

Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie,  
Lehrstuhl für Experimentelle Herzchirurgie und Klappenersatz  
(Leiter: Prof. Dr. med. G. Lutter)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel,  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**TRANSVENTRIKULÄRE TRIKUSPIDAL-KLAPPENSTENT-IMPLANTATION:  
IN VIVO EVALUATION VERSCHIEDENER NITINOLSTENT-PROTOTYPEN  
ANHAND ECHOKARDIOGRAPHISCHER PARAMETER IM AKUTVERSUCH AM  
PORCINEN MODELL**

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

vorgelegt von  
**JAWID MADJIDYAR**  
aus Kabul, Afghanistan

Kiel 2013

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Lutter, Klinik für Gefäß- und Herzchirurgie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Lucius, Anatomisches Institut

Tag der mündlichen Prüfung: 25.09.2014

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 06.07.2014

gez.: Prof. Dr. Roider, Vorsitzender des Ausschusses für Promotion

Diese Arbeit wurde bereits in Teilen veröffentlicht:

J.-P. Gundlach, J. Madjidyar, T. M. Bähr, S. Pokorny, M. Marczynski-Bülow, K. Iino, J. Cremer und G. Lutter: Off-pump tricuspid valve replacement: an acute study in a porcine model, *Eur Intervention*, 8N, 345 (2012)

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Anatomie der Trikuspidalklappe .....	1
1.2	Trikuspidalklappenvitien .....	1
1.2.1	Trikuspidalklappenstenose .....	3
1.2.2	Trikuspidalklappeninsuffizienz .....	5
1.3	Perkutane Herzklappen-Implantation .....	9
1.3.1	Transkatheter-Aortenklappen-Implantation .....	9
1.3.2	Perkutane orthotope Trikuspidalklappen-Implantation.....	10
1.3.3	Perkutane heterotope Trikuspidalklappen-Implantation (tierexperimentell) .....	11
1.3.4	Perkutane heterotope Trikuspidalklappen-Implantation (beim Menschen) .....	12
1.4	Fragestellung und Zielsetzung der Dissertation .....	13
2	Material und Methoden.....	16
2.1	Nitinol-Klappenstent .....	16
2.1.1	Aufbau und Herstellung .....	16
2.1.2	Funktion .....	18
2.2	Applikationssystem .....	19
2.3	Laden des Stents in den Applikator .....	19
2.4	Versuchstiere .....	20
2.5	Transösophageale Echokardiographie .....	20
2.5.1	Aufbau .....	21
2.5.2	Indikation .....	22
2.5.3	Echokardiographische Methoden .....	22
2.6	Swan-Ganz-Katheter .....	26
2.7	Übersicht des verwendeten Materials .....	27

2.8	<i>In vivo</i> Trikuspidal-Klappenstent-Implantation.....	28
2.8.1	Prämedikation und Anästhesie .....	28
2.8.2	Chirurgische Präparation des transventrikulären Zugangs.....	29
2.8.3	Transventrikuläre Applikation des Trikuspidal-Klappenstents.....	30
3	Ergebnisse .....	33
3.1	Herstellung der Trikuspidal-Klappenstent-Prototypen.....	33
3.2	Trikuspidal-Klappenstent-Implantation.....	34
3.3	Analyse der vorzeitigen Todesursachen und Entwicklung des Stents .....	35
3.4	<i>In vivo</i> Evaluation anhand echokardiographischer Parameter.....	36
3.4.1	<i>Prä implantationem</i> .....	37
3.4.2	Steuerung der Implantation .....	38
3.4.3	Lage und Morphologie der Prototypen .....	38
3.4.4	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt .....	42
3.4.5	Farbdoppler-Evaluation.....	42
3.4.6	Diastolische Rechtsherzfunktion.....	45
3.4.7	Evaluation weiterer echokardiographischer Parameter .....	46
3.5	Hämodynamik und <i>post mortem</i> Evaluation .....	46
3.5.1	Hämodynamik .....	46
3.5.2	<i>Post mortem</i> Evaluation .....	47
4	Diskussion.....	48
4.1	Versuchstiere .....	49
4.2	Trikuspidal-Klappenstent .....	49
4.2.1	Nitinol-Grundgerüst .....	49
4.2.2	Fixationssystem.....	50
4.2.3	Superabsorbierendes Polymer .....	51
4.2.4	Bioprothetische Klappe .....	51
4.3	TEE-gesteuerte Implantation .....	52

