologie des UKSH Campus Kiel gelegt. Durch diese Maschine wurde das Gewebe zunächst bei 30°C der aufsteigenden Alkoholreihe (2 x 70 %, 2 x 96 %, 4 x 100 % Ethanol) ausgesetzt, wobei jeder Schritt jeweils dreieinhalb Stunden lang durchlaufen wurde. Darauf folgten drei Bäder in Xylol (4 Stunden bei 30°C) und des weiteren drei Paraffin-Bäder bei 60°C (2 x 4 Stunden, das letzte zwei Stunden).

Die Einbettkassetten wurden auf einer Heizplatte (60°C) eröffnet und die Präparate mittels aufgewärmter Pinzetten in vorgefertigte Metallformen eingebracht. Diese waren kurz zuvor mit Paraplast und der jeweiligen Präparatnummer befüllt worden. Gleich darauf wurden die präparatgefüllten Metallformen in ein 10°C kaltes Wasserbad getaucht, um das Paraplast sofort zu härten. Die Blöcke konnten nun aus den Metallformen entnommen und über Nacht zum Aushärten im Kühlschrank gelagert werden.

Vor dem Schneiden wurden die Blöcke auf Eis gelegt, wodurch eine maximale Festigkeit erreicht wurde. Mit einem Mikrotom wurden 5 µm dünne Schnitte angefertigt, die zum Strecken sofort in ein 42°C warmes Wasserbad gelegt wurden. Unter Zuhilfenahme eines Pinsels wurden die Schnitte vorsichtig auf einen Objektträger geschoben und für 24-48 Stunden bei 42°C im Wärmeschrank des Perkutanlabors der Herz- und Gefäßchirurgie des UKSH Campus Kiel getrocknet.

2.3.3 Hämatoxylin- Eosin- Färbung an Paraffinschnitten

Die Paraffinschnitte wurden vor dem Färben drei Mal für 10 Minuten in Xylol entparaffiniert. Es folgte die Rehydrierung in absteigender Alkoholreihe (2 x 100 %, 2 x 96 %, 2 x 80 %, 2 x 70 % Ethanol für jeweils zwei Minuten) und ein fünfminütiges Abspülen in destilliertem Wasser. Die derart vorbereiteten Schnitte erhielten zunächst eine einminütige Färbung mit MAYERS-Hämalaunlösung (1:1 in destilliertem Wasser). Daraufhin wurde für 20 Minuten unter fließendem Leitungswasser gebläut. Es folgte eine zweiminütige Färbung mit Eosin (aus Eosin-G-Farbpulver: Stammlösung aus 0,5 % Eosin und 25 µl Essigsäure) und daraufhin ein zwei Sekunden langes Spülen mit destilliertem Wasser. Nun mussten die Präparate kurz in einer aufsteigenden Alkoholreihe (70 %, 80 %, 2 x 100 % Ethanol) dehydriert werden. Dem Einbringen in Xylol über drei Mal fünf Minuten schloss sich das Eindeckeln mit Eukitt sowie das Verschließen mit Deckgläsern an.

3 Ergebnisse

3.1 Kathetersysteme und Anordnung der Resektionsinstrumente

3.1.1 Prototyp I

Es wurden Kanäle für die ABU (Anterior Balloon Unit als aortaler Ballon), die Optik, die Kammerspülung, die Zange, den Laser und für einen Führungsdraht zur verbesserten Handhabung des Inlay-Anteils angebracht. Die Optik hatte einen Durchmesser von 4 mm und erhielt einen Kanal von 4,5 mm. Das Arbeitsendoskop, in dem der Laser geführt werden sollte, hatte einen Durchmesser von 4,5 mm und entsprechend einen Instrumentenkanal von 5 mm Durchmesser. Bei Zange und Spülschlauch wurde ein Durchmesser von 1,5 mm erfasst und ein Instrumentenkanal von 2 mm Durchmesser gebohrt. Der Führungsdraht hatte einen Durchmesser von 1 mm und erhielt einen Kanal von 1,5 mm Durchmesser.

Die für die Resektion entscheidenden Instrumentenkanäle, nämlich Optik-, Laser- und Zangenkanal, wurden in einem Dreieck zueinander angeordnet. Optik- und Arbeitsendoskopkanal waren am Rand des FIMO®-Zylinders positioniert. Die Zange wurde annähernd zentral angeordnet. Sowohl Zange, als auch Laser waren für einen guten Überblick etwa gleich weit von der Optik entfernt. Der Kanal für die ABU wurde am Rand gebohrt. Der Spülkanal wurde neben der Optik angebracht. Der Kanal für den Führungsdraht wurde in der Mitte des Zylinders angeordnet (siehe Abb. 3-1 bis 3-3).

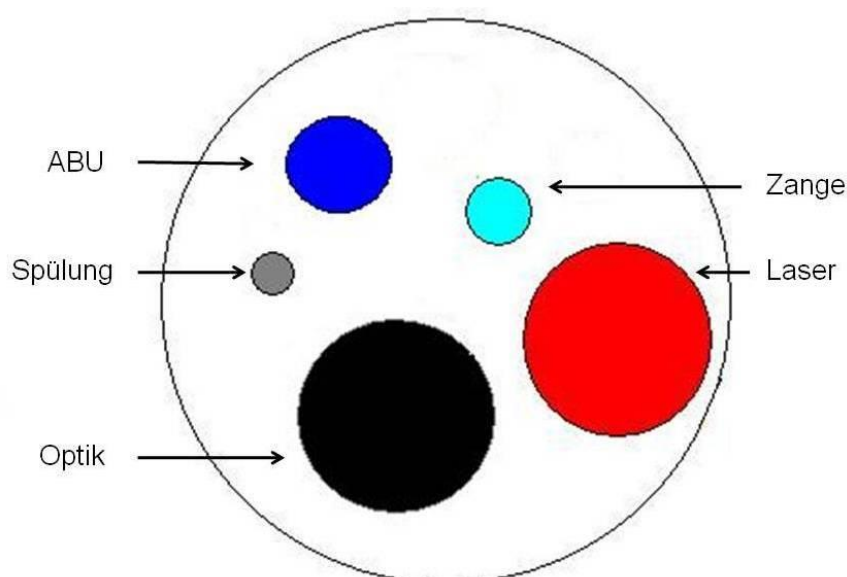


Abb. 3-1: Skizzierte Anordnung des Prototyp I

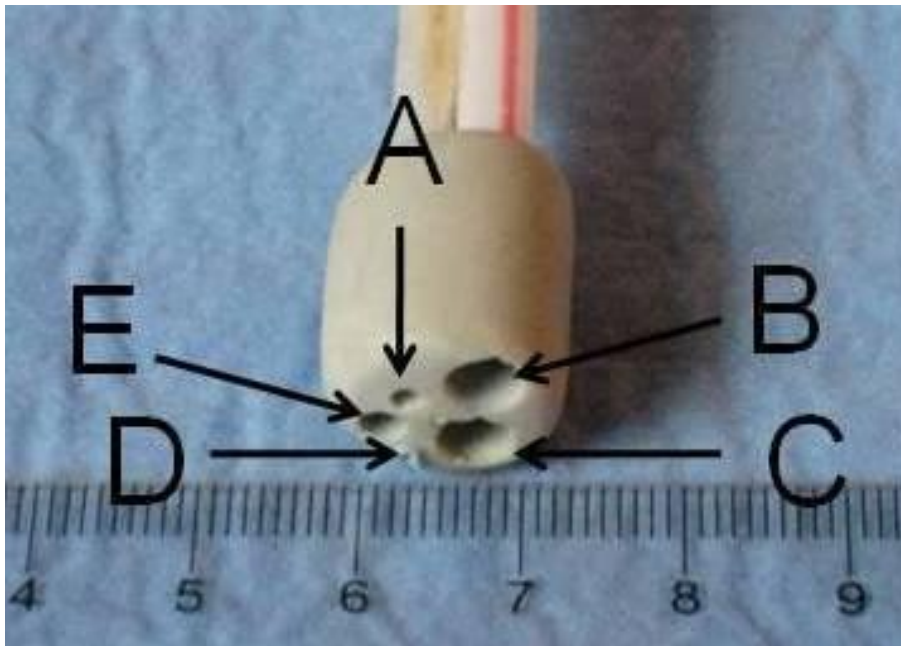


Abb. 3-2: Prototyp I mit folgenden Kanälen : Zange (A), Laser (B), Optik (C), Spülung (D) und ABU (Anterior Balloon Unit, E)

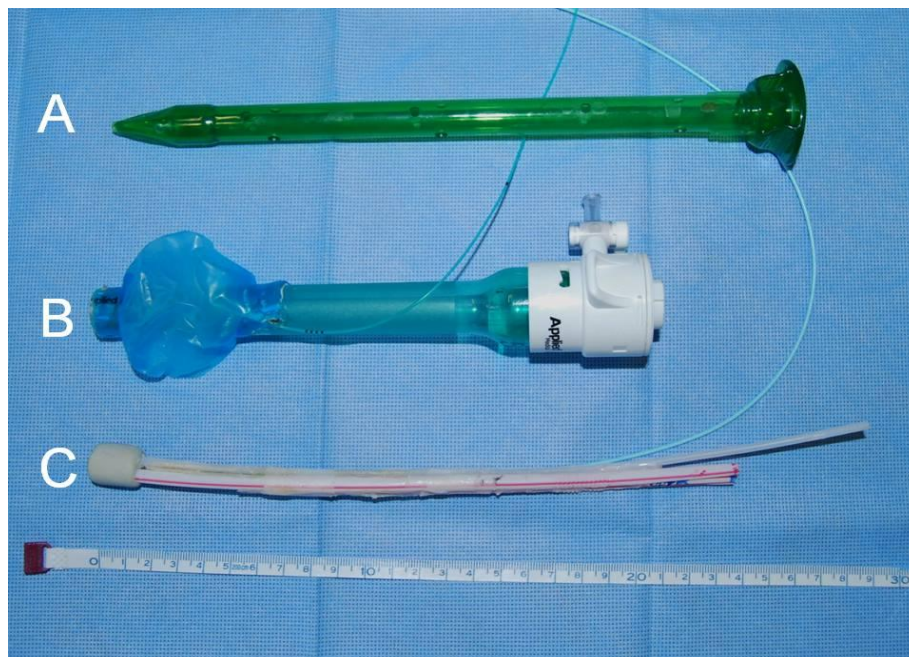


Abb. 3-3: Separator (A), Applied-Medical-Separator®-Gewinde-Trokar (B) mit Ballon eines VBM-Larynxtubus am vorderen Ende und Prototyp I (C)

3.1.2 Prototyp II

Die Kanalgrößen des Prototyp II entsprachen denen des Prototyp I. Die Kanäle wurden spiegelbildlich zum vorangegangenen System angeordnet (siehe Abb. 3-4 bis 3-6).

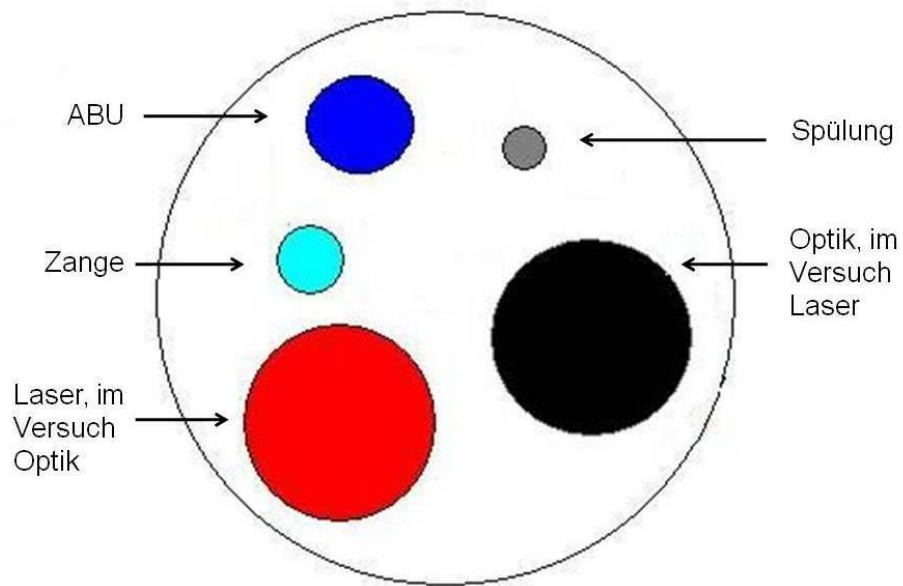


Abb. 3-4: Skizzierte Anordnung des Prototyp II

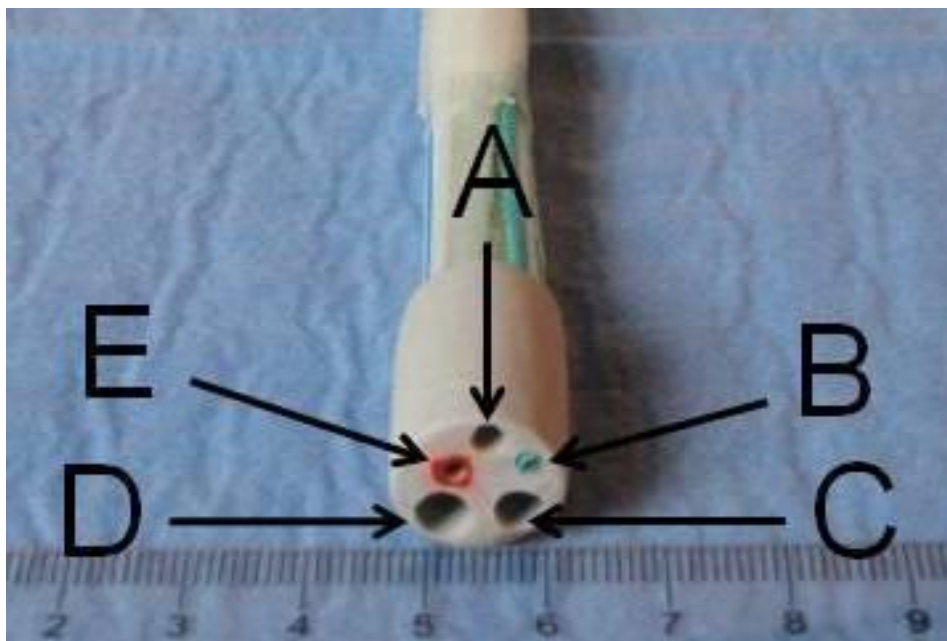


Abb. 3-5: Prototyp II mit Kennzeichnung der Kanäle: ABU (Anterior Balloon Unit, A), Spülung (B), Optik (C, ausgetauscht mit Laser im Versuch), Laser (D, ausgetauscht mit Optik im Versuch) und Zange (E)



Abb. 3-6: Separator (A), Trokar (B) und Prototyp II (C)

3.1.3 Prototyp III

Durch eine neue Optik mit einem geringeren Durchmesser von 1 mm (Bohrung von 1,6 mm) und einem ebenfalls kleineren Kanal für die 2,5 mm messende Laserführung (3 mm Bohrung) in Form einer Formgedächtnislegierung wurde die Anordnung der Resektionskanäle neu definiert. Laser, Optik und Zange waren weiterhin in einem Dreieck zueinander angeordnet. Die Optik verblieb randständig zwischen diesen zwei Instrumenten. Der ABU-Kanal wurde gegenüber der Optik gebohrt und ebenfalls dem Rand des FIMO®-Zylinders nah gehalten. Der Spülkanal wurde zwischen Optik- und Laserkanal gesetzt (siehe Abb. 3-7 bis 3-9).

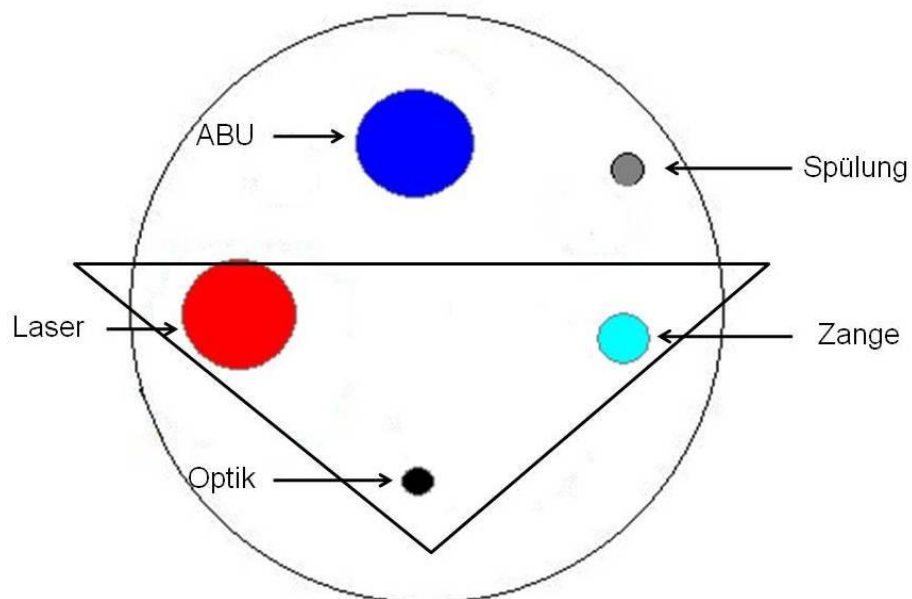


Abb. 3-7: Skizzierte Anordnung des Prototyp III; das Dreieck betont die Anordnung der Resektionsinstrumente zueinander.

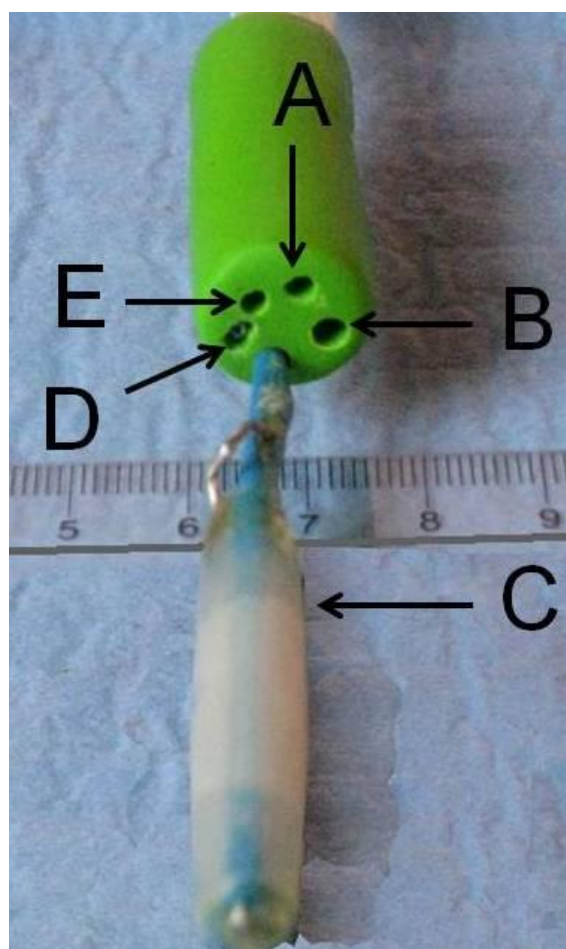


Abb. 3-8: Prototyp III mit Kennzeichnung der Kanäle: Optik (A), Laser (B), ABU (Anterior Balloon Unit, C) mit Zuleitung im Kanal, Spülung (D) und Zange (E)



Abb. 3-9: Separator (A), Trokar (B) und Prototyp III (C)

3.1.4 Prototyp IV

Die Anordnung (siehe Abb. 3-10 bis 3-12) der Instrumentenkanäle des Prototyp III wurde bis auf den Spülkanal beibehalten. Dieser wurde zwischen Optik- und Zangenkanal gebohrt.

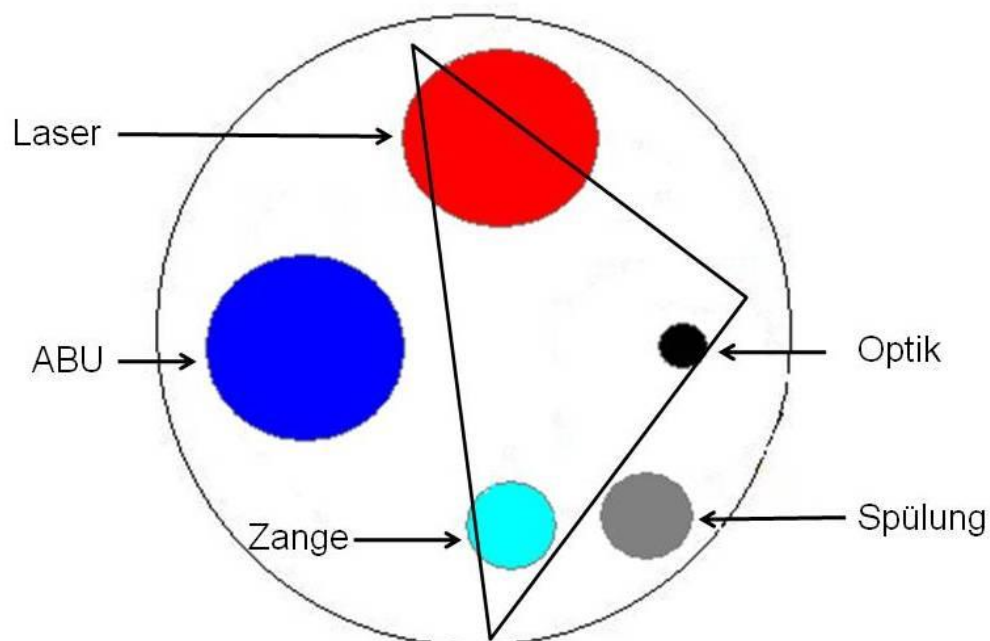


Abb. 3-10: Skizzierte Anordnung des Prototyp IV; das Dreieck betont die Anordnung der Instrumente zueinander.