4.4	<i>In vivo</i> Evaluation anhand echokardiographischer Parameter.....	52
4.5	Hämodynamische Parameter und <i>post mortem</i> Evaluation.....	54
4.6	Einschränkungen der Studie .....	54
4.7	Ausblick.....	55
5	Zusammenfassung.....	57
6	Literaturverzeichnis .....	58
7	Danksagungen.....	63
8	Lebenslauf.....	64

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Ao.	Aorta
AV	Atrioventrikulär
BGA	Blutgasanalyse
BGBI	Bundesgesetzblatt
CT	Computertomographie
CW	Continuous wave
Dia.	Diameter
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
ICR	Interkostalraum
IE	Internationale Einheit
KCl	Kaliumchlorid
KG	Körpergewicht
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
M.	Musculus
MgSO <sub>4</sub>	Magnesiumsulfat
MK	Mitralklappe
Mm.	Musculi
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
mval	Millival
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
NYHA	New York Heart Association
p.a.	Posterior anterior
PCWP/PCW	Pulmonary capillary wedge pressure
PTFE	Polytetrafluoräthylen

PVL	Paravalvuläre Leckage
PW	Pulsed wave
RA	Rechtes Atrium
RV	Rechter Ventrikel
RVOT	Right ventricular outflow tract
SAP	Super-absorbent polymer
SI	Septum interventriculare
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TEE	Transesophageal echocardiography
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TK	Trikuspidalklappe
TR	Tricuspid regurgitation
TV	Tricuspid valve
V.	Vena
VC	Vena contracta
Vv.	Venae
ZVK	Zentraler Venenkatheter
$\sigma$	Standardabweichung
$\mu$	Mittelwert



# 1 Einleitung

## 1.1 Anatomie der Trikuspidalklappe

Die Valva atrioventricularis dextra (Trikuspidalklappe) trennt das rechte Atrium von dem rechten Ventrikel. Sie dient wie alle Herzklappen als Ventil: In der Diastole ist sie offen, sodass sich der rechte Ventrikel mit Blut füllen kann; in der Systole verhindert sie einen Blutrückfluss in den rechten Vorhof.

Die Klappe besteht aus drei Segeln (Abbildung 1): dem vorderen (Cuspis anterior), dem septalen (Cuspis septalis) und dem hinteren (Cuspis posterior). Die Segel bestehen aus einem mit Endothel vollständig überzogenem Bindegewebsgrundstock. Sie können einige glatte Muskellzellen enthalten und sind (außer an der Basis) gefäßfrei. Basal sind sie mit dem Anulus fibrosus dexter verbunden [1]. Dieser ist asymmetrisch und angedeutet elliptisch geformt.

Um ein Durchschlagen der Segel während der Systole zu verhindern, besitzen die atrioventrikulären Klappen einen Halteapparat bestehend aus Sehnenfäden und Papillarmuskel. Die Sehnenfäden (Chordae tendineae) inserieren breitgefächert an den freien, distalen Segelanteilen und bilden eine myotendinöse Verbindung mit der Spitze der Papillarmuskeln (Abbildung 2). Die Letzteren sind kegelförmige Ausläufer des Kammermyokards. Im rechten Ventrikel werden M. papillaris anterior, posterior und (inkonstant) septalis unterschieden [2].