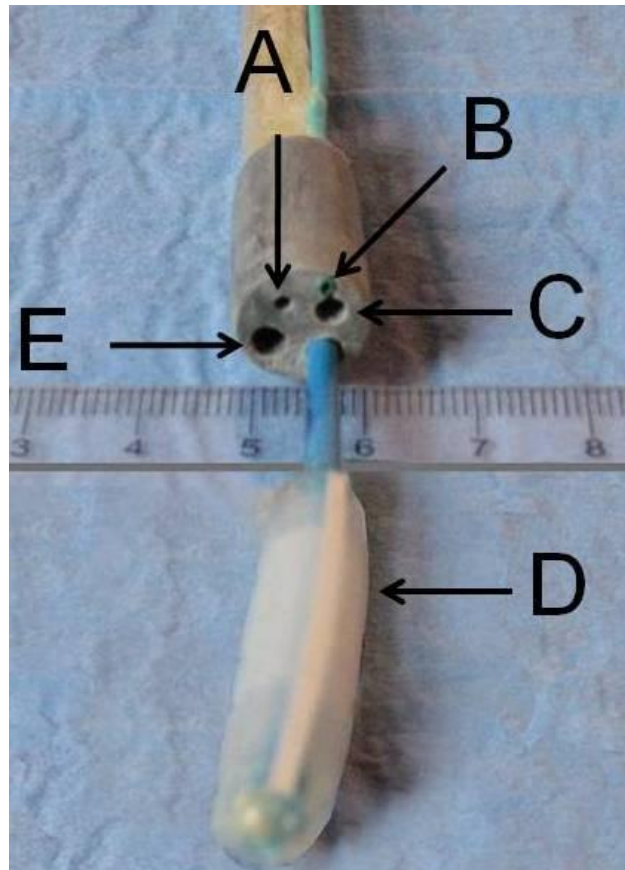


Abb. 3-11: Prototyp IV mit Kennzeichnung der Kanäle: Optik (A), Spülung (B), Zange (C), ABU (Anterior Balloon Unit, D) mit der Zuleitung im Kanal und Laser (E)



Abb. 3-12: Separator (A), Trokar (B) und Prototyp IV (C)

3.1.5 Prototyp V

Laser- und Zangenkanal wurden auf eine einheitliche Größe von 3 mm gebracht, so dass die Instrumente in ihren Kanälen austauschbar waren. Der ABU-Kanal wurde randständig gebohrt und der Kanal seitlich mit einer Fräse eröffnet, wodurch ein Schlitz entstand und die ABU herausnehmbar wurde. Optik-, Laser- und Zangenkanal waren bei diesem Kathetersystem fast einlinig angeordnet. Die Spülung wurde randständig, fast in einer Linie mit ABU und Optik, angeordnet (siehe Abb. 3-13 bis 3-16).

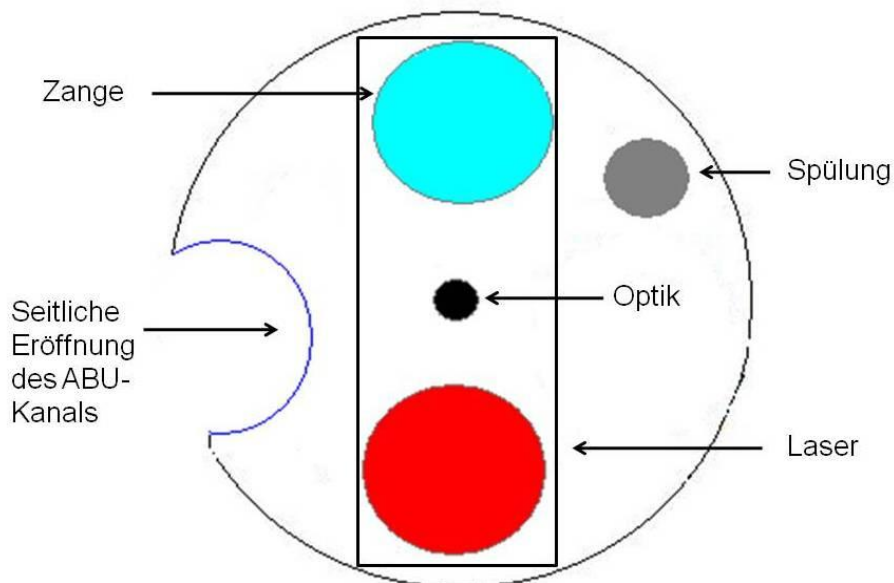


Abb. 3-13: Skizzierte Anordnung des Prototyp V; das Rechteck betont die einlinige Anordnung der Resektionsinstrumente.

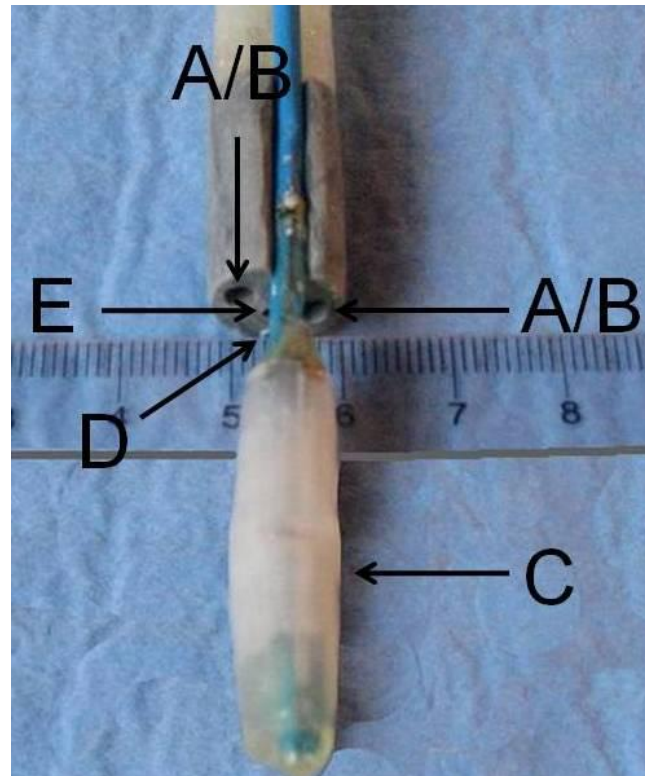


Abb. 3-14: Prototyp V mit Kennzeichnung der Kanäle: Laser/Zange (A/B, Kanäle gleicher Größe, Instrumente austauschbar), ABU (Anterior Balloon Unit, C, entnehmbar) mit Zuleitung im Kanal mit seitlicher Öffnung, Spülung (D) und Optik (E)



Abb. 3-15: Separator (A), Trokar (B) und Prototyp V (C)

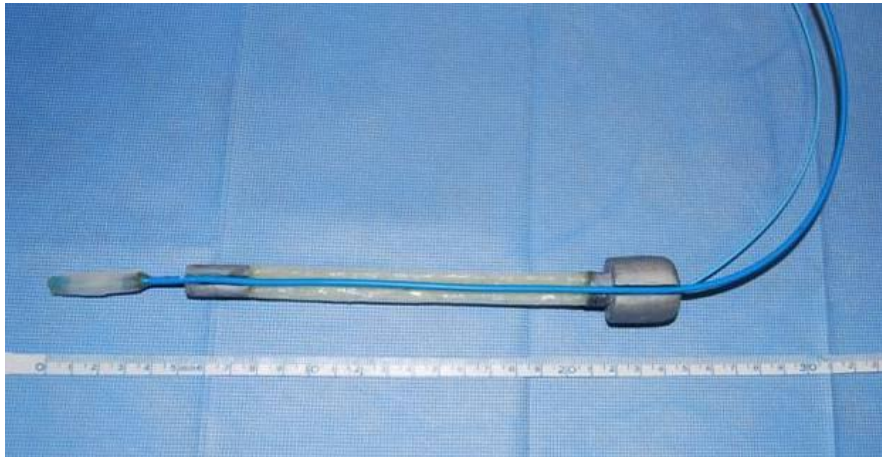


Abb. 3-16: Prototyp V mit ABU (Anterior Balloon Unit) im seitlich eröffneten Kanal

3.1.6 Prototyp VI

Die Anordnung wurde vom Prototyp IV übernommen, jedoch die Austauschbarkeit von Zangen- und Laserkanal durch die gleiche Kanalgröße beibehalten (siehe Abb. 3-17 bis 3-19).

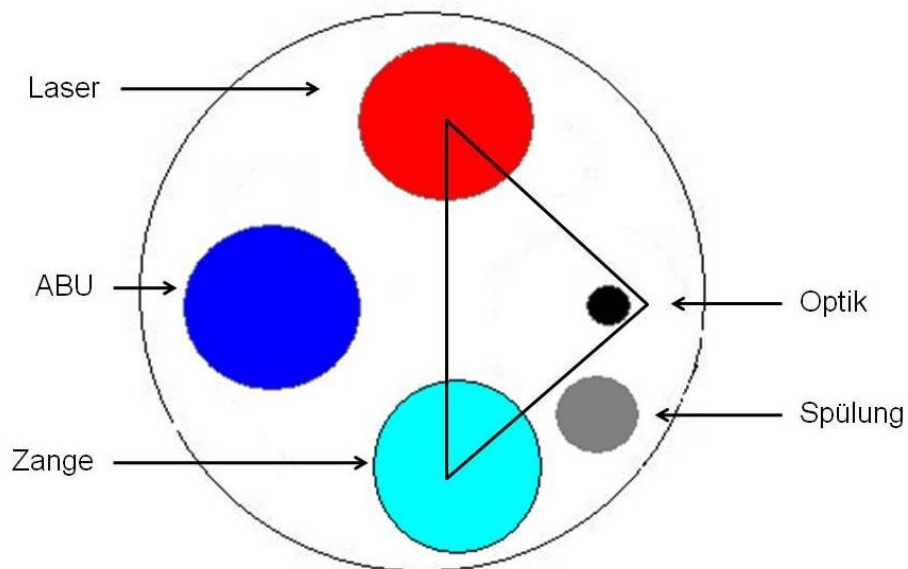


Abb. 3-17: Skizzierte Anordnung von Prototyp VI; das Dreieck weist auf die Anordnung der Resektionsinstrumente hin.

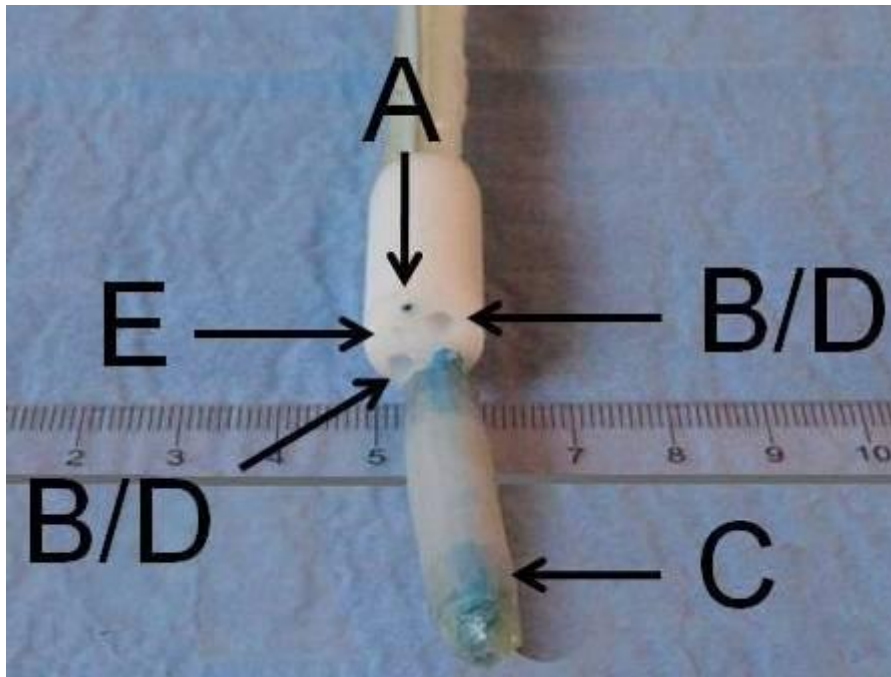


Abb. 3-18: Prototyp VI mit Kennzeichnung der Kanäle: Spülung (A), Laser/Zange (B/D, Kanäle gleicher Größe, Instrumente austauschbar), ABU (Anterior Balloon Unit, C) mit Zuleitung im Kanal und Optik (E)

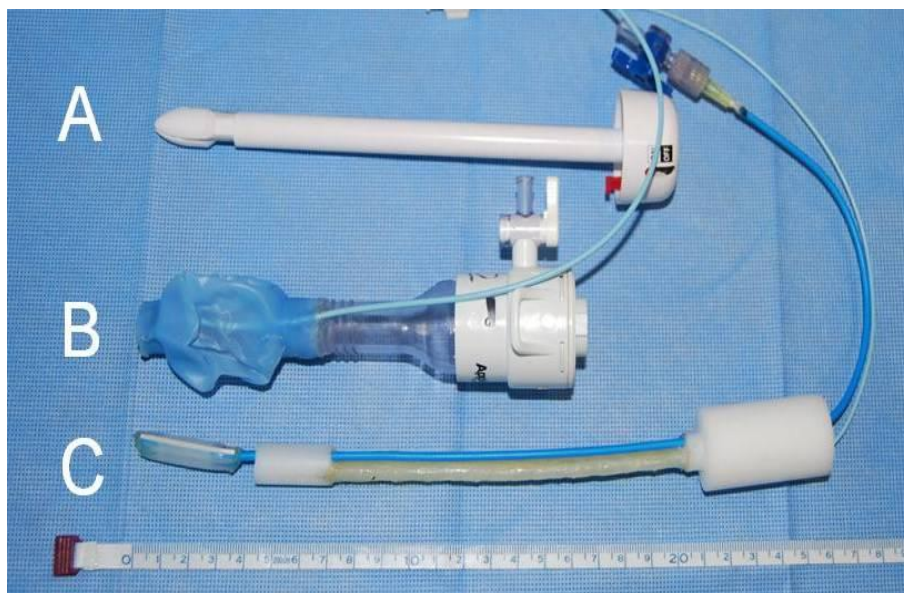


Abb. 3-19: Separator (A), Trokar (B) und Prototyp VI (C)

3.1.7 Prototyp VII

Die Anordnung wurde vom Prototyp VI übernommen. Laser- und Zangenkanal blieben austauschbar. Wie bei Prototyp V wurde eine seitliche Eröffnung für eine entnehmbare ABU eingebracht (siehe Abb. 3-20 bis 3-23).

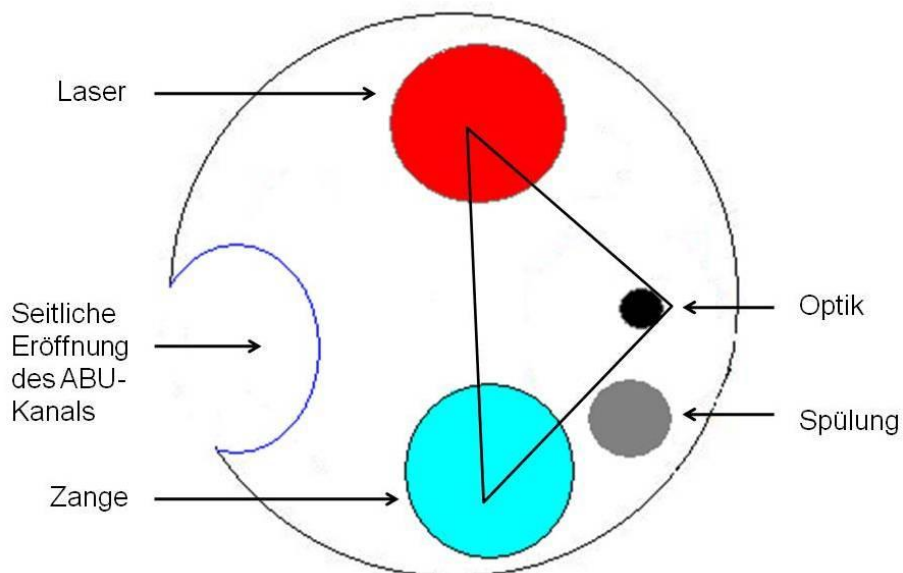


Abb. 3-20: Skizzierte Anordnung des Prototyp VII; das Dreieck betont die Anordnung der Resektionsinstrumente zueinander.

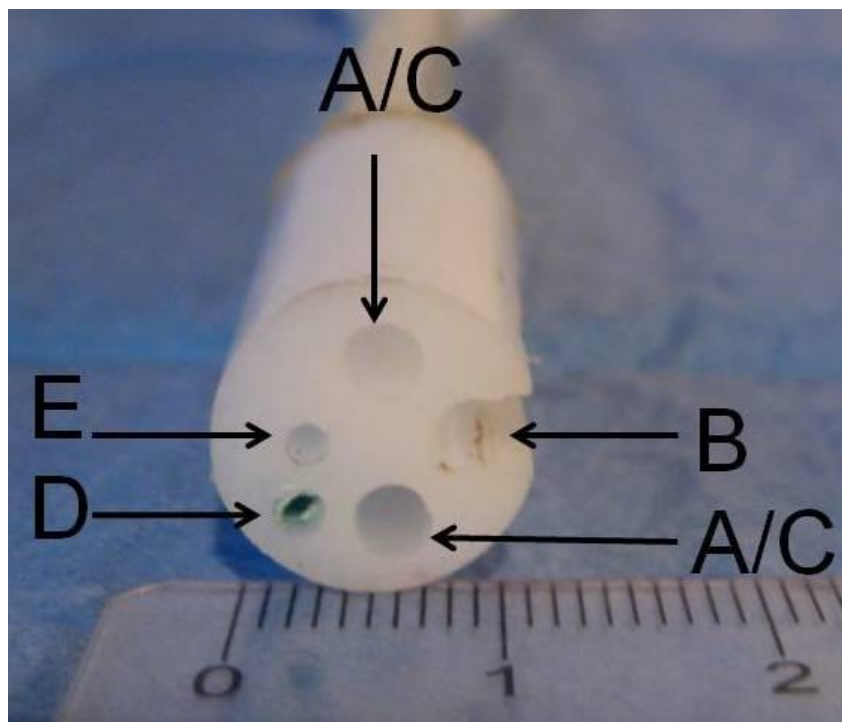


Abb. 3-21: Prototyp VII mit Kennzeichnung der Kanäle: Laser/Zange (A/C, Kanäle gleicher Größe, Instrumente austauschbar), seitliche Öffnung für ABU (Anterior Balloon Unit, B), Spülung (D) und Optik (E)



Abb. 3-22: Separator (A), Trokar (B), ABU (Anterior Balloon Unit, C) mit Zuleitung und Prototyp VII (D)

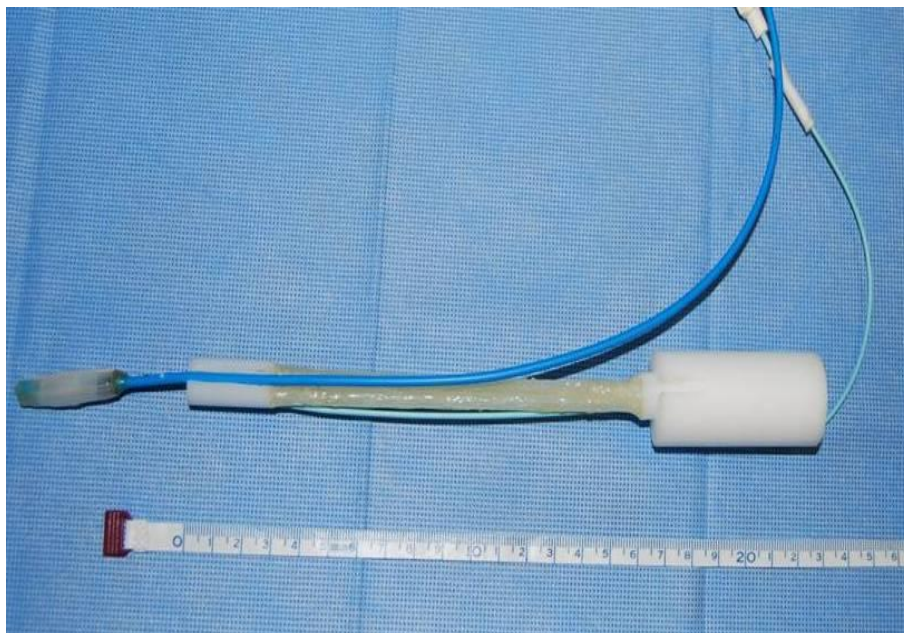


Abb. 3-23: Prototyp VII mit ABU (Anterior Balloon Unit) in der seitlichen Eröffnung

3.2 Modellversuch

Im Modellversuch wurde die Klappenebene als ein Kreis, der in 360° einteilbar ist, betrachtet und die Winkeleinteilung willkürlich gewählt (siehe Abb. 3-24). Dabei lag der Übergang der Valvula coronaria dextra und sinistra bei 0°, etwa bei zwei Drittel

der Valvula coronaria sinistra wurden 90° gemessen, mittig der Valvula coronaria posterior 180° und bei einem Drittel der Valvula coronaria dextra 270° .

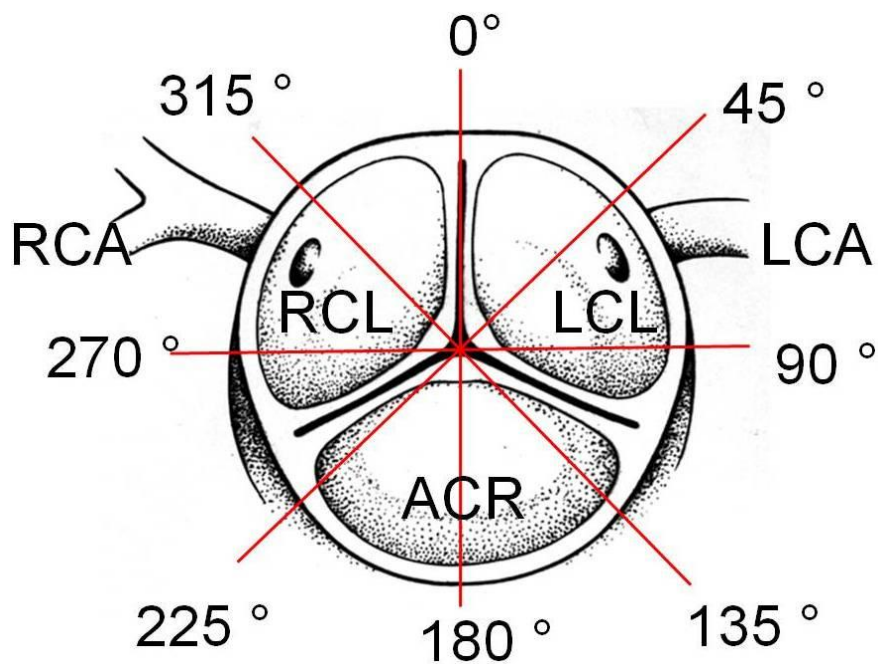


Abb. 3-24: Aortenklappe mit Einteilung in Winkelgrade

3.2.1 Prototyp I

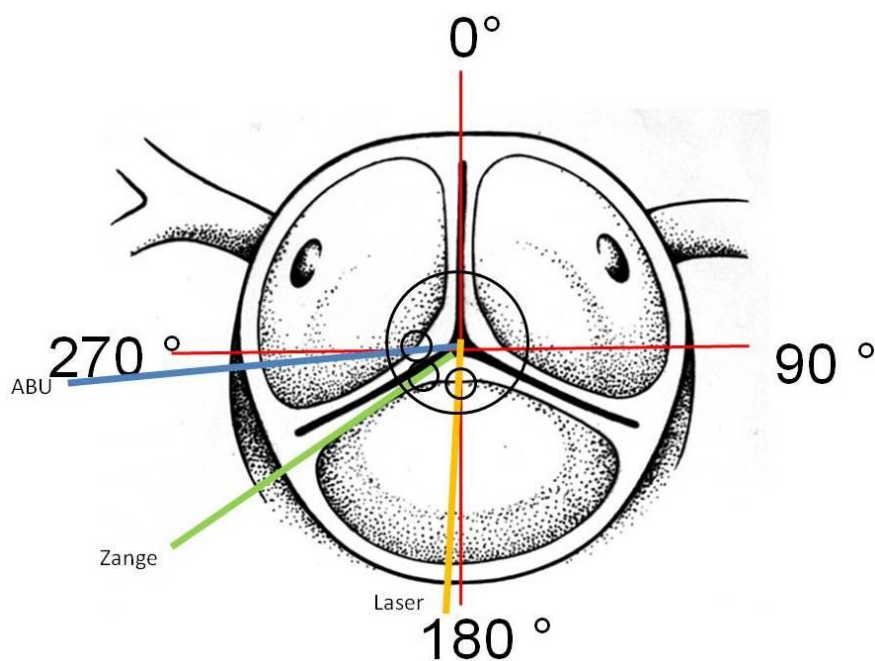


Abb. 3-25: Skizzierte Anordnung der Instrumente im Modellversuch mit Prototyp I

Nach Einführung des Prototyp I und der Resektionsinstrumente, befand sich die ABU bei etwa 270°. Sie klappte die rechtscoronare Tasche auf. Die Zange lag bei etwa 225°, die Laserführung bei etwa 180° (siehe Abb. 3-25).

3.2.2 Prototyp II

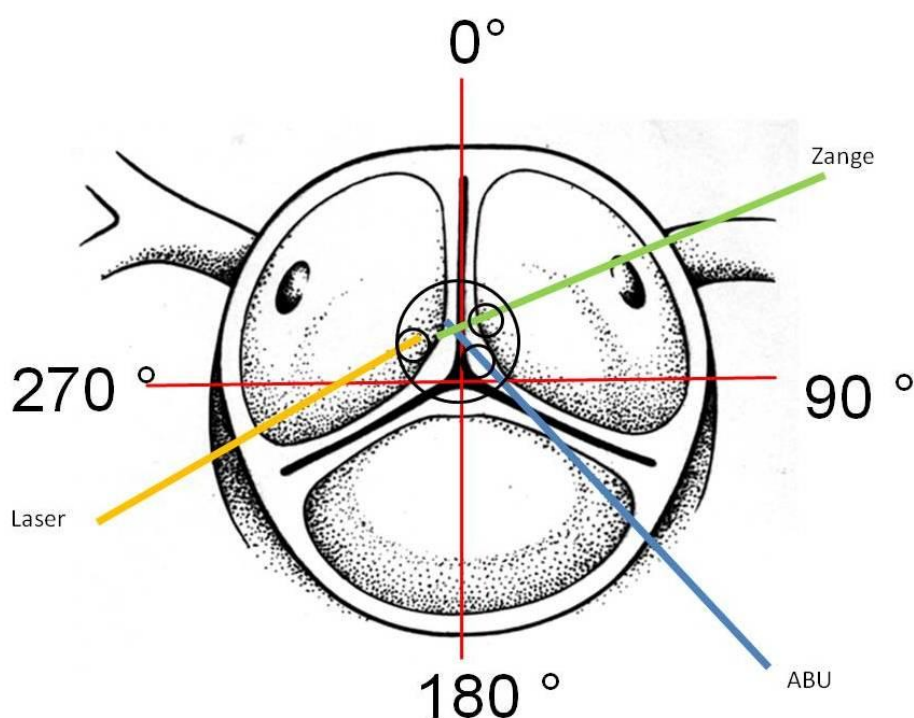


Abb. 3-26: Skizzierte Anordnung der Instrumente im Modellversuch mit Prototyp II, wobei das Überkreuzen der Zuleitung der ABU (Anterior Balloon Unit) und der Zange und das Gegenüberliegen von Laser und Zange verdeutlicht wird.

Bei der Testung des Prototyp II ließ sich die Optik nicht mehr in die für sie vorgesehene Verlängerung des FIMO®-Inlays einführen. Der für das Arbeitsendoskop gedachte Kanal wurde für die Optik gebraucht und die Laserführung in den Optikkanal geführt. Die Sicht auf die Klappenebene war etwas seitlich verschoben, die Valvula coronaria posterior war nicht vollständig einsehbar. Die ABU befand sich bei etwa 135°, die Laserführung bei etwa 240°. Die Zange lag dem Laser fast gegenüber bei etwa 50°. ABU-Zuleitung und Zange überkreuzten sich (siehe Abb. 3-26).

3.3 In vitro Versuche

Bei allen in vitro Versuchen wurden die Sicht auf die OP-Ebene, Resektionszeiten, der Resektionsverlauf und das Resektionsergebnis mit durch den Laser verursachten makroskopisch sichtbaren Läsionen unter Betracht gezogen. Die Resektionszeiten wurden in eine Allgemeine (ARZ) und in eine Tatsächliche Resektionzeit (TRZ) eingeteilt, wobei die ARZ jegliche Korrekturen und Manipulationen am System und an der OP-Kammer miteinschließt, die nach dem ersten Gebrauch des Lasers getätigt wurden. Dazu gehört beispielsweise das Spülen der OP-Kammer zum Verbessern der Sichtverhältnisse, das Nachbefüllen der ABU oder des Kammerballons, Greifversuche der einzelnen Valvulae und bei den späteren Systemen der Austausch der Kanäle für Laser oder Zange. Die TRZ umfasst nur die eigentliche Resektion, also jene Zeit, in der der Thulium-YAG-Laser die Klappentasche resezierte.

3.3.1 Prototyp III

Alle in vitro Versuche mit Prototyp III ergaben keine vollständige Einsehbarkeit auf die OP-Ebene. Beim zweiten Versuch waren Laser und Zange nicht im Blickfeld, was sich auf die Kontrolle über diese Resektionsinstrumente auswirkte. Im zweiten und fünften Versuch erschwerten Debris die Sicht zusätzlich. Beim dritten und vierten Versuch ergab sich bei leichter Manipulation am Inlay bereits ein Sichtverlust. Die Allgemeine Resektionszeit des Prototyp III betrug im Median 360 s (Bereich von 240-660 s), die Tatsächliche Resektionszeit 77 s (Median, Bereich von 25-201 s). Bis auf den zweiten mussten alle fünf in vitro Versuche in ihrem Verlauf abgebrochen werden. Im ersten Versuch verschlechterte eine lädierte, nicht mehr inflatable ABU die ohnehin bestehenden schwierigen Sichtverhältnisse. Im dritten und fünften Versuch bestand durch Überkreuzen der Instrumente ein hohes Risiko, die ABU zu schädigen und somit unbrauchbar zu machen, als dass die Resektion hätte fortgeführt werden sollen. Im vierten Versuch war die Laserfaser nicht auf die Taschen ansetzbar, so dass hauptsächlich das umliegende Gewebe getroffen wurde. Reseziert wurde mit dem Prototyp III im Median 47,2 % (Bereich von 0-55,6 %) des Gewebes der Aortenklappe.

3.3.2 Prototyp IV

Beim ersten in vitro Versuch mit Prototyp IV wurde die Lichtquelle aortal angebracht, da kein Lichtkabel für das Endoskop zur Verfügung stand. Dies verdunkelte das Sichtfeld. Beim zweiten und vierten Versuch herrschten gute Sichtverhältnisse mit voller Einsehbarkeit der Aortenklappe, wobei im vierten Versuch viele Luftblasen die Sicht beeinflussten. Im dritten Versuch verlor das System durch einen rupturierten Kammerballon an Stabilität. Das Blickfeld entsprach nicht der zu resezierenden Fläche und es kam zu gar keiner Resektion. Im fünften Versuch wurde dem Wasser des in vitro Versuchsaufbaus ein Farbstoff beigemischt. Um stabile Sichtverhältnisse zu bewahren, musste der Kammerballon häufig nachgefüllt und die OP-Kammer mehrmals gespült werden. Die Allgemeine Resektionszeit des Prototyp IV betrug im Median 900 s (Bereich von 360-1500 s), die Tatsächliche Resektionszeit 344 s (Median, Bereich von 0-372 s). Von fünf Versuchen mussten der dritte und der vierte Versuch in ihrem Verlauf abgebrochen werden. Der dritte wurde wegen fehlender Stabilität durch den rupturierten Kammerballon vorzeitig beendet, ohne dass es zu einer Resektion kam. Der vierte Versuch wurde abgebrochen, da der Laser nicht an der dritten zu resezierenden Tasche ansetzbar war. Die durchschnittliche Resektionsfläche der Aortenklappe lag im Median bei 51,1 % (Bereich von 0-62,8 %).

3.3.3 Prototyp V

Bis auf den ersten Versuch mit Prototyp V entsprach bei allen in vitro Versuchen das Sichtfeld dem OP-Feld. Im vierten Versuch lag eine stärkere Bildung von Luftblasen vor, im fünften Versuch schränkten Debris die Sicht ein. Die Allgemeine Resektionszeit betrug im Median 960 s (Bereich von 660-1080 s), die Tatsächliche Resektionszeit 234 s (Bereich von 196-256 s). Der erste Versuch musste in seinem Verlauf abgebrochen werden, da die nicht vorhandene Sicht auf die Klappenebene die Kontrolle über die anderen Resektionsinstrumente kaum ermöglichte. Der dritte Versuch wurde nach häufigem Scheitern des Greifens einer von drei Valvulae abgebrochen. Im zweiten, dritten und fünften Versuch dominierte die ABU stark das Sichtfeld, die Resektionen waren vollständig. Der prozentuale Anteil an resezierter Fläche lag im Median bei 42,8 % (Bereich von 0-86,7 %) der Aortenklappe.

3.3.4 Prototyp VI

In vier Versuchen mit Prototyp VI war die OP-Ebene voll einsehbar, im fünften Versuch ließ sich die Klappenebene nur teilweise optisch erfassen. Debris trübten im

dritten und vierten Versuch die Sicht ein, im fünften Versuch kam noch in der OP-Kammer gebliebenes Resektionsmaterial hinzu. Die Allgemeinen Resektionszeit des Prototyp VI lag im Median bei 780 s (Bereich von 720-1440 s) und die Tatsächliche Resektionszeit war im Median 209 s (Bereich von 130-361 s). Alle Versuche konnten bis zum Ende durchgeführt werden. Durchschnittlich wurde mit Prototyp VI eine Fläche von im Median 43,3 % (Bereich von 0-58,3 %) der Aortenklappe reseziert.

3.3.5 Prototyp VII

In allen Versuchen mit Prototyp VII bestand eine gute Sicht auf das OP-Feld. Im ersten Versuch störten Luftblasen, im zweiten Debris die Sicht. Die Allgemeine Resektionszeit betrug im Median 960 s (Bereich von 840-1440 s), die Tatsächlichen Resektionszeit war im Median 201 s (Bereich von 156-267 s). Alle Versuche konnten ohne Abbruch im Verlauf durchgeführt werden. Der prozentuale Anteil an resezierter Aortenklappenfläche mit Prototyp VII lag im Median bei 86,7 % (Bereich von 34,4-100%).

3.4 Übersicht über die in vitro Versuchsergebnisse

3.4.1 Allgemeine Resektionszeit in Sekunden (s) und Diagramm

Prototyp	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Versuch 4	Versuch 5	Median	Bereich
III	660	660	300	240	360	360	240-660
IV	-	660	360	1500	1140	900	360-1500
V	-	1080	900	660	1020	960	660-1080
VI	780	720	1140	720	1440	780	720-1440
VII	840	1020	960	1440	900	960	840-1440

Tabelle 1: Die Allgemeine Resektionszeit, also die Zeit zwischen der ersten Aktivierung des Lasers und Entnahme der letzten Klappentasche, wird hier für alle Versuche aufgeführt.

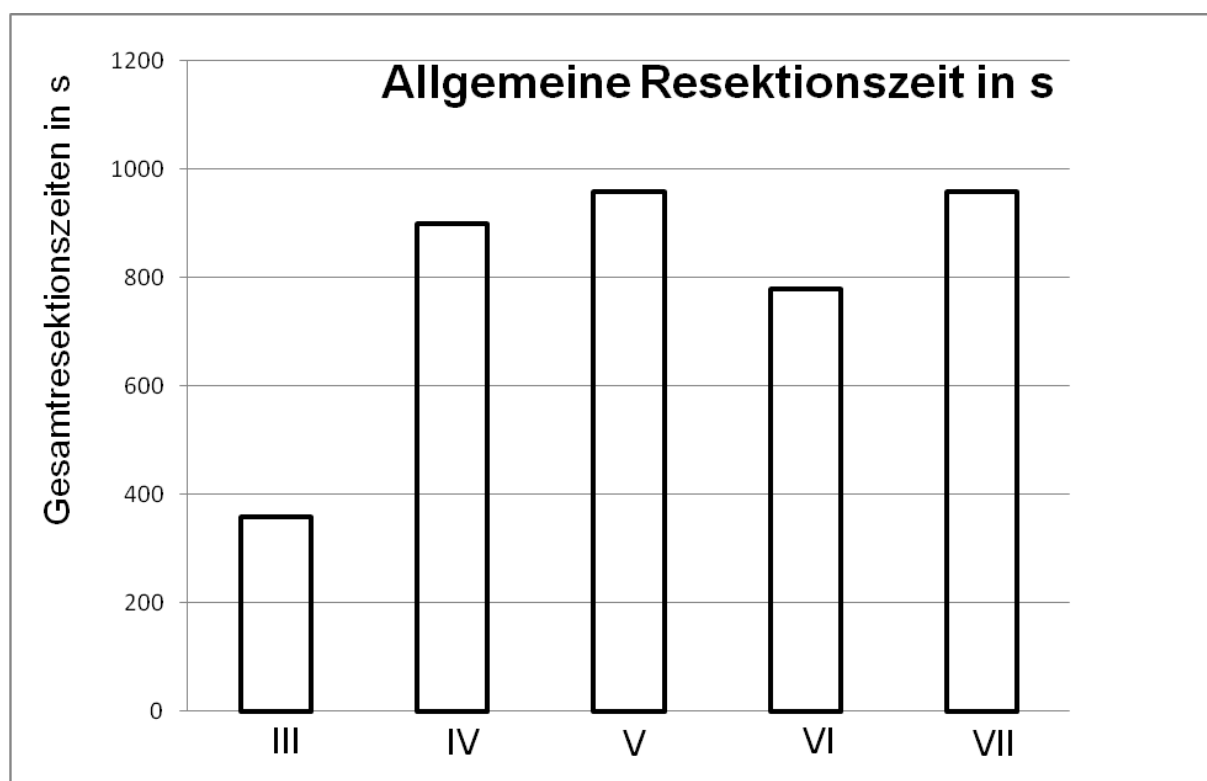


Diagramm 1: Die Säulendiagramme, die die Mediane der Allgemeinen Resektionszeiten ergeben haben, sind hier aufgeführt; die römischen Zahlen unter den Säulen weisen auf den jeweiligen Prototyp hin.

3.4.2 Tatsächliche Resektionszeit in Sekunden (s) und Diagramm

Prototyp	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Versuch 4	Versuch 5	Median	Bereich
III	-	201	47	25	107	77	25-201
IV	372	361	0	344	278	344	0-372
V	-	248	220	196	256	234	196-256
VI	130	209	229	170	361	209	130-361
VII	156	267	201	190	207	201	156-267

Tabelle 2: Die Tatsächliche Resektionszeit, also ausschließlich die Zeit, in der der Laser aktiv war, wird hier aufgeführt.

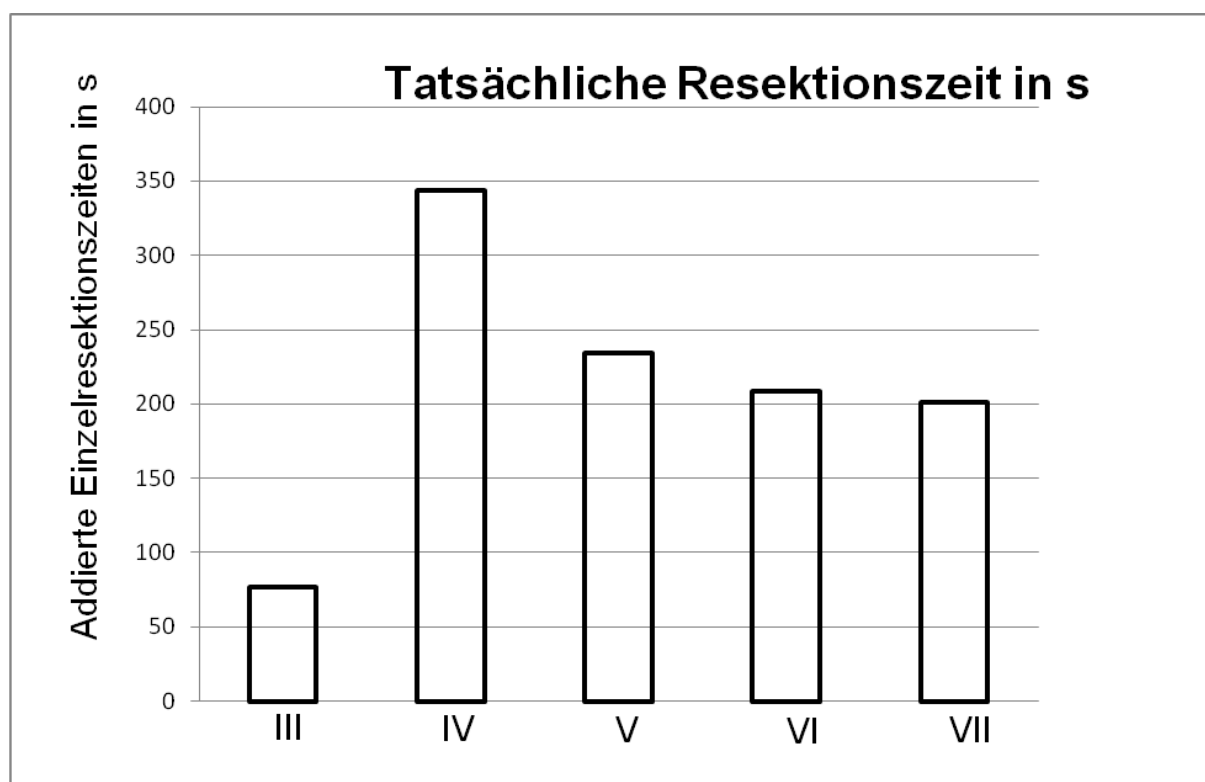


Diagramm 2: Säulendiagramme aus den Medianen der Tatsächlichen Resektionszeiten der einzelnen Kathetersysteme; die römischen Zahlen unter den Säulen weisen auf den jeweiligen Prototyp hin.