## 1.2 Trikuspidalklappenvitien

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen Trikuspidalklappenstenose und Trikuspidalklappeninsuffizienz. Treten beide gemeinsam auf, so spricht man von einem kombinierten Trikuspidalklappenvitium. Trikuspidalklappenvitien sind eher selten; meist sind sie mit linksseitigen Klappenvitien vergesellschaftet, was das Risiko birgt, dass sie übersehen werden und in ihrer Bedeutung unterschätzt werden. Therapeutisch stehen die medikamentöse und klappenerhaltende Intervention im Vordergrund; ein prothetischer Ersatz der Trikuspidalklappe bleibt oft hämodynamisch unbefriedigend [3].

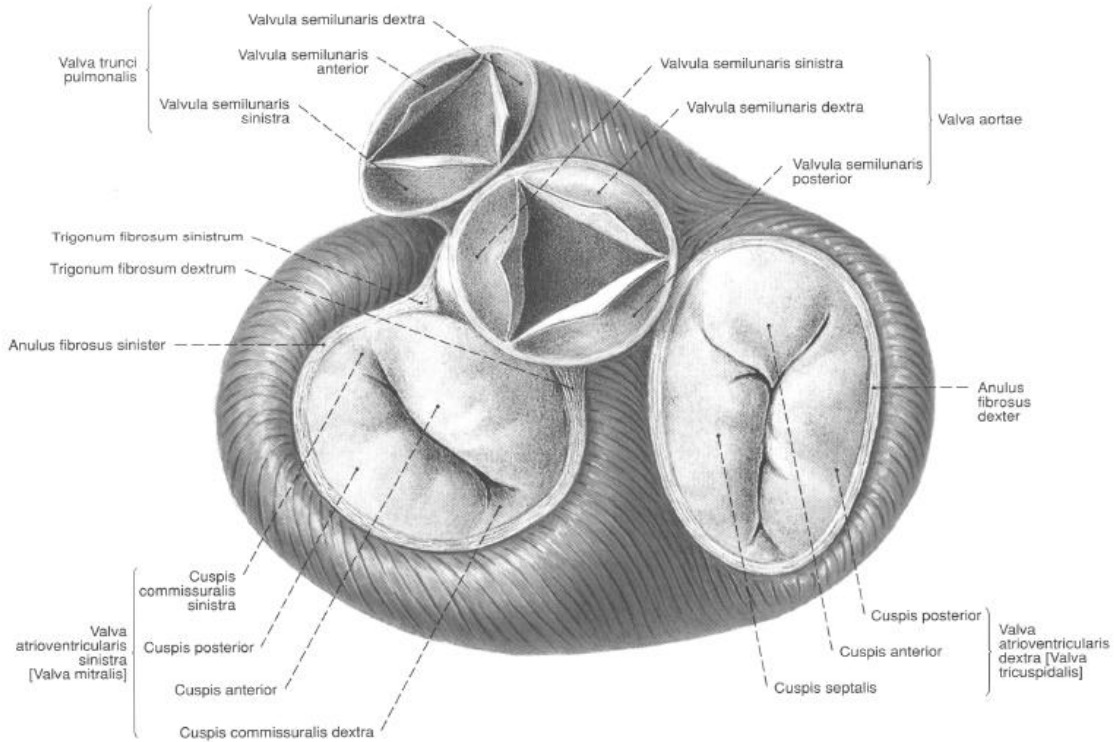


Abbildung 1: Valvae cordis [4]