3.4.3 Resektionsergebnis in Prozent (%) und Diagramm

Prototyp	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Versuch 4	Versuch 5	Median	Bereich
III	33,3	55,6	0	50	47,2	47,2	0-55,6
IV	56,7	51,1	0	44,4	62,8	51,1	0-62,8
V	0	86,7	55,6	38,9	42,8	42,8	0-86,7
VI	58,3	43,3	38,9	0	58,3	43,3	0-58,3
VII	100	58,3	86,7	34,4	100	86,7	34,4-100

Tabelle 3: Der prozentuale Anteil der resezierten Aortenklappenflächen in den in vitro Versuchen ist hier aufgeführt

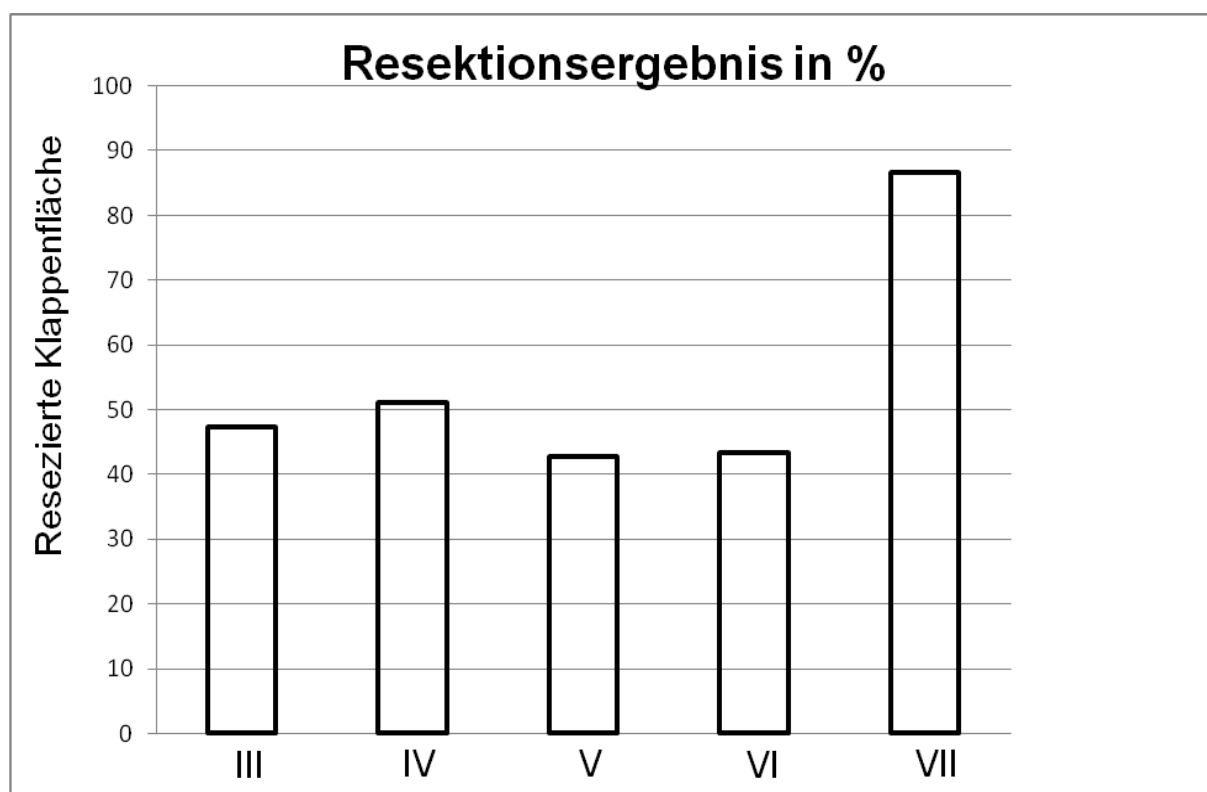


Diagramm 3: Aus den Medianen der addierten prozentualen Resektionsflächen ergaben sich die hier dargestellten Säulendiagramme; die römischen Zahlen unter den Säulen weisen auf den jeweiligen Prototyp hin.

3.5 Makroskopische Auswertung

Die vorher mit einem Maßband ausgemessenen makroskopischen Schäden am Bulbus der Aorta, an den Übergängen der einzelnen Taschen oder am Ventrikelbeginn wurden als Flächen in Quadratzentimeter notiert. Lagen nach einem Versuch mehrere Läsionen vor, wurden sie zu einer Gesamtfläche addiert.

3.5.1 Prototyp III

In den Versuchen mit diesem Prototyp kam es mit 0,8 cm² zu einem großen Schaden. Es handelte sich dabei um eine Läsion des Ventrikelmyokards. Des Weiteren fanden sich ein flächenmäßig großer Bulbusschaden von 0,24 cm² und weitere kleinere Läsionen. Vier der fünf Versuche wurden abgebrochen, bei zwei von diesen konnte mindestens eine Klappentasche nicht ansatzweise reseziert werden. Der Median der Gesamtläsionsfläche lag bei 0,24 cm² (Bereich von 0,1-0,8 cm²) bei drei in die Läsionsanalyse eingegangenen Resektionsergebnissen (n=3).

3.5.2 Prototyp IV

In den Versuchen mit Prototyp IV wurde ein großer Bulbusschaden von 0,25 cm² makroskopisch sichtbar, die anderen Läsionen waren kleiner als 0,1 cm² und in einem Versuch lagen gar keine makroskopisch sichtbaren Läsionen vor. Insgesamt fanden bei zwei von fünf Versuchen Abbrüche statt, wobei bei einem bereits davor ein Schaden vorlag. Keine der Läsionen betraf das Ventrikelmyokard. Die Größe der Schäden lag im Median bei 0,05 cm² (Bereich von 0-0,25 cm², n=4).

3.5.3 Prototyp V

Zu großen Läsionen mit Flächen von 0,53 cm² und 0,63 cm² kam es nach der Testung von Prototyp V. Eine kleinere Läsion hatte eine Fläche von weniger als 0,1 cm² und in einem Versuch kam es zu gar keinem Schaden des umliegenden Gewebes. Einer der fünf Versuche musste sehr frühzeitig abgebrochen werden und erbrachte keine Resektionsergebnisse für die Läsionsanalyse. Der Median der Läsionen hatte eine Fläche von 0,3 cm² (Bereich von 0-0,63 cm²) bei vier in Betracht gezogenen Versuchen (n=4).

3.5.4 Prototyp VI

Die Läsionen in den Versuchen mit Prototyp VI lagen in den hohen Bereichen bei 0,24 cm² und 0,25 cm² Fläche. Aus allen fünf Versuchen (n=5) mit Prototyp VI, wobei

einer abgebrochen wurde, ergaben sich zu analysierende Laserschäden über den Klappentaschen, an den Übergängen zweier Taschen und am Bulbus Aortae. Der Median der Schadensfläche lag bei $0,24 \text{ cm}^2$ (Bereich von $0,06\text{-}0,25 \text{ cm}^2$).

3.5.5 Prototyp VII

Die einzige makroskopisch sichtbare Läsion, die nach der Testung von Prototyp VII gemessen worden ist, hatte eine Fläche von $0,32 \text{ cm}^2$. Bei drei Versuchen blieb das umliegende Gewebe frei von jeglichen sichtbaren Schäden. Alle für die Läsionsanalyse in Betracht gezogenen Versuche mit dem Prototyp VII konnten ohne Abbruch ($n=4$) durchgeführt werden. Bei zwei von fünf Versuchen lagen Läsionen vor. Der Median der Gesamtläsionsflächen ergab einen Wert von $0,16 \text{ cm}^2$ (Bereich von $0\text{-}0,3 \text{ cm}^2$).

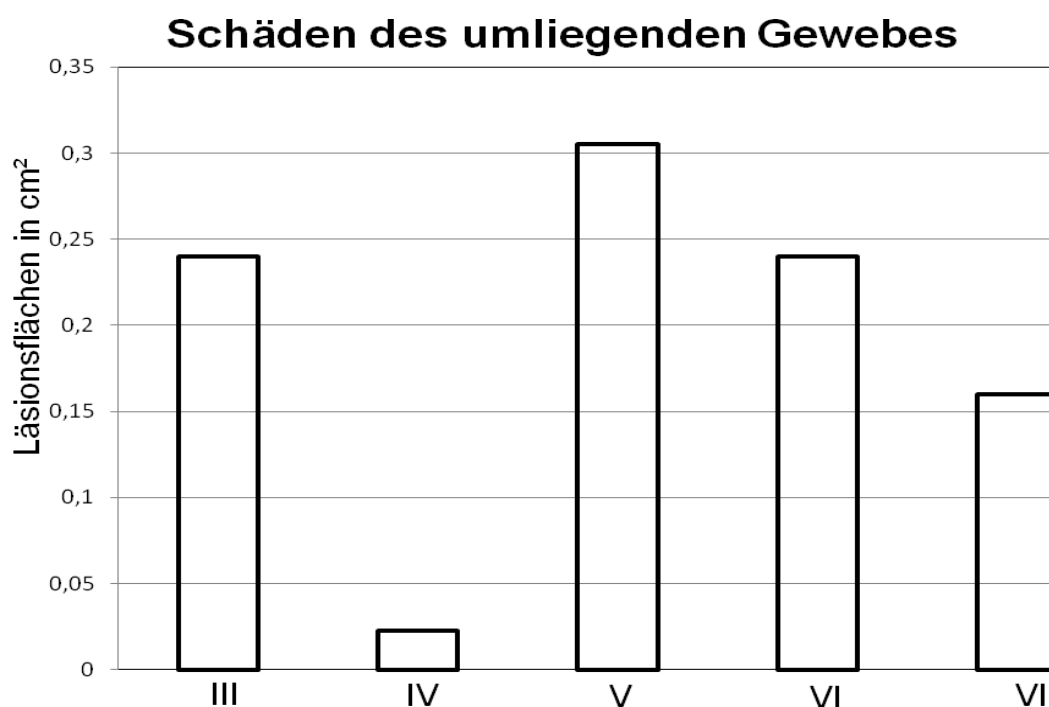


Diagramm 4: In diesem Diagramm sind die Läsionsflächen (Median) dargestellt. Exakte Minima und Maxima an Läsionsflächen wurden im Text erwähnt; die römischen Zahlen unter den Säulen weisen auf den jeweiligen Prototyp hin.

Im Folgenden sind die Daten in tabellarischer Aufführung und zur besseren Übersicht in einem Diagramm dargestellt. Die Bezeichnung „A0“ deutet darauf hin, dass der Versuch abgebrochen wurde. Wenn mindestens eine Tasche nicht reseziert werden konnte, wurde dies als Versuchsabbruch gewertet. Die Bezeichnung „A“ bedeutet, dass der Versuch im Verlauf abgebrochen wurde, es jedoch vorher bereits zu einem Gewebeschaden gekommen war. Die Bezeichnung „U0“ deutet darauf hin, dass die Läsion nicht gemessen wurde.

Läsion in cm ²	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Versuch 4	Versuch 5	n	Median	Bereich
Prototyp III	0,1 (0,01+ 0,06+ 0,01+ 0,02) A	0,8	0,24 A	A0	A0	3	0,24	0.1-0.8
Prototyp IV	0,045	0,07 (0,01+ 0,01+ 0,05)	A0	0,25 A	0	4	0,02	0-0,25
Prototyp V	A0	0,53 (0,49+ 0,04)	0,08 A	0	0,6	4	0,3	0-0,6
Prototyp VI	0,06 (0,02+ 0,04)	0,06	0,3	0,3	0,2	5	0,24	0,06-0,3
Prototyp VII	0	U 0	0	0	0,3	4	0,16	0-0,3

Tabelle 4: Gesamtläsionsflächen aller in vitro Versuche in cm². Bei mehr als einer Läsion wurde auf eine Gesamtfläche addiert.

3.6 Bilddokumentation makroskopisch sichtbarer Läsionen

Im Folgenden werden exemplarisch Läsionsmuster dargestellt.

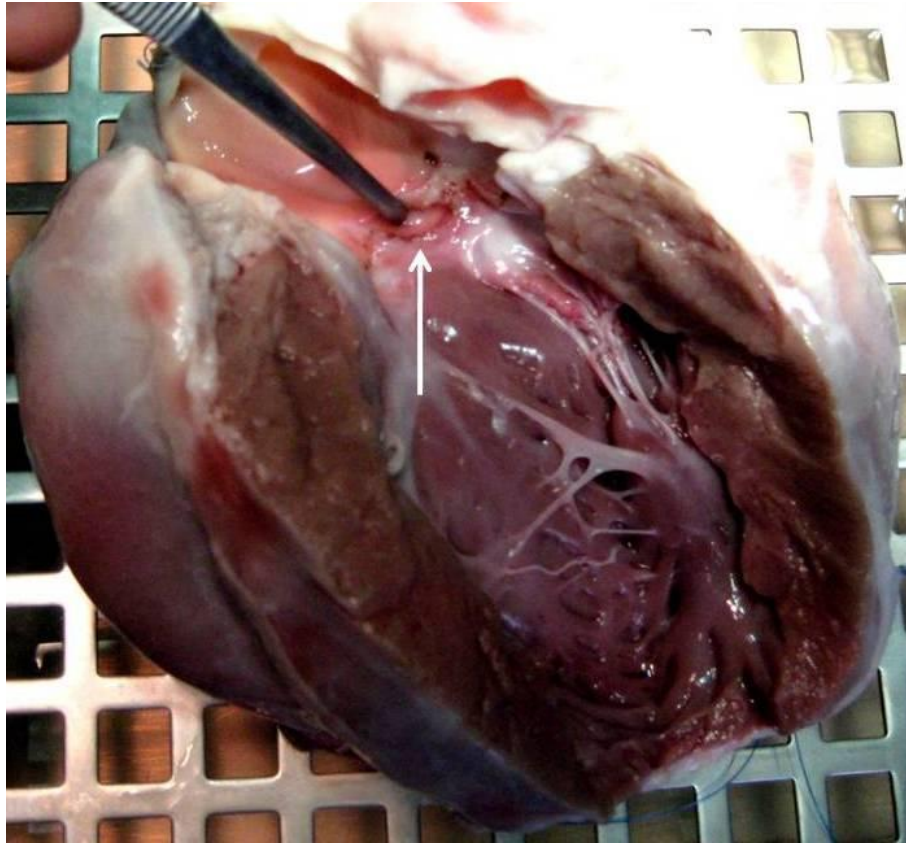


Abb. 3-27: Der Pfeil weist auf einen Resektionsrand ohne Laserschaden hin; unvollständig resezierte Tasche angehoben von Pinzette

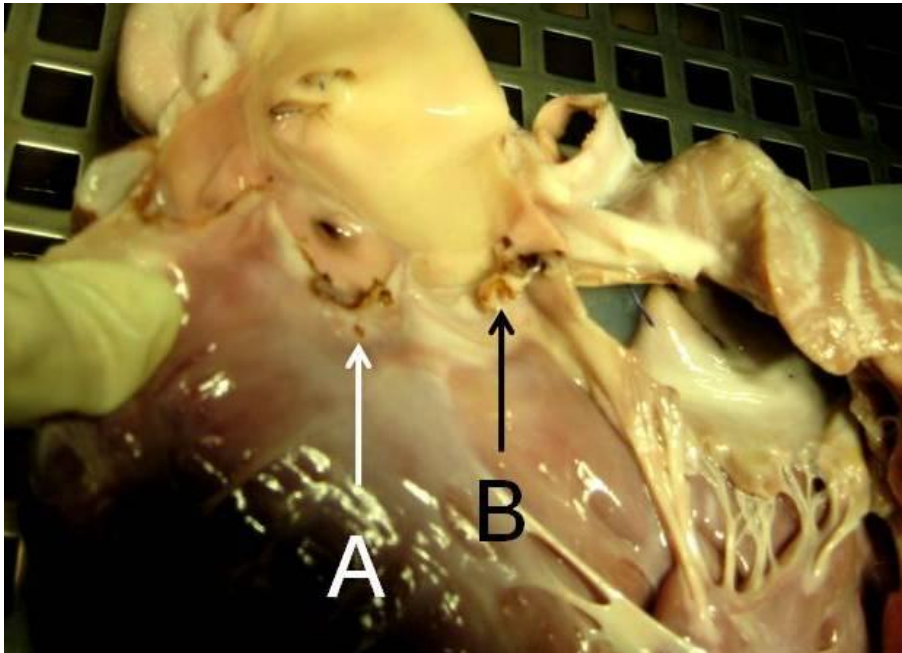


Abb. 3-28: Laserschaden unterhalb der linkscoronaren Tasche (A), der Rest der Valvula hängt am Übergang der Ansatzstelle von rechter zu acoronarer Tasche (B).

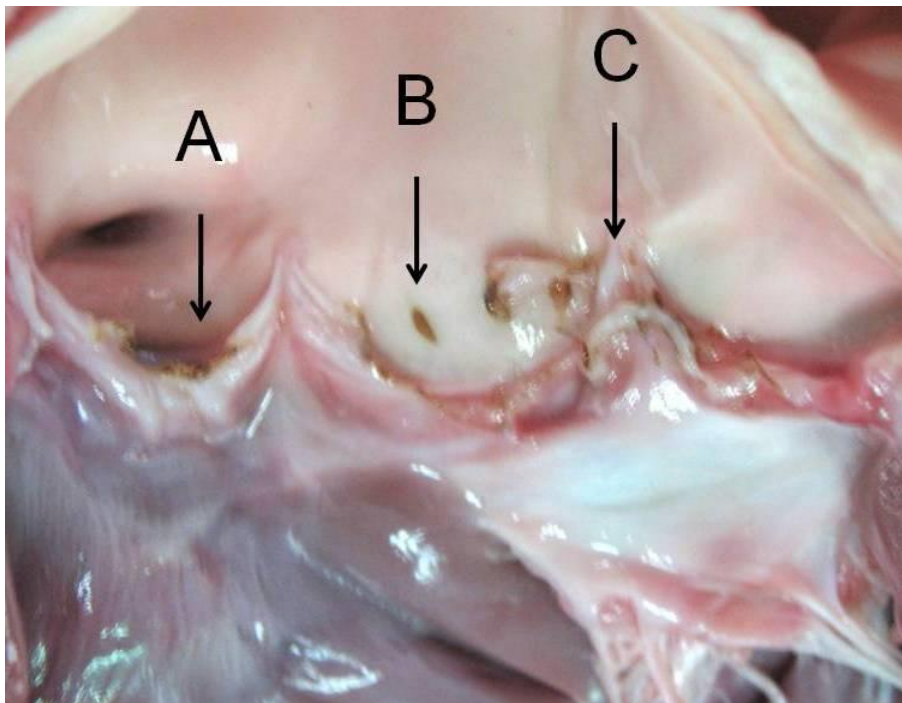


Abb. 3-29: Teilweise reseziertes RCL (A), kleiner Laserschaden über teils reseziertem ACL (B) und teils resezierte Reste der Tasche am Übergang von ACL zu LCL

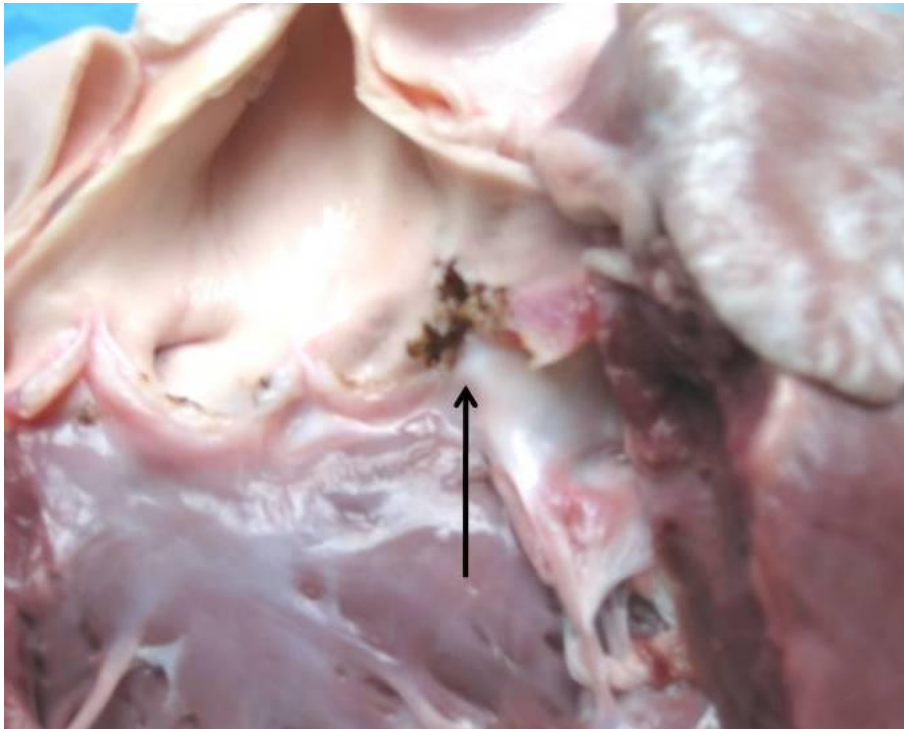


Abb. 3-30: Großer Schaden am Übergang von ACL zu LCL (Pfeil).