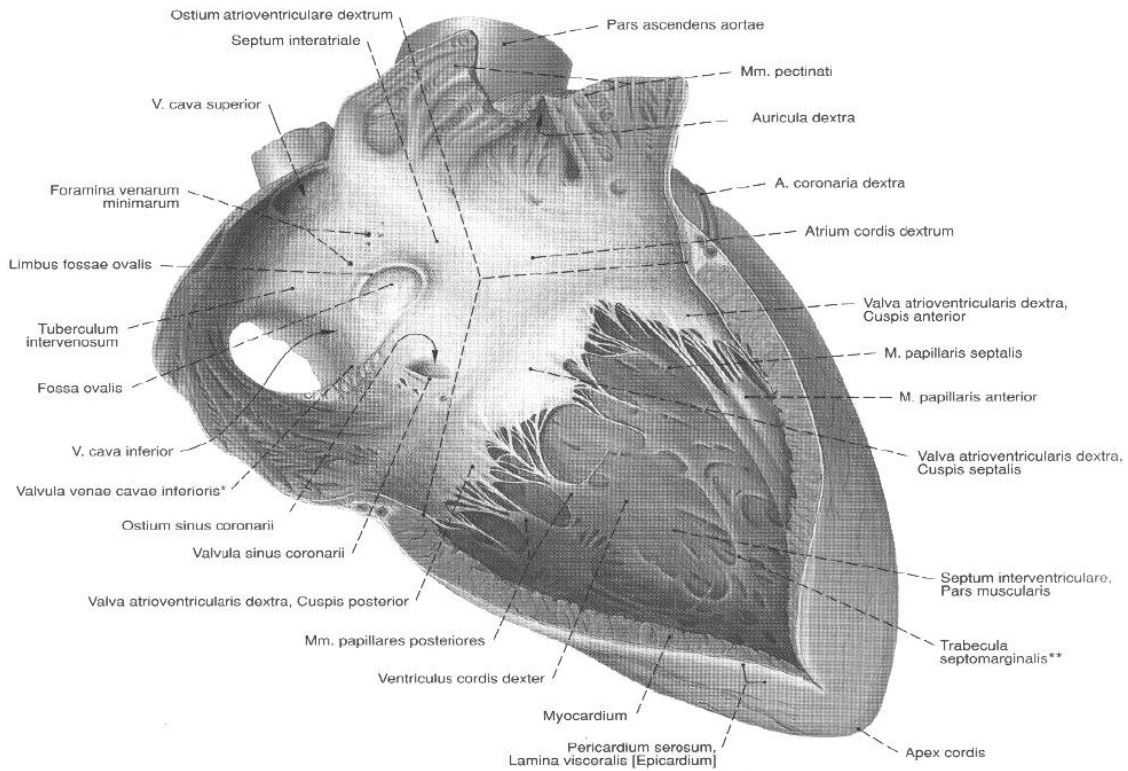


Abbildung 2: Atrium dextrum et Ventriculus dexter [4]

## 1.2.1 Trikuspidalklappenstenose

### Ätiologie

Eine isolierte Trikuspidalklappenstenose ist ein sehr seltenes Krankheitsbild. In der Regel ist eine Stenosierung rheumatischer Genese und, im Sinne einer Mehrfachklappenerkrankung, mit einem Mitralklappenitium vergesellschaftet. Aber auch in diesem Kontext ist die reine Trikuspidalklappenstenose eine Rarität. Meistens liegt ein kombiniertes Trikuspidalklappenitium vor [3, 5, 6]. Weitere Ursachen, die für die Stenosierung in Frage kommen sind die infektiöse Endokarditis, die kongenitale Trikuspidalklappenatresie, das Karzinoidsyndrom, Myxome, Morbus Fabry oder auch Morbus Whipple [5, 6].

Mit dem Rückgang des rheumatischen Fiebers in den Industrienationen ist die Inzidenz der Trikuspidalklappenstenose ebenfalls niedriger geworden. In den Entwicklungsländern ist die Inzidenz höher. Hinzu kommt, dass eine geringe bis mittelgradige Trikuspidalklappenstenose bei gleichzeitigem Vorliegen eines Mitralklappenitiums oft klinisch übersehen wird [3, 7].

### Pathophysiologie

Die normale Trikuspidalklappenöffnungsfläche beträgt 6-8 cm<sup>2</sup>, ab einer Öffnungsfläche von < 1,5 cm<sup>2</sup> ist von einer hämodynamisch relevanten Trikuspidalklappenstenose auszugehen [6, 7]. Die Lokalisation der Trikuspidalklappe im Niederdrucksystem mit niedrigen Flussgeschwindigkeiten hat zur Folge, dass auch bei Vorliegen einer bedeutsamen Trikuspidalklappenstenose der diastolische Druckgradient zwischen rechtem Atrium und rechtem Ventrikel nicht sehr hoch sein muss. Ein gemittelter Gradient von  $\geq 5$  mmHg bei Patienten mit Sinusrhythmus führt in der Regel zum Bild der Rechtsherzdekompensation [3, 8]. Momentan existiert keine einheitliche Einteilung der Schweregrade der Trikuspidalklappenstenose [6, 7].

### Klinische Symptome

Die klinischen Symptome werden durch die Druckerhöhung im rechten Vorhof und dem zufließendem Venensystem bestimmt: obere Einflusstauung, Stauungsleber, Aszites, Beinödeme oder Anasarka. Es können auch unspezifische Symptome wie Mattigkeit und geminderte körperliche Leistungsfähigkeit als Ausdruck des verminderten Herzzeitvolumens, Druckgefühl im Oberbauch und Appetitlosigkeit auftreten. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Mitralklappenstenose dominiert die Lungenstauung die Symptomatik. Wenn trotz einer adäquaten Therapie der Mitralklappenstenose Rechtsherzbelastungszeichen persistieren, sollte an eine Trikuspidalklappenstenose gedacht werden [3, 9].

## **Diagnostik**

Bei erhaltenem Sinusrhythmus ist eine dominante a-Welle des Jugularvenenpulses beim sitzenden Patienten zu beobachten. Diese tritt bei Vorhofflimmern nicht auf. Auskultatorisch ist über dem Erbschen Punkt oder am linken unteren Sternalrand ein mittelfrequentes Crescendo-Decrescendo-Geräusch deutlich abgesetzt vom zweiten Herzton zu hören. Es kann auch zu einem Trikuspidalklappenöffnungston kommen. In Inspiration und Rechtsseitenlage werden die Geräusche im Gegensatz zur meist begleitenden Mitralklappenstenose lauter [9].

Im EKG kommt es auf Grund von chronischer Druckbelastung des rechten Vorhofs zum P-dextroatriale mit überhöhter, nicht verbreiteter P-Welle ( $> 0,25$  mV) in den Ableitungen II, III und aVF. Gelegentlich tritt ein AV-Block I. Grades auf [3, 9].

In der Röntgen-Thorax-Aufnahme können radiologische Veränderungen sich nur selten manifestieren. Im posterior-anterioren Strahlengang stellt sich bisweilen ein nach rechts vergrößerter rechter Vorhof oder ein durch die Stauung der Vena cava superior bzw. Vena azygos verbreitertes Mediastinum dar [3, 9].

Mit der invasiven Herzkatheteruntersuchung lassen sich simultan die Drücke im rechten Vorhof und Ventrikel bestimmen und dadurch der Druckgradient über der Trikuspidalklappe errechnen. Auch bei fortgeschrittener Trikuspidalklappenstenose kann es zu einem Druckangleich zwischen rechtem Vorhof und Ventrikel kommen. Durch Provokationsmanöver wie z.B. Volumenbelastung, körperliche Belastung oder Gabe von Atropin kann eine Trikuspidalklappenstenose dokumentiert werden [3, 8].