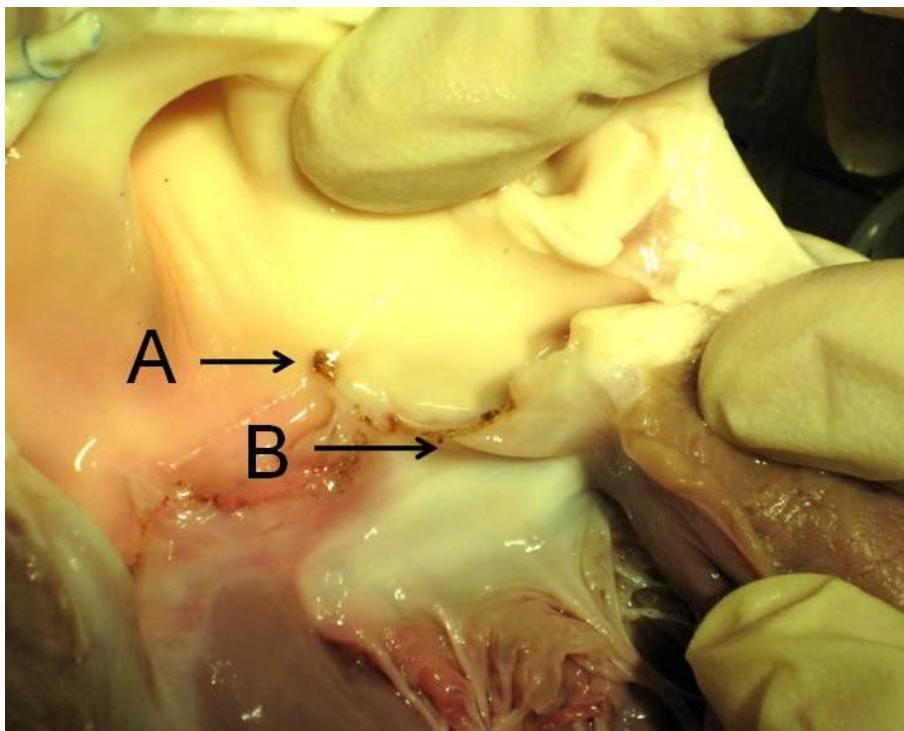


Abb. 3-31: Laserschaden über der Ansatzstelle von ACL zu LCL (A) und eine teilweise resezierte Tasche (B).

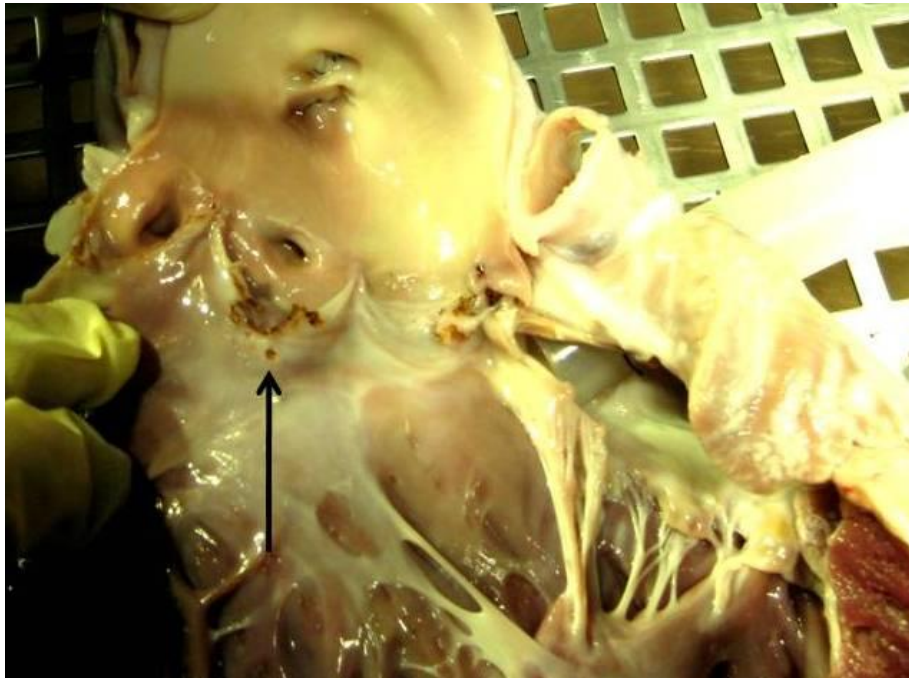


Abb. 3-32: Großer Laserschaden unterhalb des RCL, unter diesem eine weitere punktuelle Läsion (Pfeil)

3.7 Histologische Ergebnisse

Die Präparate der Klappenebenen aus den in vitro Versuchen wurden nach der histologischen Aufbereitung im Raster (1, 25 mm pro Kästchen) fotografiert. Es soll ein visueller Eindruck über das Ausmaß von Schäden durch den Laser und der Zustand der Ebene nach einer Resektion gewonnen werden. Alle histologischen Schnittpräparate wurden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

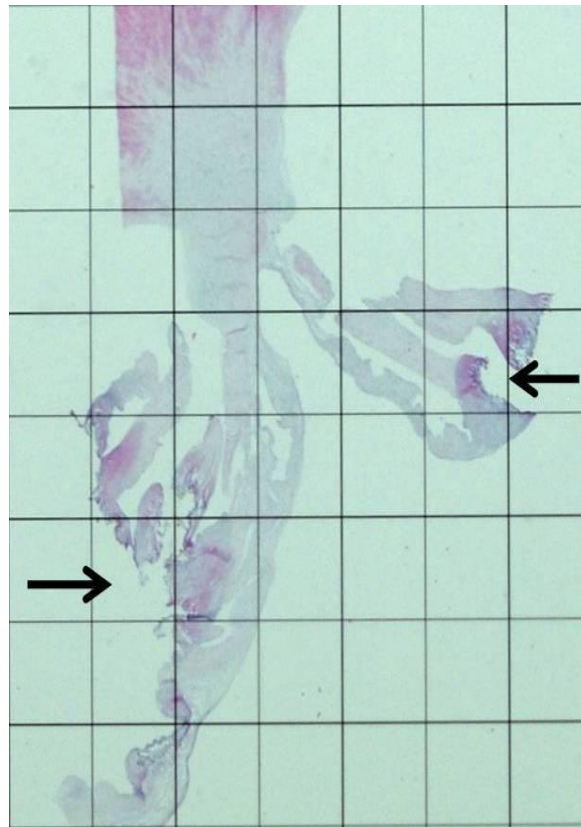


Abb. 3-33: Die Pfeile verweisen auf die Reste von ACL und LCL, die noch am Übergang der Ansatzstellen miteinander verbunden sind.

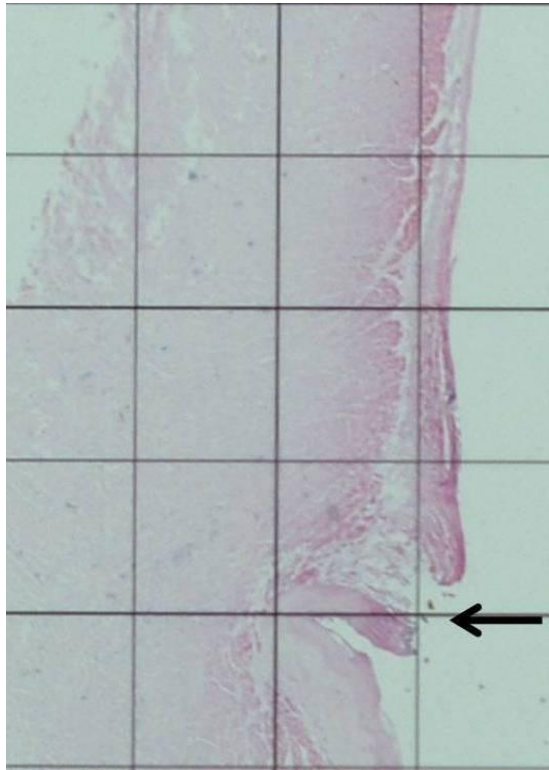


Abb. 3-34: Der Pfeil deutet auf den Resektionsrand eines vollständig resezierten RCL.

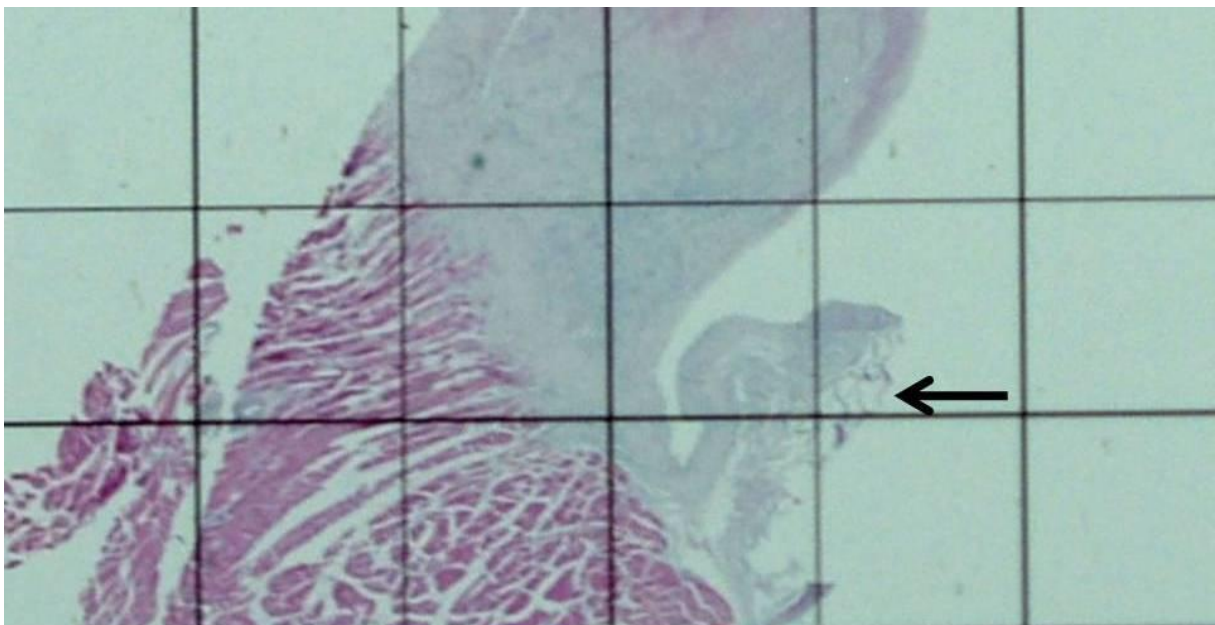


Abb. 3-35: Der Pfeil zeigt auf den überbliebenen Rest eines LCL nach kompletter, schadensfreier Resektion.

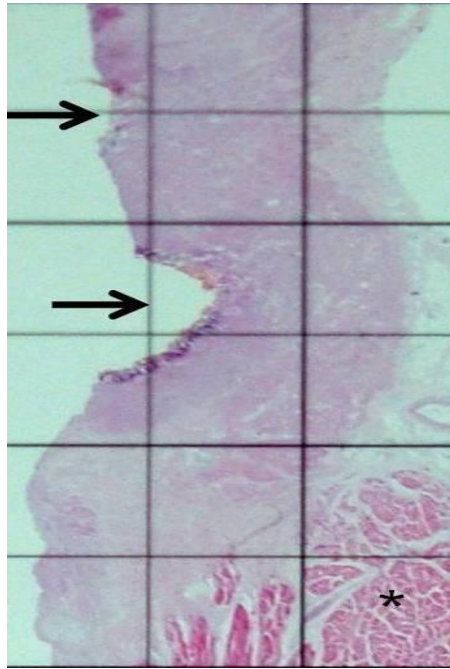


Abb. 3-36: Die Pfeile zeigen auf zwei übereinander liegende Läsionen unterhalb der Klappenebene. Rechts unten im Bild beginnt das Myokard (*).

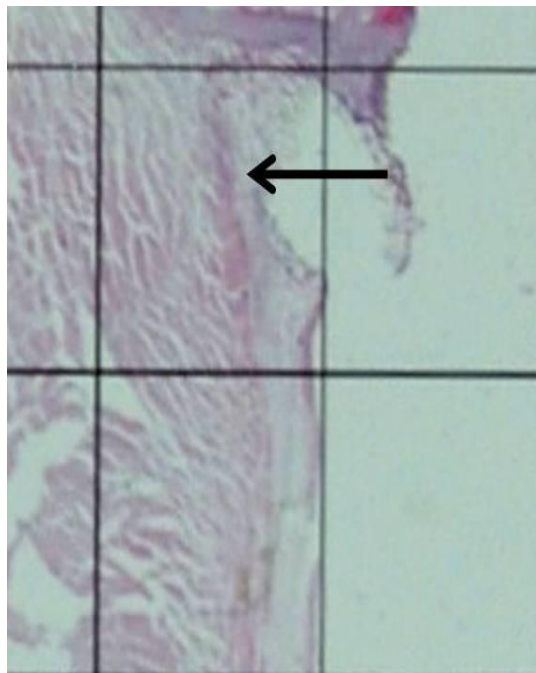


Abb. 3-37: Bis in das Myokard (Pfeil) reichende Läsion unterhalb des LCL

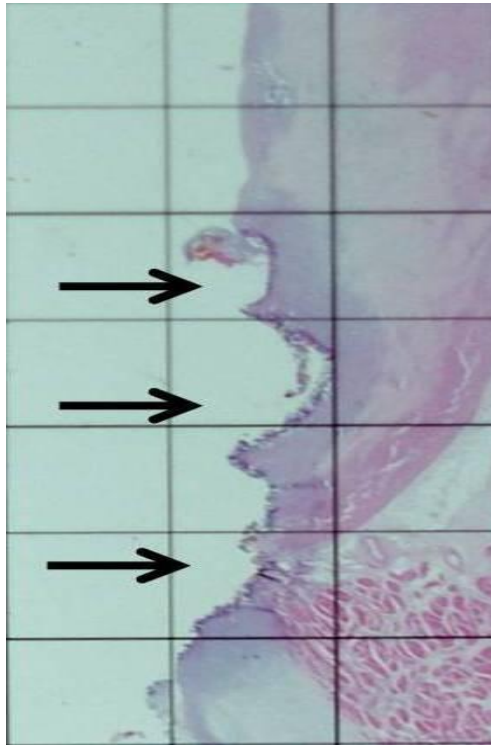


Abb. 3-38: Die Pfeile weisen auf mehrere Laserschäden hin, die sich jedoch auf das Endothel im Bereich des ACL beschränken.

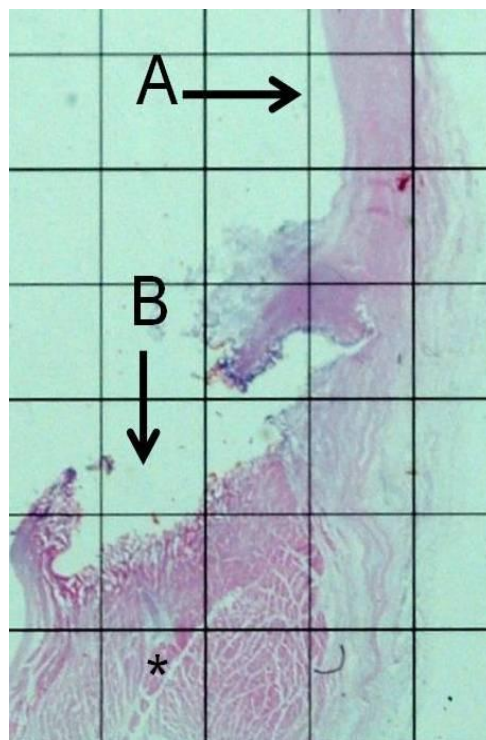
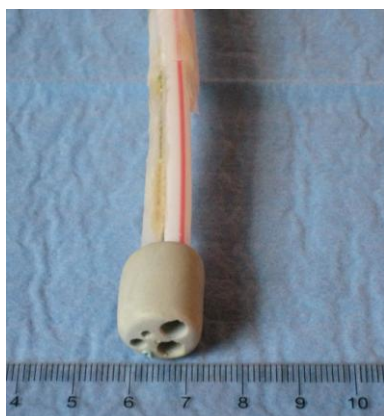


Abb. 3-39: Aortenwand (A) unterhalb des RCL mit Laserschaden (B), der bis in das Myokard (*) reicht.

4 Diskussion

Das im Folgenden dargestellte Flussdiagramm soll einen Überblick über die unterschiedlichen Kathetersysteme schaffen, die im Zuge dieser Arbeit entstanden sind.

Prototyp I



Beim Bau des folgenden Prototyps:
Spiegelbildliche Anordnung der Kanäle

Prototyp II



Nicht geplanter Austausch von Laser- und Optikkanal innerhalb des Versuchs, was zum Gegenüberliegen von Laser und Zange führt

Problem: Überkreuzen von ABU (Anterior Balloon Unit als aortaler Ballon) und Zange im OP-Feld (siehe Kap. 3.2)

Prototyp III

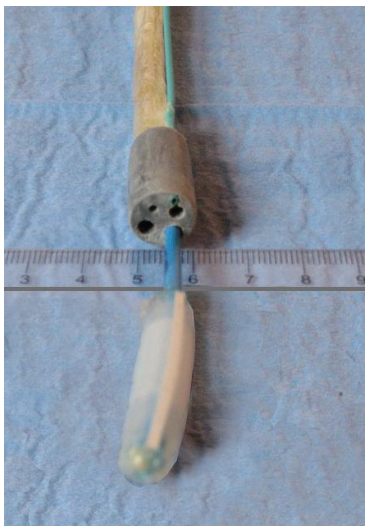


Kleinere Durchmesser von
Optik und Laser

Randständige Positionierung
des ABU-Kanals

Vergrößerung der Abstände
zwischen den Kanälen von
Zange und Laser

Prototyp IV



Verkleinerung des Inlay-
Durchmessers durch neuen
Trokar

Prototyp V

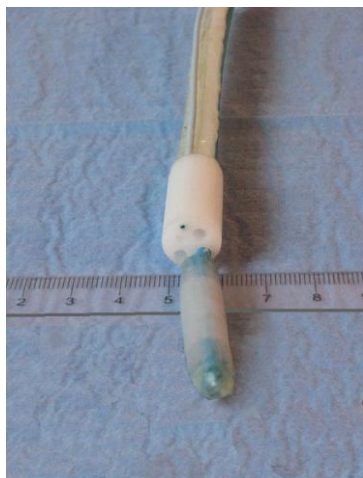


Beim Bau von Prototyp V:
Änderung der Anordnung
von dreieckig auf einlinig
aufgrund bisheriger
Versuchsergebnisse

Seitliche Eröffnung an
FIMO®-Zylinder für
intraoperativen ABU- und
Inlay-Austausch

Vergrößerung des
Zangenkanals auf
Durchmesser des
Laserkanals, dadurch
Instrumente intraoperativ
austauschbar

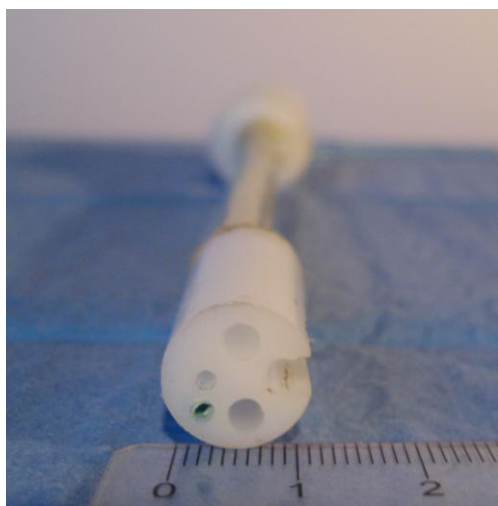
Prototyp VI



Beim Bau von Prototyp VI:
Verwerfen der einlinigen
Anordnung,
Wiederaufnahme des
„Dreiecks“

Beibehalten der gleich
großen und damit
austauschbaren Kanäle von
Zange und Laser

Prototyp VII



Beim Bau von Prototyp VII:
Seitliche Eröffnung am POM-
Zylinder für intraoperativen
ABU- und Inlay-Austausch

Beim Bau zukünftiger
Prototypen:

Sichere Abdichtung der OP-
Kammer für Testung im in
vivo Versuch

Bei kalzifizierten Aortenklappen besteht die langfristig erfolgsversprechende Therapie in einem Ersatz der erkrankten Klappe. Der perkutane Klappenersatz über einen transapikalen oder perkutanen Zugang, der auch bereits bei inoperablen Patienten durchgeführt wird, ist eine weniger invasive Alternative [Walther und Mohr 2007, Bleiziffer et al. 2009] im Vergleich zur chirurgischen Behandlung am offenen Herzen. Bisher wurde keine Resektion vor Implantation eines neuen Klappenstents

vorgenommen. Die vorherige Entnahme der kalzifizierten Klappe ist jedoch sinnvoll [Quaden et al. 2005], da eine größere Klappenöffnungsfläche genutzt werden kann und paravalvuläre Leckagen durch die in situ gebliebene erkrankte Klappe und das Risiko von Embolien durch sich lösende Partikel bei der Valvuloplastie [Berry et al. 2007] vermindert werden können. Es wurden bereits Versuche gestartet, diese Lecks bei einer Implantation ohne vorangegangene Resektion zu schließen, was sich jedoch als sehr zeitintensiv erwies und eine hohe Wahrscheinlichkeit ergab, dass mindestens ein zweiter Eingriff zum Verschluss der Leckage nötig ist [Pate et al. 2006], was auf einen hohen Zeit- und Kostenaufwand schließen lässt.

In unserer Arbeitsgruppe wurden bereits die Notwendigkeit der Resektion vor Implantation [Lutter et al. 2002, Lutter et al. 2004, Quaden et al. 2006, Quaden et al. 2007, Quaden et al. 2008, Bombien et al. 2009 a,b] und die dafür benötigten Instrumente [Basegmez 2007] evaluiert.

Im Zuge dieser Arbeit wurden sieben Prototypen entwickelt, um eine Transkatheter-Resektion der Aortenklappe vor Implantation zu ermöglichen. Es handelte sich dabei um entnehmbare Inlays, die über einen Trokar an die Aortenklappe geführt wurden. Sie trugen fünf Kanäle für die Instrumente, die für eine Resektion vor Implantation notwendig waren, nämlich Optik, Laser, Greifzange, Spülsonde und aortalen Ballon, die ABU. Es wurde insbesondere der Fokus auf die Anordnung der Resektionsinstrumente zueinander gelegt. Die ersten zwei Systeme wurden in einem Aorten-Modell geprüft, die fünf folgenden Systeme im in vitro Versuch mit porcinen Herzen. Die Versuchsergebnisse werden im Folgenden diskutiert.

4.1 Prototyp I

Beim Bau des Prototyp I ging es darum, zunächst eine Orientierung zu erlangen, wie ein Kathetersystem für die Resektion vor Implantation eines Klappenersatzes aussehen könnte. Es war keine Erprobung in einem Herzen für diesen und den folgenden Prototypen vorgesehen, sondern die Analyse der Anordnung der Resektionsinstrumente im Kunststoffmodell. Das entnehmbare Inlay sollte aus einem Material bestehen, das nicht durch Wasser, Blut oder Alkohol angreifbar und relativ hitze- sowie kältebeständig ist und außerdem bohrbar und nach individuellen Vorstellungen verformbar ist. FIMO® erfüllte diese Voraussetzungen und wurde deshalb für die ersten fünf Systeme zum Bau des vorderen Inlay-Anteils genutzt. Der Zangenkanal wurde mittig gebohrt, da die Tasche mittig greifbar und straffbar sein

sollte. Die Kanäle für Optik und Arbeitsendoskop wurden außen angebracht, damit mit der Optik der Großteil des OP-Feldes bei Drehung des Inlays überschaut werden und mit dem Laser annulus-nah reseziert werden konnte. Da angenommen wurde, dass schlechte Sichtverhältnisse durch schnelles Freispülen verbessert werden konnten, wurde der Spülkanal neben der Optik angelegt. Die direkte Umgebung des Endoskops würde unmittelbar durch die Spülung erfasst werden. Für die ABU-Zuleitung wurde so weit wie möglich am Rand ein Kanal gebohrt, damit diese sich nicht im Blickfeld befand. Sowohl Zange, als auch Laser wurden in etwa gleich weit von der Optik entfernt angebracht, um einen guten Überblick zu schaffen. Der Kanal für den Führungsdraht wurde in der Mitte des FIMO®-Zylinders angebracht, um größtmögliche Kontrolle bei der Handhabung des Inlays zu erhalten und dasselbe um einen zentralen, fixen Punkt zu rotieren.

Beim ersten Modellversuch erwies sich die Inflation der ABU als nicht zielführend, da der Durchmesser des Kunststoffbogens den einer regulären Aorta weit übertraf. Der größere Durchmesser des Modells wurde in den ersten Versuchen absichtlich so gewählt, damit ein ausreichend guter Überblick über das Versuchsfeld geschaffen wurde. Weiterhin zeigte sich, dass der Kanal für den Laser nicht korrekt positioniert war, um nach der Straffung den Laserstrahl orthograd auf die Klappe zu bringen. Es hätte in einem in vitro Versuch keine Resektion erfolgen können und es wurde die Vermutung angestellt, dass der Laser der Zange gegenüberliegen müsste. Dadurch könnte die Tasche nach Fixierung mit der Zange durch eine semizirkuläre Bewegung des gesamten Kathetersystems entlang ihres Ursprungs gestrafft und anschließend reseziert werden. Es würde die maximale Erfassung und Entfernung von Klappenfläche möglich und das Risiko minimiert, umliegendes Gewebe wie den Bulbus der Aorta, die Koronarostien, die Mitralklappe oder den linken Ventrikel mit dem Laser zu lädieren.

4.2 Prototyp II

Bei dem zweiten Prototyp wurde eine spiegelbildliche Anordnung der Instrumente gebohrt. Da die Entwicklung von Prototyp I und II parallel verlief und eine Erprobung noch nicht erfolgt war, sollte festgestellt werden, ob sich das fiktive Resektionsergebnis durch das Verlegen der Kanäle veränderte. Die Optik passte nicht mehr in den für sie vorgesehenen Kanal am hinteren Anteil des Kathetersystems. Sie wurde in den Kanal des Arbeitsendoskops geführt, was zwar

keine Sicht auf die gesamte OP-Ebene ergab, aber nun lagen Zange und Laser gegenüber und die Problematik des Versuchs mit Prototyp I wurde behoben. Allerdings war die Distanz zwischen diesen beiden Resektionsinstrumenten zu gering, es konnte nicht das Maximum der zu resezierenden Klappenfläche erfasst werden, was das Resektionsergebnis im in vitro Versuch beeinträchtigt hätte. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Aortenklappe des Versuchsmodells nicht der Größe einer porcinen Klappe entsprach, da sie in Anlehnung an die Maße einer menschlichen Aortenklappe entwickelt wurde. Der Durchmesser der Klappe und die Fläche der Taschen waren größer als die Resektionsobjekte in den in vitro Versuchen. Es sollte somit für folgende Kathetersysteme, die auch im in vitro Versuch einsetzbar sein sollten, diese Anordnung beibehalten werden.

Die Zuleitung der ABU und die Zange überkreuzten sich im OP-Feld, was als möglicher Störfaktor notiert wurde, da Greifversuche mit der Zange frustriert sein könnten, wenn die ABU-Zuleitung den Zugang zur Tasche blockiert. Des Weiteren würde eine zentrale Position der ABU-Zuleitung das Risiko haben, diese durch den Laser zu lädieren. Die darauffolgende Deflation der ABU würde zu Undichtigkeit der OP-Kammer nach aortal führen. Für die weitere Entwicklung von Kathetersystemen sollte der Kanal der ABU randständig positioniert werden.

4.3 Prototyp III

Bei der Entwicklung von Prototyp III wurde versucht, die für eine erfolgreiche Resektion sinnvoll erscheinenden Ergebnisse der beiden Modellversuche zu übernehmen. Es wurde bei diesem Kathetersystem insbesondere darauf geachtet, dass sich Laser und Zange genau gegenüberlagen, damit die Klappentasche nach Fassen mit der Zange mit einer Drehbewegung des gesamten Inlays gespannt und mit dem Laser, rechtwinklig auf die Tasche zielend, halbkreisförmig reseziert werden konnte. Somit ergab sich die dreieckige Anordnung von Laser-, Zangen- und Optikkanal.

Um ein erneutes Überkreuzen zu meiden, wurde der Abstand zwischen ABU-Zuleitungs- und Zangenkanal von 1 mm auf 3,5 mm vergrößert. Der Spülkanal wurde an einer noch freien Stelle des FIMO®-Zylinders gebohrt, da eine zuverlässige, sichtverbessernde Spülung nicht von der Nähe zur Optik, sondern vielmehr von dem Druck abhängt, mit dem das Spülwasser durch einen ausreichend großen Spülschlauch in die OP-Kammer gelassen wird.

Die Problematik in den in vitro Versuchen mit Prototyp III war, dass die OP-Ebene nicht vollständig einsehbar war. Die Interaktion der Zange und der neuen, im Durchmesser von nur 3 mm zum vorangegangenen System kleineren, Laserführung konnte nicht kontrolliert durchgeführt werden. Dies schien mit dem großen Durchmesser des FIMO®-Zylinders von 12,8 mm und den im Vergleich kleinen Durchmessern der Kanäle der Resektionsinstrumente sowie der neuen Optik von 1,6 mm Durchmesser zusammenzuhängen. Durch die neuen verfügbaren kleineren Geräte waren die Abstände zwischen den Kanälen sehr weit. Der FIMO®-Zylinder wurde an die Maße des Applied-Medical-Separator®-Gewinde-Trokars angepasst und die dreieckige Anordnung der Kanäle der Resektionsinstrumente auf die verfügbare Fläche des Zylinders verteilt. Obwohl mit diesem Kathetersystem die erste in vitro Versuchsreihe durchgeführt wurde, ließ sich feststellen, dass dieser große Spielraum zwischen den Kanälen dazu führte, dass stets nur ein zu kleiner Abschnitt der OP-Ebene durch die Optik sichtbar war, in dem sich jedoch Laser und Zange nicht befanden. Durch diese Einschränkung im OP-Feld hätte keine sichere Entnahme der Aortenklappe erfolgen können.

Schwebpartikel führten zu Sichtverhältnissen, die nicht für eine kontrollierte Resektion ausreichten. Das OP-Feld wirkte auf dem Monitor verschwommen und intransparent, die Partikel ließen sich durch die Spülung nicht beseitigen. Hinzu kam das Risiko, die ABU-Zuleitung mit dem Laser zu beschädigen. In der späteren makroskopischen Analyse fand sich sogar eine Läsion im muskulären Anteil des linken Ventrikels. Dies impliziert die Unübersichtlichkeit des OP-Feldes und die Unkontrollierbarkeit des Lasers hinsichtlich seines Ziels.

Die kürzeste Allgemeine Resektionszeit von allen im in vitro Versuch erprobten Prototypen hatte der Prototyp III mit 360 s (Median, Bereich von 240-660 s, siehe Tab. 1). Es handelte sich bei diesem Wert um die Zeitspanne nach der erstmaligen Aktivierung des Lasers bis zur Entnahme der letzten Tasche. Die hauptsächliche Ursache für die kurze Allgemeine Resektionszeit sind die frühzeitigen Abbrüche mit diesem Kathetersystem. Ein Abbruch bedeutet, dass innerhalb eines in vitro Versuchs mindestens eine Tasche nicht einmal anreseziert werden konnte. Da das OP-Feld nicht dem Blickfeld entsprach und somit die Position des Lasers und der Pinzette nicht bestimmt werden konnte, wurden in vier von fünf Fällen die Versuche beendet, ohne dass alle drei Valvulae semilunares reseziert werden konnten.

Die im Vergleich mit den anderen Kathetersystemen geringste Tatsächliche Resektionzeit, also der Zeit, in der der Laser geschnitten hat, von 77 s (Median, Bereich von 25-201 s) weist ebenso auf frühzeitige Abbrüche der Versuche hin, die wegen Unkontrollierbarkeit der Resektionsebene nicht vollendet werden konnten. Es wurden allerdings bei Versuch 1 und Versuch 4 die Tatsächlichen Resektionszeiten nicht erfasst, was die Gesamtzeit ebenfalls beeinflusst. Die Abbrüche können durchaus als stärkere Beeinflussung der Resektionszeiten angesehen werden.

Bei der Resektion wurde im Median nur 47,2% (Bereich von 0- 55,6 %) der Aortenklappe entfernt. Dies ist das niedrigste Ergebnis im Vergleich zu allen Kathetersystemen, die folgten (siehe Diagramm mit Resektionsergebnissen in Prozent auf Seite 39). Auch hier sind als Begründung die vorzeitigen Abbrüche der Versuche aus den bereits diskutierten Gründen zu nennen.

Obwohl es bei vier von fünf Versuchen mit Prototyp III zu Abbrüchen während der Resektion kam, lagen bei allen bereits Läsionen der Aorta oder des Ventrikels vor. Beim zweiten Versuch lag eine ventrikuläre Läsion von 0,8 cm² vor (vgl. Abb. 51), welche im Vergleich zu den Gesamtläsionsflächen aller anderen Kathetersysteme die größte Läsion in allen Versuchsreihen (siehe Tabelle der Läsionsergebnisse) war. Es ist zu vermuten, dass sich das Gewebe durch vorheriges Einfrieren und Auftauen verändert hat, unterschiedliche Gewebeanteile nicht abzugrenzen waren und daraufhin falsches Material zur Resektion gegriffen wurde. Die erschwerten Sichtverhältnisse durch Schwebpartikel und die schlecht kontrollierbaren Resektionsinstrumente können als Ursache für frühzeitige Abbrüche der Versuche, die myokardialen Läsionen und den geringsten Anteil an resezierter Fläche angesehen werden (siehe Diagramm des prozentualen Anteils an resezierter Aortenklappenfläche, Seite 39).

4.4 Prototyp IV

Durch die Verwendung einer kleineren Außenhülle, den Applied-Medical-Premium-Disposable-System-Trokar, mit einem um 3 mm kleineren Außen- und einem um 3,5 mm kleineren Innendurchmesser zum vorangegangenen Trokar, hatte Prototyp IV im Vergleich zu Prototyp III eine Verringerung des FIMO®-Zylinder-Durchmessers um 1,7 mm. Diese Verkleinerung des gesamten Kathetersystems bot die Möglichkeit eines schonenderen transapikalen Eingriffs, da ein geringerer Durchmesser des

Trokars auch ein geringeres Risiko mit sich brachte, den linken Ventrikel zu schädigen.

Im Vergleich zu Prototyp III mussten die Instrumentenkanäle mit geringeren Abständen gebohrt werden, da der FIMO®-Zylinder weniger Fläche bot. Die Theorie, dass enger positionierte Kanäle eine bessere Sicht auf die gesamte Klappe sowie auf die Resektionsinstrumente bieten würden, konnte bestätigt werden. Die OP-Ebene war bei vier von fünf Versuchen mit dem Prototyp IV einsehbar. Die nicht für eine kontrollierte Resektion ausreichende Sicht im dritten Versuch hing mit dem rupturierten Kammerballon und der damit verursachten Instabilität des gesamten Systems zusammen. Im fünften Versuch wurde dem Wasser des in vitro Versuchsaufbaus ein Farbstoff beigefügt. Es ließ sich dadurch feststellen, dass die OP-Kammer ventrikulär nicht vollständig abgedichtet war, da man adäquate Sicht auf das OP-Feld nur durch häufiges Spülen und ständige Inflation des Kammerballons aufrechterhalten konnte.

Die Allgemeine Resektionszeit war im Median 900 s (Bereich von 360-1500 s). Im Vergleich zum vorangegangenen System ist das eine deutliche Steigerung (siehe Diagramm 1). Es kam mit Prototyp IV nicht so frühzeitig zu Versuchsabbrüchen wie mit dem Prototyp III. Da die OP-Ebene in vier von fünf Versuchen gut einsehbar war, war die Wahrscheinlichkeit auf einen Resektionserfolg höher.

Die Tatsächliche Resektionszeit war im Median 352,5 s (Bereich von 278-372 s). Im Vergleich zu Prototyp III, dem einzigen vorangegangenen in vitro erprobten Kathetersystem, hat sich die durchschnittliche TRZ um mehr als das Vierfache gesteigert. Durch den Gewinn an Kontrolle über das OP-Feld und die Resektionsinstrumente konnte die Aortenklappe zumindest ansatzweise reseziert werden.

Der prozentuale Anteil an resezierter Aortenklappenfläche betrug beim Prototyp IV im Median 51,1 % (Bereich von 0-62,8 %). Dies ist eine Steigerung im Vergleich zu Prototyp III, was auch auf eine Verbesserung der Kontrolle über das Sichtfeld und die Resektionsinstrumente hinweist.

Der Prototyp IV hatte zwar flächenmäßig die geringsten Schäden an der Klappenebene (siehe Diagramm 4) verursacht, es mussten jedoch auch zwei von fünf Versuchen abgebrochen werden. Der dritte Versuch konnte aufgrund des vor Resektionsbeginn rupturierten Kammerballons nicht durchgeführt werden. Daher gehen von diesem keine Daten in die Gesamtanalyse ein. Im vierten Versuch war die

dritte Klappentasche nicht resezierbar, die Laserfaser erreichte das Taschengewebe nicht. Hier besteht die Möglichkeit, dass es zu weiteren Läsionen bei vollständigem Resektionsablauf gekommen wäre, da die größte Gesamtläsionsfläche der Versuchsreihe von 0,25 cm² im vierten Versuch entstanden ist. Auch im Vergleich zu den anderen Prototypen gehört diese Läsion zu den flächenmäßig größeren (siehe Tabelle 4).

Die Lernkurve in der Versuchsdurchführung, die bessere Möglichkeit der kontrollierten Handhabung und der geringere Durchmesser mit besserer Sicht auf das OP-Feld trugen zu einem insgesamt verbesserten Resektionsergebnis bei.

4.5 Prototyp V

Durch die Ergebnisse der Versuche mit Prototyp IV wurden Veränderungen am Kathetersystem vorgenommen, die zu der Entwicklung des Prototyp V führten. Es wurde eine seitliche Öffnung am FIMO®-Zylinder zum Entnehmen der ABU angebracht, falls diese im Versuch lädiert werden sollte. Dadurch war es nun auch möglich, das Inlay nach Resektion der Klappe zu entnehmen während die Resektionskammer noch stabil war. Außerdem konnte die seitliche Öffnung für den Fall genutzt werden, die ABU nach einem intraoperativem Schaden während des Experiments austauschen zu können.

Die Resektionsinstrumente waren am hinteren Anteil des Kathetersystems, an dem es manuell geführt wurde, an deren Zielgeräte konnektiert. Die Optik hatte eine Verbindung zum Monitor und zur Lichtquelle, die Laserfaser zum Hauptgerät des Lasers, wodurch das Kathetersystem rigide wurde und nicht um 360° drehbar war. Der Auslenkungsgrad lag bei etwa 180°. Dies hatte zur Folge, dass in den Versuchen mit Prototyp IV stets eine Klappe unresezierbar blieb, da man sie trotz maximaler Drehung des Inlays nicht mit der Zange fassen konnte. Mit der Austauschbarkeit von Laser und die Zange sollte dieser Problematik entgegengewirkt werden. Durch die Vergrößerung des Greifzangenkanals um einen Millimeter konnte man die Zange an ihrem vorderen Anteil etwas biegen und dennoch in den Kanal führen. Durch die Verformung der Zange wurde sie der zu resezierenden Tasche zugewandt eingeführt. Ein zielgerichteteres Fassen wurde möglich. Je nachdem welche Klappentasche zu entnehmen war, ließ sich die Zange in den günstiger positionierten Kanal führen und die Laserführung in den gegenüberliegenden.

Durch die einlinige Anordnung der Kanäle von Laser, Greifzange und Optik sollte im *in vitro* Versuch herausgefunden werden, ob sich so ein stärker zentrierter Blick auf die OP-Ebene ergab, da die Optik nun der Mittelpunkt des FIMO®-Zylinders war. Es ließ sich feststellen, dass zwar in vier von fünf Versuchen das Sichtfeld dem OP-Feld entsprach, jedoch die ABU-Zuleitung das Blickfeld stark dominierte. Dies brachte während der Resektion das Risiko mit sich, dass die Zuleitung durch den Laser lädiert würde.