## **Echokardiographie**

Goldstandard in der Beurteilung der Klappenmorphologie und Klappenfunktion ist die Echokardiographie. Es lassen sich fast immer verdickte und verklumpte Trikuspidalsegel mit partieller Fusion und entsprechend verminderter Beweglichkeit nachweisen. Pathognomonisch für die Trikuspidalklappenstenose ist eine diastolische Domstellung der Trikuspidalsegel mit verminderter Separationsbewegung [9, 10, 11]. Im Gegensatz zur rheumatischen Trikuspidalklappenstenose fusionieren beim Karzinoidsyndrom die Segel nicht; es kommt zur fibrotischen Verdickung der Klappe mit eingeschränkter Beweglichkeit. Dopplerechokardiographisch kann der Nachweis einer gesteigerten frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe erbracht werden. Nach der modifizierten Bernoulli-Gleichung wird der Druckgradient bestimmt [10, 12, 13]. Nach Flachskamp zeigt ein mittlerer diastolischer Gradient über der Trikuspidalklappe von bis zu 4

mmHg eine leichte, von 4-7 mmHg eine mittelgradige und über 7 mmHg eine höhergradige Stenose an [10].

### **Therapie**

Konservativ lässt sich die symptomatische Trikuspidalklappenstenose bis zum mittleren Schweregrad gut mit Diuretika und Nitraten behandeln. Hierbei kommt es zum Druckangleich zwischen Atrium und Ventrikel. Eine Normalisierung des mittleren rechtsatrialen Drucks ist möglich [3, 9].

Wenn aber eine schwere Trikuspidalklappenstenose vorliegt, sollte zusätzlich zur konservativen Therapie eine kardiochirurgische Intervention erfolgen. Die offene Trikuspidalklappenkommissurotomie und Rekonstruktion der Klappe sind die Methoden der Wahl [14]. Dasselbe ist bei Mehrklappenvitien indiziert, vor allem in Kombination mit einer Mitralklappenstenose. Gleichzeitig mit der Sanierung der Mitralklappe sollte die Trikuspidalklappe dann behandelt werden, wenn der mittlere Gradient  $> 5$  mmHg oder die Klappenöffnungsfläche  $< 2$  cm<sup>2</sup> ist. Oft kann die definitive Entscheidung zur kardiochirurgischen Klappenoperation erst intraoperativ gefällt werden [6, 7, 9].

Ist eine Rekonstruktion nicht möglich, ist der Trikuspidalklappenersatz indiziert. Der Ersatz durch eine Bioprothese (z.B. Xenograft oder Klappe aus bovinem Perikard) ist im Vergleich zum mechanischen Klappenersatz wesentlich günstiger im postoperativen Verlauf und mit niedrigerem thromboembolischen Risiko sowie weniger Komplikationen behaftet. Die Neigung zur Degeneration von Bioprothesen ist im Niederdrucksystem des rechten Herzens gering [6, 7, 15].

Neben der offenchirurgischen Therapie gibt es die Möglichkeiten einer perkutanen Ballon-Valvuloplastie. Dieses Verfahren wurde bei Trikuspidalklappenstenosen verschiedener Genese durchgeführt. Hierbei wird die stenosierte Trikuspidalklappe mittels eines Ballons in Kathetertechnik gesprengt. Jedoch resultiert meist eine hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz, die mit einer schlechten Prognose einhergeht [6, 7, 16, 17].

### **1.2.2 Trikuspidalklappeninsuffizienz**

#### **Ätiologie**

Die Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) ist ätiologisch überwiegend auf eine sekundäre Dilatation des rechten Ventrikels und des Anulus fibrosus dexter zurückzuführen. Dies kann Folge von pulmonal-arterieller Hypertonie verschiedener Genese wie z.B. bei Mitralklappenstenose [3, 18, 19], chronischer Drucksteigerung im rechten Ventrikel wie z.B.

bei Pulmonalklappenstenose, akuter Lungenarterienembolie oder rechtsventrikulärem Infarkt [3, 20] sein.

Ferner können Erkrankungen des Klappenapparats selbst zur Trikuspidalklappeninsuffizienz führen [6, 21]. Die rheumatische Trikuspidalklappeninsuffizienz tritt meist in Kombination mit einem Mitral- oder Aortenklappenitium auf [22]. In Gebieten mit weitläufiger Drogenszene gewinnt die Rechtsherzendokarditis mit Beteiligung der Trikuspidalklappe an Bedeutung [3, 6, 23]. In bis zu 80% der Fälle weisen Patienten mit einem Karzinoidsyndrom eine Beteiligung der Trikuspidalklappe auf, die primär mit einer hämodynamisch relevanten Insuffizienz einhergeht [3, 24]. Die Ebstein-Anomalie ist eine seltene, angeborene Herzerkrankung, die mit einer Fehlbildung des rechten Ventrikels und der Trikuspidalklappe einhergeht. Sie ist Folge einer gestörten Ablösung der Trikuspidalklappensegel vom Myokard des Septum interventriculare. Hieraus resultiert ein weites Spektrum an Fehlbildungen wie z.B. eine apikale Verschiebung des Trikuspidalklappenannulus [25]. Ein isolierter Trikuspidalklappenprolaps oder eine traumatische Trikuspidalklappeninsuffizienz sind sehr selten [3, 26, 27].

### **Pathophysiologie**

Durch die Schlussunfähigkeit der Klappe kommt es zur systolischen Regurgitation aus dem rechten Ventrikel in den rechten Vorhof. Der Schweregrad der Regurgitation ist einerseits von der Insuffizienzfläche und andererseits von dem rechtsventrikulären Druck abhängig. Ist der rechtsventrikuläre Druck normal, so sind die hämodynamischen Auswirkungen der Trikuspidalklappeninsuffizienz eher gering. Erhöhungen des rechtsventrikulären bzw. pulmonalarteriellen Drucks können dagegen zum Bild der Rechtsherzinsuffizienz führen. Adaptiv kommt es langfristig zu einer Rechtsherzhypertrophie. Eine plötzliche Druckbelastung wie im Rahmen einer schweren Lungenarterienembolie kann in eine fulminante akute Rechtsherzdekompensation münden [3, 9].

### **Klinische Symptome**

Wenn gleichzeitig ein Mitral- oder Aortenklappenitium besteht, überlagert dieses meist die Trikuspidalklappeninsuffizienz. Bei isolierter Trikuspidalklappeninsuffizienz und normalem rechtsventrikulären bzw. pulmonalarteriellen Druck sind die Patienten oft lange asymptomatisch. Auch Herzgesunde weisen bisweilen eine leichte Trikuspidalklappeninsuffizienz auf, die als physiologisch angesehen werden kann. Bei Dekompensation kommt es zu Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz. Es bilden sich Ödeme vor allem distal in den Beinen, in schweren Fällen auch Anasarka und Aszites. Es kann zur

oberen und unteren Einflusstauung kommen. Da die Leberfunktion eingeschränkt sein kann, klagen die Patienten dann über Inappetenz, Gewichtsverlust und ggf. Ikterus. Eine chronische hepatische Stauung führt zu Umbauprozessen des Leberparenchyms, der so genannten „cirrhose cardiaque“ [3, 9].

### **Diagnostik**

In der Inspektion kann eine Halsvenenstauung mit dominanter v-Welle als Zeichen der Regurgitation imponieren. Bei der Palpation der Leber kann ein hepatojugulärer Reflux beobachtet werden [3].

Mit Punctum maximum über dem 4./5. ICR rechts parasternal ist ein hochfrequentes, holosystolisches, bandförmiges Geräusch zu auskultieren. Dieses nimmt in tiefer Inspiration an Lautstärke zu (Carvallo-Zeichen). Die tiefe Inspiration hilft ebenfalls, zwischen überlagernden Geräuschphänomenen der Mitral- oder Aortenklappe und der Trikuspidalklappe zu differenzieren [3].

Elektrokardiographisch liegt durch die Dilatation des rechten Atriums oft ein Vorhofflimmern vor. Ferner sind Zeichen der Rechtsherzbelastung und -hypertrophie sichtbar: partieller oder kompletter Rechtsschenkelblock, erhöhter Sokolow-Index, Rechtstyp, P-dextroatriale [9].