Die Allgemeinen Resektionszeit war im Median 960 s (Bereich von 660-1080 s). Diese minimale Steigerung im Vergleich zum vorherigen Prototypen ist damit zu begründen, dass durch die Austauschbarkeit von Laser und Zange mehr Zeit zwischen den Resektionen der Valvulae semilunares verging. Außerdem kam es vor, dass das OP-Feld gespült werden musste, um eine bessere Sicht zu erlangen.

Die Tatsächliche Resektionszeit war im Median 234 s (Bereich von 196-256 s), also etwa 120 s niedriger als der Median der Tatsächlichen Resektionszeit des Prototyp IV und fast doppelt so lang wie der Median der Tatsächlichen Resektionszeit des Prototyp III (siehe Tab. 1). Bis auf den ersten Versuch, bei dem es zu keiner Resektion kam und den dritten Versuch, bei dem das Greifen einer Tasche nicht möglich war, waren die anderen drei Versuche vollständig. Es könnten auch hier die Lernkurve und die verbesserte Handhabung des Operateurs angeführt werden und die sich daraus ergebende bessere Kontrolle über die Resektionsinstrumente, die insgesamt zu einer schnelleren Resektion beitragen.

Der prozentuale Anteil an resezierter Klappenfläche hatte sich mit einem Median von 42,8 % im Vergleich zum Prototyp IV verringert. Allerdings hat sich der Bereich der dokumentierten Werte mit einem maximalen Resektionsergebnis von 86,7 % und vergleichsweise 62,8 % beim vorangegangenen Prototyp deutlich erweitert. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass durch die Austauschbarkeit von Laser und Greifzange alle Taschen in drei von fünf Versuchen zumindest teilweise reseziert werden konnten. Durch die ABU-Zuleitung, die das Blickfeld stark dominierte, da sie nun in unmittelbarer Nähe zur Optik lag, konnte in einigen Versuchen nicht kontrolliert werden, wo das Laserziel war. Wenn das Risiko, die ABU-Zuleitung zu lädieren zu groß erschien, wurde die jeweilige Tasche nicht weiter reseziert. Die Tatsache, dass im zweiten Versuch 86,7 % an Klappenfläche entnommen wurde, weist darauf hin, dass sich die Resektionsqualität durch die Austauschbarkeit von Laser und Zange verbessert hat.

Bei Verwendung des Prototyp V traten die größten Läsionen in der Flächenanalyse auf. Läsionen von 0,53 cm² (Versuch 2) und 0,63 cm² (Versuch 5) Gesamtfläche übertrafen die Gesamtläsionsflächen aller Versuchsreihen bis auf einen Versuch mit Prototyp III (siehe Tabelle 4). Es ist davon auszugehen, dass die zentrale Positionierung der Optik dazu geführt hat, dass die Aortenklappe zwar mittig einsehbar war, es jedoch auch deshalb zu Schäden durch den Laser am umliegenden Gewebe kam, da die ABU-Zuleitung das OP-Feld stark dominierte und das Ziel der Laserfaser nicht genau bestimmt werden konnte. Des Weiteren ist der hohe Anteil an Läsionen am ehesten auf die annähernd komplettierten Versuche zurückzuführen.

4.6 Prototyp VI

Durch das neu verfügbare Material Polyoxymethylen (POM) bestand eine deutliche Zeitersparnis, da keine FIMO®-Zylinder mehr hergestellt werden mussten. Das POM war als stabiles, bohrbares, hitze-, kälte- und säurebeständiges Material in für die Versuche direkt verwendbaren Durchmessern in Form von Stäben erhältlich und konnte auf die benötigte Länge gebracht werden. Die Stäbe mit Durchmessern von 12,5 mm kamen bisherigen Durchmessern der vorderen Anteile der Prototypen IV und V nahe und wurden fortan zur Entwicklung der Inlays genutzt.

Wie im vorherigen Diskussionspunkt erläutert, erwies sich die einlinige Anordnung des Prototyp V nicht als zielführend für eine gute Übersicht über das OP-Feld. Da die Optik in zentraler Positionierung jedem anderen Resektionsinstrument näher wäre als in randständiger Positionierung und man wieder mit der Dominanz der ABU-Zuleitung im OP- und Blickfeld rechnen müsste, wurde der Optikkanal wieder wie beim Prototyp III und Prototyp IV randständig gelegt. Aber die Austauschbarkeit von Laser und Greifzange durch zwei Kanäle gleichen Durchmessers stellte sich als sinnvoll heraus. Es wurde die Anordnung des Prototyp IV übernommen, da in der gesamten Versuchsreihe dieses Systems die Aortenklappe und die Resektionsinstrumente einsehbar waren. Laser- und Zangenkanal wurden mit einem gemeinsamen Durchmesser von 3 mm angebracht.

Die Allgemeine Resektionszeit war im Median 780 s (Bereich von 720-1440 s). Die Tatsache, dass in den Versuchen 3, 4 und 5 eine starke Beeinträchtigung der Sicht durch Debris vorlag, erklärt das weit auseinander liegende Minimum und Maximum der Zeiten, das sich bis zu 1440 s beläuft. Zwischen den Resektionen der einzelnen

Valvulae musste Zeit für häufiges Spülen der OP-Kammer für eine bessere Sicht in Anspruch genommen werden. Gegriffene Taschen entglitten der Zange und mussten mehrmals nachgefasst werden und auch der seit Prototyp V mögliche Wechsel der Instrumente Laser und Zange in ihren Kanälen beanspruchte Zeit.

Die Tatsächliche Resektionszeit war im Vergleich zu den drei vorherigen Kathetersystemen (Median von 209 s, Bereich von 130-361 s) am kürzesten (siehe Tab. 3). Man kann daraus schließen, dass mit der Weiterentwicklung der Kathetersysteme die Handhabung einfacher wurde und somit routinierter mit dem Laser gearbeitet werden konnte.

Der prozentuale Anteil an resezierter Klappenfläche lag im Median bei 43,3 % (Bereich von 0-58,3 %). Zieht man das Intervall in Betracht, wird deutlich, dass das Maximum von 58,3 % an prozentual resezierter Aortenklappenfläche niedriger ist als die Werte der beiden vorangegangenen Systeme mit 62,8 % und 86,7 % als Maxima (siehe Tab.1). Starke Beeinträchtigungen der Sicht durch Schwebpartikel in den Versuchen 3, 4 und 5 erschwerten die Resektion eindeutig. Es ist anzunehmen, dass auf dem Monitor des Endoskops nicht deutlich wurde, wieviel Gewebe der Klappentasche reseziert wurde. Es konnten jedoch alle Klappentaschen zumindest teilweise reseziert werden. Dies lässt darauf schließen, dass sich die Entscheidung zum Wiederaufnehmen der dreieckigen Anordnung bewährt hat. Die Austauschbarkeit von Greifzange und Laser ermöglichte das Erfassen der gesamten zu operierenden Fläche.

Alle in vitro Versuche mit diesem Kathetersystem, trotz eines Abbruchs, führten zu Laserschäden, die jedoch in ihrer Fläche mit maximal 0,25 cm² eindeutig kleiner waren als die maximalen Läsionsflächen des Prototyp V (siehe Tabelle mit Gesamtläsionsflächen). Die Kontrolle über das OP-Feld in Bezug auf den Laser hatte sich somit verbessert.

4.7 Prototyp VII

Das letzte Kathetersystem der Entwicklungsreihe entsprach in der Anordnung dem Prototyp VI. Es wurde hier wie beim Prototyp V eine seitliche Eröffnung zum Entnehmen der ABU am POM-Zylinder angebracht. So konnte der unmittelbare Einsatz einer neuen ABU bei Läsion der vorherigen und die Implantation eines klappentragenden Stents nach Resektion der alten Klappe erfolgen, ohne dass es zu Druckveränderungen in der OP-Kammer käme.

Die Allgemeine Resektionszeit war im Median bei 960 s (Bereich von 840-1440 s). Auch hier besteht ein großer Abstand zwischen Minimum und Maximum der notierten Resektionszeiten. Es ist festzustellen, dass die Allgemeine Resektionszeit mit der Weiterentwicklung der Systeme zugenommen hat. Dies ist mit der Tatsache zu begründen, dass mehr Zeit zwischen den einzelnen Resektionen investiert wurde, um die Valvulae zu greifen. Eine vollständige Sicht auf die OP-Ebene musste durch regelmäßiges Spülen geschaffen werden. Falls Greifversuche nicht auf Anhieb erfolgreich waren, fanden Wechsel der Instrumente in den Kanälen von Zange und Laser statt, was die Allgemeine Resektionszeit entscheidend beeinflusste.

Die Tatsächliche Resektionszeit war mit einem Median von 201 s (Bereich von 156-267 s) die kürzeste von allen Prototypen, abgesehen von Prototyp III. Bei diesem wurde bereits diskutiert, dass die niedrige Tatsächliche Resektionszeit mit schnellen Versuchsabbrüchen nach frustranen Resektionen zusammenhing. Mit Prototyp VII stellt sich somit ein schnellerer Resektionsablauf heraus, welcher mit guter Kontrolle über das Resektionswerkzeug und einem optisch gut überschaubaren OP-Feld zu begründen ist.

Ebenso zeigten die prozentualen Anteile an resezierter Aortenklappenfläche das bisher beste Ergebnis auf. Während sich die Ergebnisse der vorherigen Systeme im prozentualen Anteil der resezierten Klappenfläche im Median zwischen 47,2 % (Prototyp III) und 51,1 % (Prototyp IV) befanden, lag der prozentual resezierte Anteil an Klappenfläche bei Prototyp VII im Median bei 86,7 %. Im ersten und letzten Versuch ergab sich sogar erstmals eine Resektionsfläche von 100 %.

Keiner der Versuche mit Prototyp VII musste intraexperimentell abgebrochen werden, alle Taschen waren zumindest teilweise reseziert. Bei zwei von fünf in vitro Versuchen wurden sichtbare Läsionen erfasst. Allerdings wurden nur bei einem dieser Experimente die Maße der Läsion dokumentiert. Diese hatte mit 0,32 cm² Gesamtfläche (Versuch 5) im Vergleich zum Prototyp VI eine größere Fläche.

Die geringeren Tatsächlichen Resektionszeiten, die hohen prozentualen Anteile an resezierter Klappenfläche, die Tatsache, dass bei drei von fünf Versuchen keine Läsionen vorlagen und dass es zu keinen Abbrüchen gekommen ist, weisen auf eine positive Weiterentwicklung der Kathetersysteme und eine verbesserte Resektionsqualität hin.

4.8 Probleme der Prototypen und Zukunftsperspektiven

Die in vitro Versuche mit den entwickelten Kathetersystemen konnten zeigen, dass die Resektion einer porcinen Aortenklappe transapikal möglich ist. Die mit der Zeit erweiterten Funktionen, also ein kleinerer Durchmesser, gleich große Kanäle von Laser und Zange, eine entnehmbare ABU und die verbesserte Handhabung haben zu einem zunehmend routinierten Versuchsablauf beigetragen. Es wäre nun eine Erprobung im in vivo Versuch anzustreben. Dafür muss die OP-Kammer vollständig abgedichtet sein. Vor allem Versuch 5 mit Prototyp IV mit dem Farbstoff verdeutlichte, dass die OP-Ebene noch nicht vollständig isoliert ist, da nur durch ständiges Nachfüllen des Kammerballons die Möglichkeit der für eine Resektion ausreichenden Sicht bestand.

Es ist auch anzumerken, dass die bisherigen Versuche nicht an kalzifizierten Aortenklappen stattgefunden haben. Ob die bisher eingesetzten Resektionsinstrumente auch für die Resektion kalzifizierter Aortenklappen [Quaden et al. 2008] geeignet sind, ist zu evaluieren. Eine weitere Möglichkeit, eine kalzifizierte Aortenklappe zu entfernen wurde von Wendt et al. analysiert. Er verwendete ein zirkuläres ausklappbares Nitinolschneidwerkzeug, welches mittels oszillierender Bewegung die Klappe resezierte [Wendt et al. 2009].

Die Schäden von Aortenwand und linkem Ventrikel bergen das Risiko, dass sich Partikel von dem lädierten Gewebe lösen und Embolien im Blutkreislauf verursachen. Bei tiefen Schäden in die Aorta und in den Ventrikel ist im Extremfall mit einer Ruptur und einer Herzbeuteltamponade zu rechnen. Die Läsionen sollten entsprechend weiterhin minimiert werden.

Es ist durchaus zu erwägen, dass die in dieser Arbeit evaluierte minimal-invasive Methode in weiteren operativen Fächern, in denen endoskopisch gearbeitet wird, Anwendung findet. Kleine Eingriffe der Gynäkologie, im Gastrointestinaltrakt und in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde könnten unter Anwendung diverser Instrumente und unter guter Sichtkontrolle zügig und zuverlässig durchgeführt werden.

Die Zukunftsvision ist die perkutane Resektion der erkrankten Aortenklappe vor Einsatz einer Klappenprothese ohne den Gebrauch einer Herz-Lungen-Maschine. Ein Eingriff am schlagenden Herzen, bei dem allerdings eine Blutleitung innerhalb des Kathetersystems notwendig wäre, wäre der nächste Schritt, an dem bereits gearbeitet wird [Salizzoni et al. 2009, Lutter et al. 2009]. Es ist herauszufinden, wie groß der Durchmesser der Blutleitung sein müsste, um diese entsprechend dem

Kathetersystem beizufügen und anzupassen. Des weiteren ist zu evaluieren, wie das Herzzeitvolumen für eine adäquate Sauerstoffversorgung über das Kathetersystem geboten werden kann.

5 Zusammenfassung

Die große Prävalenz an Komorbiditäten und ein zunehmend älteres, häufig inoperables Patientenkollektiv mit degenerativen Aortenklappenerkrankungen erhöhen die Notwendigkeit von minimal-invasiven Behandlungsmethoden. Bisherige Versuche des perkutanen Aortenklappenersatzes haben verdeutlicht, dass eine vorherige Resektion der kalzifizierten Aortenklappe wie auch beim chirurgischen Goldstandard für ein besseres Outcome unabdingbar ist.

In dieser Arbeit ging es um die Entwicklung und Testung eines Kathetersystems, durch das über einen transapikalen Zugang zum Herzen die Aortenklappe reseziert werden sollte. Dabei musste zunächst ein geeigneter Werkstoff gefunden werden. FIMO® und POM stellten sich als gut bearbeitbare Materialien heraus. Es wurden sieben Kathetersysteme, die Prototypen I-VII, entwickelt, von denen fünf der transapikalen Resektion der Aortenklappe eines porcinen Herzens in einem in vitro Versuchsmodell dienten. Es sollte die geeignetste Anordnung der Resektionsinstrumente für ein optimales Ergebnis erfasst werden. Im Anschluss an die Versuche wurden die Resektionszeiten, der prozentuale Anteil an resezierter Aortenklappenfläche und Läsionen des umliegenden Gewebes analysiert. Es konnte demonstriert werden, dass die Entnahme der Aortenklappe mit dem entwickelten Kathetersystem möglich war. Die stetige Weiterentwicklung der Prototypen brachte mit dem letzten das beste Ergebnis was die analysierten Parameter betrifft: Kurze Resektionszeiten von durchschnittlich 200 s, zu 86,3-100 % resezierte Klappenfläche in vier von fünf Versuchen und keine Laserschäden des umliegenden Gewebes in drei von fünf Versuchen sind Ergebnisse, die verdeutlichen, dass der perkutane Aortenklappenersatz mit Resektion vor Implantation eine vielversprechende Zukunftsperspektive für ein großes Patientenkollektiv sein könnte. Allerdings müssten Läsionen des umliegenden Gewebes, die bis zum letzten Kathetersystem verursacht wurden, vermieden werden und die vollständige Abdichtung der OP-Kammer erfolgen.

Die Erprobung im in vivo Versuch sowie an kalzifizierten Aortenklappen als nächster Schritt wird zeigen, welche weiteren Verbesserungen notwendig sind, um zukünftig den derzeit durchgeführten perkutanen Aortenklappenersatz zu optimieren.

6 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1-1: Übersicht über ein Kathetersystem mit Zugang von transapikal mit aortaler und ventrikulärer Abdichtung und der Resektionskammer mit Aortenklappe (Bildquelle freundlich zur Verfügung gestellt von Frau Katharina Plonien) S. 3

Abb. 1-2: Systematische Übersicht über das entnehmbare Inlay nach Einführung des Kathetersystems über die Herzspitze (Bildquelle freundlich zur Verfügung gestellt von Herrn Max Feucker, Diplom-Physiker) S. 4

Abb. 2-1: FIMO®-Zylinder mit gebohrten Kanälen S. 6

Abb. 2-2: Applied-Medical-Separator®-Gewinde-Trokar versehen mit dem Ballon-Cuff von einem VBM-Larynxtubus und Ballonzuleitung aus einem Diagnostikkatheter S. 7

Abb. 2-3: Simulation des linken Ventrikels durch Modell S. 8

Abb. 2-4: Einblick in das Kunststoffrohr von der Modell-Ventrikel-Seite S. 9

Abb. 2-5: Prototyp I im Rohrmodell S. 9

Abb. 2-6: Acrylglaswanne mit Metallgitter als Ablage für das porcine Herz und zu- und abführende Schläuche für den simulierten großen Kreislauf S. 11

Abb. 2-7: In vitro Versuchsaufbau S.13

Abb. 2-8: Endoskopie-Geräte und Geräte für die Druckmessung S. 13

Abb. 2-9: Hauptgerät des Thulium-YAG-Lasers S. 14

Abb. 2-10: Prinzip der Formgedächtnislegierung (Bildquelle freundlich zur Verfügung gestellt vom Institut für Mikrotechnik, Braunschweig) S.14

Abb. 2-11: Darstellung einer Zange beim Greifen der Valvula semilunaris (Bildquelle freundlich zur Verfügung gestellt von Herrn Max Feucker, Diplom-Physiker) S.16

Abb. 2-12: Gefasste Klappentasche kurz vor Resektion (Bildquelle freundlich zur Verfügung gestellt von Herrn Max Feucker, Diplom-Physiker) S.16

Abb. 3-1: Skizzierte Anordnung des Prototyp I S.19

Abb. 3-2: Prototyp I mit gekennzeichneten Kanälen der Resektionsinstrumente S.20

Abb. 3-3: Prototyp I mit Trokar und Separator S. 20

Abb. 3-4: Skizzierte Anordnung des Prototyp II S. 21

Abb. 3-5: Prototyp II mit gekennzeichneten Kanälen der Resektionsinstrumente S. 21

Abb. 3-6: Prototyp II mit Trokar und Separator S.22

Abb. 3-7: Skizzierte Anordnung des Prototyp III S. 23

Abb. 3-8: Prototyp III mit gekennzeichneten Kanälen der Resektionsinstrumente S. 23

Abb. 3-9: Prototyp III mit Trokar und Separator S. 24

Abb. 3-10: Skizzierte Anordnung des Prototyp IV S. 24

Abb. 3-11: Prototyp IV mit gekennzeichneten Kanälen der Resektionsinstrumente S. 25

Abb. 3-12: Prototyp IV mit Trokar und Separator S. 25

Abb. 3-13: Skizzierte Anordnung des Prototyp V S. 26

Abb. 3-14: Prototyp V mit gekennzeichneten Kanälen der Resektionsinstrumente S. 27

Abb. 3-15: Prototyp V mit Trokar und Separator S. 27

Abb. 3-16: Prototyp V mit ABU (Anterior Balloon Unit) im seitlich eröffneten Kanal S. 28

Abb. 3-17: Skizzierte Anordnung von Prototyp VI S. 28

Abb. 3-18: Prototyp VI mit gekennzeichneten Kanälen der Resektionsinstrumente S.29

Abb. 3-19: Prototyp VI mit Trokar und Separator S. 29

Abb. 3-20: Skizzierte Anordnung des Prototyp VII S. 30

Abb. 3-21: Prototyp VII mit gekennzeichneten Kanälen der Resektionsinstrumente
S. 30

Abb. 3-22: Prototyp VII mit Trokar und Separator S. 31

Abb. 3-23: Prototyp VII mit ABU (Anterior Balloon Unit) in der seitlichen Eröffnung
S. 31

Abb. 3-24: Aortenklappe mit Einteilung in Winkelgrade S. 32

Abb. 3-25: Skizzierte Anordnung der Instrumente im Modellversuch mit Prototyp I
S. 32

Abb. 3-26: Skizzierte Anordnung der Instrumente im Modellversuch mit Prototyp II
S. 33

Abb. 3-27: Makroskopische Ergebnisse: Resektionsrand ohne Laserschaden und unvollständig resezierte Tasche angehoben von Pinzette S. 43

Abb. 3-28: Makroskopische Ergebnisse: Laserschaden unterhalb der linkscoronaren Tasche S. 44

Abb. 3-29: Makroskopische Ergebnisse: Teilweise resezierte rechtscoronare Tasche, kleiner Laserschaden über teils resezierter acoronarer Tasche und teils resezierte Reste der Tasche am Übergang von acoronar zu rechtscoronar S. 44

Abb. 3-30: Makroskopische Ergebnisse: Großer Schaden am Übergang von zwei Taschen S. 45

Abb. 3-31: Makroskopische Ergebnisse: Laserschaden über einem Taschen-Übergang und eine teilweise resezierte Tasche S. 45

Abb. 3-32: Makroskopische Ergebnisse: Großer Laserschaden unterhalb der Tasche S. 46

Abb. 3-33: Histologische Ergebnisse: Reste der acoronaren und linkscoronaren Taschen, die noch am Übergang der Ansatzstellen hängen S. 47

Abb. 3-34: Histologische Ergebnisse: Resektionsrand einer vollständig resezierten rechtscoronaren Tasche S. 48

Abb. 3-35: Histologische Ergebnisse: Überbliebener Rest einer linkscoronaren Tasche nach kompletter, schadensfreier Resektion S. 48

Abb. 3-36: Histologische Ergebnisse: Zwei übereinander liegende Läsionen unterhalb der Klappenebene S. 49

Abb. 3-37: Histologische Ergebnisse: Bis in das Myokard reichende Läsion unterhalb der linkscoronaren Tasche S. 49

Abb. 3-38: Histologische Ergebnisse: Mehrere Laserschäden, die sich jedoch auf das Endothel im Bereich der acoronaren Tasche beschränken S. 50

Abb. 3-39: Histologische Ergebnisse: Aortenwand mit Laserschaden, der bis in das Myokard unterhalb der rechtscoronaren Tasche reicht S. 50

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Allgemeine Resektionszeit, also die Zeit zwischen der ersten Aktivierung des Lasers bis zur vollendeten Resektion der letzten Klappentasche (S. 37)

Tabelle 2: Tatsächliche Resektionszeit, also die Zeit, in der der Laser zur Resektion aktiv war (S. 38)

Tabelle 3: Prozentualer Anteil ein resezierter Klappenfläche (S. 39)

Tabelle 4: Nach der Resektion aufgetretene Läsionsflächen in cm² (S. 42)

8 Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Säulendiagramm der Mediane der Allgemeinen Resektionszeiten (S. 37)

Diagramm 2: Säulendiagramm der Mediane der Tatsächlichen Resektionszeiten (S. 38)

Diagramm 3: Säulendiagramm der Mediane des prozentualen Anteils an resezierter Klappenfläche (S. 39)

Diagramm 4: Säulendiagramm der Mediane der aufgetretenen Gesamtläsionsflächen in cm² (S. 41)

9 Literaturverzeichnis

Basegmez Y. (2007): Innovation in der perkutanen Aortenklappenresektion. Med. Diss., Kiel

Bauer F, Eltchaninoff H, Tron C, Lesault PF, Agatiello C, Nercolini D, Derumeaux G, Cribier A. (2004) Acute improvement in global and regional left ventricular systolic function after percutaneous heart valve implantation in patients with symptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 110(11):1473-1476

Bleiziffer S, Ruge H, Mazzitelli D, Hutter A, Opitz A, Bauernschmitt R, Lange R. (2009) Survival after transapical and transfemoral aortic valve implantation: talking about two different patient populations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 138(5):1073-80

Berry C, Cartier R, Bonan R. (2007) Fatal ischemic stroke related to nonpermissive peripheral artery access for percutaneous aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 69(1):56-63.

a) Bombien R, Hümme T, Schünke M, Lutter G. (2009) Percutaneous aortic valve replacement: computed tomography scan after valved stent implantation in human cadaver hearts. *Eur J Cardiothorac Surg*. 36(3):592-594

b) Bombien RH, Appel M, Attmann T, Klawns GR, Schünke M, Hass C, Cremer J, Lutter G (2009) Percutaneous aortic valve replacement: gross anatomy and histological findings after transapical and endoluminal resection of human aortic valves in situ. *Eur J Cardiothorac Surg*. 36(1):112-117

Bombien R, Lesche C, Lozonschi L, Feucker M, Brinkmann R, Dahmen C, Schünke M, Cremer J, Lutter G. (2010) Percutaneous Aortic Valve Replacement: Emerging Tractability for Sufficient Intracardiac Resection of the Aortic Valve

a) Boudjemline Y, Bonhoeffer P. (2002) Percutaneous implantation of a valve in the descending aorta in lambs. *Eur Heart J*. 23(13):1045-1049

b) Boudjemline Y, Agnoletti G, Bonnet D, Behr L, Borenstein N, Sidi D, Bonhoeffer P. (2002) Steps toward the percutaneous replacement of atrioventricular valves an experimental study.

Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. (2002) Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 106(24):3006-3008

Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, Bash A, Nusimovici D, Litzler PY, Bessou JP, Leon MB. (2004) Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 43(4):698-703

Ferrari M, Figulla HR, Schlosser M, Tenner I, Frerichs I, Damm C, Guyenot V, Werner GS, Hellige G. (2004) Transarterial aortic valve replacement with a self expanding stent in pigs. *Heart*. 90(11):1326-31

Fuster V, O'Rourke R, Walsh R, Poole-Wilson P: *Hurst's The Heart*, 12. Auflage, McGraw-Hill-Verlag, 2007

Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW (2005) Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 64(3):322-6.

Huber CH, Cohn LH, von Segesser LK. (2005) Direct-access valve replacement a novel approach for off-pump valve implantation using valved stents. *J Am Coll Cardiol*. 46(2):366-370

Knudsen LL, Andersen HR, Hasenkam JM (1993) Catheter-implanted prosthetic heart valves. Transluminal catheter implantation of a new expandable artificial heart valve in the descending thoracic aorta in isolated vessels and closed chest pigs. *Int J Artif Organs*. 16(5):253-262

Lutter G, Kuklinski D, Berg G, Von Samson P, Martin J, Handke M, Uhrmeister P, Beyersdorf F. (2002) Percutaneous aortic valve replacement: an experimental study. I. Studies on implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 123(4):768-776

Lutter G, Ardehali R, Cremer J, Bonhoeffer P (2004) Percutaneous valve replacement: current state and future prospects. *Ann Thorac Surg*. 78(6):2199-2206

Lutter G, Quaden R, Osaki S, Hu J, Renner J, Edwards NM, Cremer J, Lozonschi L. (2009) Off-pump transapical mitral valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 36(1):124-128.

Pavcnik D, Wright KC, Wallace S (1992) Development and initial experimental evaluation of a prosthetic aortic valve for transcatheter placement. Work in progress. *Radiology.* 183(1):151-154

Quaden R, Attmann T, Boening A, Cremer J, Lutter G. (2005) Percutaneous aortic valve replacement: resection before implantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 27(5):836-840.

Quaden R, Klawns GR, Theisen-Kunde D, Lutter G (2007) Percutaneous aortic valve replacement: first endovascular resection of human aortic valves in situ. *Eur J Cardiothorac Surg.* 31(2):305

Quaden R, Attmann T, Schünke M, Theisen-Kunde D, Cremer J, Lutter G. (2008) Percutaneous aortic valve replacement: endovascular resection of human aortic valves in situ. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 135(5):1081-1086.

Pate GE, Thompson CR, Munt BI, Webb JG. (2006) Techniques for percutaneous closure of prosthetic paravalvular leaks. *Catheter Cardiovasc Interv.* 67(1):158-66.

Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. (2005) Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation.* 111(24):3290-3295

Salizzoni S, Bajona P, Zehr KJ, Anderson WD, Vandenberghe S, Speziali G. (2009) Transapical off-pump removal of the native aortic valve: a proof-of-concept animal study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 138(2):468-73

Sharony R, Grossi EA, Saunders PC, Schwartz CF, Ribakove GH, Culliford AT, Ursomanno P, Baumann FG, Galloway AC, Colvin SB. (2003) Minimally invasive aortic valve surgery in the elderly: a case-control study. *Circulation.* 108 Suppl 1:1143-1147.

Smerup M, Pedersen TF, Nyboe C, Funder JA, Christensen TD, Nielsen SL, Hjortdal V, Hasenkam JM. (2004) A long-term porcine model for evaluation of prosthetic heart valves. *Heart Surg Forum*. 7(4):E259-264.

Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J: *Basislehrbuch Innere* 3. Auflage, Elsevier-Verlag, 2006

Walther T, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Doss M, Hambrecht R, Schuler G, Mohr FW, Mack M. (2006) Transapical approach for sutureless stent-fixed aortic valve implantation: experimental results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 29(5):703-708

Walther T, Mohr FW (2007) Aortic valve surgery: time to be open-minded and to rethink. *Eur J Cardiothorac Surg*. 31(1):4-6.

Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, Sinhal A, Carere RG, Munt B, Ricci D, Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV(2007) Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation*. 116(7):755-763.

Wendt D, Stühle S, Wendt H, Thielmann M, Kipfmüller B, Hauck F, Vogel B, Jakob H. (2009) Cutting precision in a novel aortic valve resection tool. Research in progress. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 9(4):672-6.

Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV, Pasupati S, Carere RG, Thompson CR, Sinhal A, Webb JG. (2007) Six-month outcome of transapical transcatheter aortic valve implantation in the initial seven patients *Eur J Cardiothorac Surg*. 31(1):16-21

Zegdi R, Ciobotaru V, Noghin M, Sleilaty G, Lafont A, Latrémouille C, Deloche A, Fabiani JN. (2008) Is it reasonable to treat all calcified stenotic aortic valves with a valved stent? Results from a human anatomic study in adults. *J Am Coll Cardiol*. 51(5):579-84

10 Anhang

10.1 Materialien Katheterproduktion

Prototyp I

- Inlay FIMO® soft (grau), Eberhard Faber GmbH, Deutschland
- Trokar Applied Medical Separator® Access System, REF: C0606, 15 x 150 mm, Applied Medical, USA
- Ballon VBM Larynx-Tubus LTS-D # 5, VBM Medizintechnik GmbH, Deutschland
- Ballonzuleitung Cordis Diagnostic Catheter, Familie INFINITY®, 6F, Katheter 1200, Typ PSI, Pigtail
Cordis Medizinische Apparate GmbH, Deutschland
- Spülungsschlauch Cordis Diagnostic Catheter, Familie INFINITY®, 6F, Katheter 1200, Typ PSI, Pigtail
Cordis Medizinische Apparate GmbH, Deutschland
- Instrumentenkanäle Optik und Arbeitskanal: Strohhalme Max Bahr Baumarkt, Deutschland
Zange: Plastikschatzhülle Microcatheter Boston Scientific Cork Ltd., Irland
- Führungsdraht Max Bahr Baumarkt, Deutschland
- ABU Entwurf und Produktion durch Katharina Plonien
- Klebemittel UHU allplast, UHU Sekundenkleber blitzschnell
UHU GmbH u. Co. KG, Deutschland
Weißes Klebeband, Cutiplast GmbH, Deutschland

Prototyp II

- Inlay FIMO® soft (grau), Eberhard Faber GmbH,
Deutschland
- Griff Y-Konnektor
- Trokar Applied Medical Separator® Access System, REF:
C0606, 15 x 150 mm, Applied Medical, USA
- Ballon VBM Larynx-Tubus LTS-D # 5,
VBM Medizintechnik GmbH, Deutschland
- Ballonzuleitung Cordis Diagnostic Catheter, Familie INFINITY®,
6F, Katheter 1200, Typ PSI, Pigtail
Cordis Medizinische Apparate GmbH, Deutschland
- Spülungsschlauch Cordis Diagnostic Catheter, Familie INFINITY®,
6F, Katheter 1200, Typ PSI, Pigtail
Cordis Medizinische Apparate GmbH, Deutschland
- Instrumentenkanäle Optik und Arbeitskanal: Strohhalme Max Bahr
Baumarkt, Deutschland
Zange: Plastikschatzhülle Microcatheter Boston
Scientific Cork Ltd., Irland
- Führungsdraht Max Bahr Baumarkt, Deutschland
- ABU Entwurf und Produktion durch Katharina Plonien
- Klebemittel UHU hart, UHU Sekundenkleber blitzschnell
UHU GmbH u. Co. KG, Deutschland
Weißes Klebeband, Cutiplast GmbH, Deutschland

Modellbau

- Rohrmodell HT-Rohr und HT-Bogen, Max Bahr Baumarkt,
Deutschland

- Klappensimulation PF-Handschuhe, Digitil
- Pappe Hugo Hamann GmbH, Deutschland
- Klebemittel UHU hart, UHU GmbH u. Co. KG, Deutschland

Modellversuch

- Arbeitsendoskop C.R. BARD GmbH, Deutschland
ID-Nr.: DE 172342955, Bezeichnung: Channel Steerable Sheaths

Optik

- Endoskop Olympus ENF, Typ P2
- Kabel Olympus AR-T 12 EA, Deutschland
- Netzgerät Olympus OTV-SC, Olympus Medical Systems Corporation, Japan
- Lichtquelle Olympus Visera CLV-S40,
Olympus Corporation, Japan
- Monitor Sony Trinitron Color Video Monitor,
Sony Corporation, Japan

Prototyp III

- Inlay und Griff FIMO® soft (grün), Eberhardt Faber GmbH,
Deutschland
- Trokar Applied Medical Separator® Access System, REF:
C0606, 15 x 150 mm, Applied Medical, USA
- Ballon VBM Larynx-Tubus LT-D # 5,
VBM Medizintechnik GmbH, Deutschland
- Ballonzuleitung Fogarty Arterial Embolectomy Catheter 0.2ccCAP.
12080 3F, Edwards Lifesciences Germany GmbH

- Spülungsschlauch
Cordis Diagnostic Catheter, Familie INFINITY®
5 F Katheter 1050 Typ PSI Pigtail
Cordis Medizinische Apparate GmbH, Deutschland
- Instrumentenkanäle
Plastikschutzhüllen Microcatheter verschiedener
Durchmesser, Boston Scientific Cork Ltd., Irland
- ABU
Entwurf und Produktion durch Katharina Plonien
- Klebemittel
UHU hart, UHU Sekundenkleber blitzschnell
UHU GmbH u. Co. KG, Deutschland

Prototyp IV und V

- Inlay und Griff
FIMO® soft (silber), Eberhard Faber GmbH,
Deutschland
- Trokar
Applied Medical Premium Disposable System, REF:
C0659, 12 x 100 mm, Applied Medical, USA
- Ballon
VBM Larynx-Tubus LTS-D # 5,
VBM Medizintechnik GmbH, Deutschland
- Ballonzuleitung
Cordis Diagnostic Catheter, Familie INFINITY®,
6F, Katheter 1200, Typ PSI, Pigtail
Cordis Medizinische Apparate GmbH, Deutschland
- Spülungsschlauch von IV
Cordis Diagnostic Catheter, Familie INFINITY®,
6F, Katheter 1200, Typ PSI, Pigtail
Cordis Medizinische Apparate GmbH, Deutschland
- Spülungsschlauch von V
Cordis Diagnostic Catheter, Familie INFINITY®
5 F Katheter 1050 Typ PSI Pigtail
Cordis Medizinische Apparate GmbH, Deutschland
- Instrumentenkanäle
Plastikschutzhüllen Microcatheter verschiedener
Durchmesser, Boston Scientific Cork Ltd., Irland
- ABU
Entwurf und Produktion durch Katharina Plonien

- Klebemittel UHU hart, UHU Sekundenkleber blitzschnell
UHU GmbH u. Co. KG, Deutschland

Prototyp VI und VII

- Inlay und Griff POM (weiß), Adolf Richter, Stahl-Metalle-Kunststoffe GmbH, Kiel, Deutschland
- Trokar Applied Medical Premium Disposable System, REF: C0659, 12 x 100 mm, Applied Medical, USA
- Ballon VBM Larynx-Tubus LTS-D # 5,
VBM Medizintechnik GmbH, Deutschland
- Ballonzuleitung Cordis Diagnostic Catheter, Familie INFINITY®,
6F, Katheter 1200, Typ PSI, Pigtail
Cordis Medizinische Apparate GmbH, Deutschland
- Spülungsschlauch Cordis Diagnostic Catheter, Familie INFINITY®
5 F Katheter 1050 Typ PSI Pigtail
Cordis Medizinische Apparate GmbH, Deutschland
- Instrumentenkanäle Plastikschrühüllen Microcatheter verschiedener Durchmesser, Boston Scientific Cork Ltd., Irland
- ABU Entwurf und Produktion durch Katharina Plonien
- Klebemittel UHU hart, UHU Sekundenkleber blitzschnell
UHU GmbH u. Co. KG, Deutschland

10.2 Geräte Katheterproduktion

- Schieblehre HaWe 202.11, Hornbach Baumarkt, Deutschland
- Säulenbohrmaschine SB 401/1 Einhell®, ISC GmbH, Deutschland
- Fräse FCT- 160F, Ferm Corporate-Ferm BV, Niederlande
- Schleifpapier Hornbach Baumarkt, Deutschland

- Skalpelle Disposable Scalpell, Feather Safety Razor Co. LTD
Medical Division Japan
- Schere Hornbach Baumarkt, Deutschland
- Kneifzange Vornschneider, Hornbach Baumarkt, Deutschland
- Tischschraubstock Max Bahr Baumarkt, Deutschland
- Spritzen (groß) Injectomat® 50 ml mit Kanüle, Fresenius Kabi AG,
Deutschland
- Spritzen (klein) Discardit® II, 20 ml, Becton Dickinson GmbH,
Deutschland

10.3 Materialien und Geräte für die in vitro Versuche

- Acrylglaswanne Entwurf Dipl. Physiker Max Feucker, Produktion
Industriedesigner Peer Hülsenbeck, Kiel,
Deutschland
- Metallhalterung Diplom-Physiker Max Feucker
- Pumpe Kreiselpumpe für Herzlungenmaschine, Stöckert
Instrumente München, Typ 10-40-00, Deutschland
- egnaZ dnalhcstueD ,cifitneicS notsoB ,evisavorciM
- Druckmessung Herzkathetermessplatz von General Electric,
Mac-Lab v5.1C
- OP-Tisch C. Maquet Rastatt, Typ 5100/4250
- Porcine Herzen Landschlachtereie Vollstedt, Bornhöved,
Deutschland

Optik

- Endoskop MU 8006, MU-0007, POLYDIAGNOST
- Kabel Olympus AR-T 12 EA, Deutschland
- Netzgerät Olympus OTV-SC, Olympus Medical Systems
Corporation, Japan

-
- Lichtquelle Olympus Visera CLV-S40,
Olympus Corporation, Japan
 - Monitor Sony Trinitron Color Video Monitor,
Sony Corporation, Japan

Laser

- Laser Typ: ITL Funktionsmuster
Klassifikation: Laser Class IV
LISA Laserproducts OHG, Deutschland
- Laserfaser Ceram Optik, Core Diameter mit 365 μm Kern
- Laserführung Form-Gedächtnis-Legierung,
Institut für Mikrotechnik, Braunschweig

11 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Shamita Chattopadhyay, an Eidesstatt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe erstellt habe.

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift

12 Lebenslauf

Name: Shamita Proma Chattopadhyay
Geburtsdatum: 22.07.1985
Geburtsort: Berlin

Schulische Ausbildung

1991-2004 Grundschule (Berlin-Tiergarten) und Gymnasium (Berlin-Charlottenburg); Abschluss: Abitur

Universitäre Ausbildung

10/2004 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
08/2006 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2006-08/2010 Klinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin am UKSH, Campus Kiel
10/2010 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, schriftlicher Teil
12/2010 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, mündlicher Teil

13 Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Georg Lutter für die Gelegenheit bedanken, in seiner Arbeitsgruppe diese Dissertation geschrieben haben zu dürfen. Auch bedanke ich mich beim Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Prof. Dr. med. Jochen Cremer, für die Möglichkeit, die Experimente in den Laboratorien des Hauses durchzuführen.

Ein ganz besonderer Dank gilt PD Dr. med. René Bombien, der mir stets mit Ratschlägen und konstruktiver Kritik zur Seite stand und immer bereit war, seine rare Freizeit für meine Fragen zu opfern. Ohne ihn wäre es nicht zu dieser Arbeit gekommen.

Auch bedanke ich mich bei dem Direktor des Instituts für Pathologie, Prof. Dr. med. Röcken, für die Möglichkeit der histologischen Aufbereitung der Präparate und bei Herrn Günter-Rudolph Klaws aus dem Anatomischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel für seine großzügige Hilfe bei der Erstellung der histologischen Bilder.

Vielen Dank an alle Mitarbeiter der Arbeitsgruppe, insbesondere Christine Haß und Marion Frahm (Medizinisch-technische Assistentinnen), Diplom-Physiker Max Feucker als ehemaligen Mitarbeiter und meine Kollegen Thorsten Lankau und Katharina Plonien für all ihre Unterstützung.

Ich danke Maria Heusterberg für die makellose und schöne Teamarbeit an diesem gemeinsamen Projekt.

Sehr dankbar bin ich meinen Eltern und meinen Freunden, die mir die schwierigen Zeiten dieser Arbeit durch aufmunternde Ratschläge erleichtert und mich durch animierende Worte des Lobes bei gutem Fortschritt zum Weiterarbeiten bestärkt haben.