Röntgenologisch zeigt sich eine Vergrößerung des rechten Herzschattens als Korrelat für die Vergrößerung des rechten Atriums und Ventrikels. Bei Vorliegen einer pulmonalarteriellen Hypertonie sind zentrale Gefäßerweiterung, ein Kalibersprung und eine verstärkte periphere Lungentransparenz zu beobachten [28].

Die Kardio-Magnetresonanztomographie stellt die bevorzugte Methode zur Evaluation der Morphologie und Funktion des rechten Ventrikels. Die Verfügbarkeit dieses Verfahren ist allerdings sehr begrenzt. Auch die Kardio-Computertomographie stellt eine Option dar [7].

Ähnlich wie bei der Trikuspidalklappenstenose spielt die Herzkatheteruntersuchung in der Diagnostik eine untergeordnete Rolle [3, 6, 9].

### **Echokardiographie**

Die Echokardiographie ist die diagnostische Methode der Wahl. Assoziierte Läsionen und die linksventrikuläre Funktion können beurteilt werden. Es kann zwischen einer primären oder sekundären Trikuspidalklappeninsuffizienz unterschieden werden und auf die Ätiologie des Vitiums zurückgeschlossen werden: Morphologische Korrelate für eine Endokarditis sind Vegetationen der Trikuspidalklappe. Verdickungen der Segel mit eingeschränkter Beweglichkeit kommen beim Karzinoidsyndrom und rheumatischen Fieber vor. Klappendysplasien treten bei der Ebstein Anomalie auf. Papillarmuskelruptur und ein

Trikuspidalklappenprolaps können identifiziert werden. Weiterhin werden die Abmessungen der Vorhöfe, Ventrikel und des Trikuspidalklappenannulus bestimmt. Eine signifikante Dilatation des Annulus ist definiert durch einen diastolischen Durchmesser von  $\geq 40$  mm oder  $> 21$  mm/m<sup>2</sup> Körperoberfläche im Vierkammerblick [7].

Der Schweregrad der Insuffizienz lässt sich semiquantitativ mit der Farb-Duplex-Methode ermitteln. Hierbei wird von der Fläche des Regurgitationsjets im rechten Vorhof auf den Schweregrad der Insuffizienz geschlossen [10]. Bei einer Fläche von  $> 10$  cm<sup>2</sup> und einem proximalen Jet-Durchmesser (Vena contracta) von  $> 7$  mm handelt es sich um eine schwergradige Trikuspidalklappeninsuffizienz [29]. Obwohl die Echokardiographie eine wertvolle diagnostische Methode ist, sollte sie stets zusammen mit der klinischen Symptomatik bewertet werden. Denn auch viele Personen ohne klinisch signifikante Trikuspidalklappeninsuffizienz weisen einen Regurgitationsjet auf. Dies aber ist weder eine Indikation für eine Routinenachsorge, noch für eine Endokarditisprophylaxe [6].

Mit der Doppler-Methode lassen sich außerdem der Druckgradient über der Trikuspidalklappe, der rechtsventrikuläre und der pulmonalarterielle Druck schätzen. Ein pulmonalarterieller Druck von  $> 50$  mmHg spricht für eine sekundäre, ein Druck von  $< 40$  mmHg eher für eine primäre Trikuspidalklappeninsuffizienz [6].

### **Prognose**

Die begrenzte Datenlage bezüglich des natürlichen Verlaufs der primären Trikuspidalklappeninsuffizienz deutet darauf hin, dass die schwergradige Manifestation eine schlechte Prognose hat. Chronische Volumenbelastung kann zu ventrikulärer Dysfunktion und irreversiblen Myokardschäden führen [7].

Nachdem die Ursache beseitigt worden ist, kann sich die sekundäre Trikuspidalklappeninsuffizienz teilweise oder komplett zurückbilden und die Rechtsherzinsuffizienz verbessern. Eine Vorhersage über die Entwicklung der Insuffizienz nach Mitralklappenoperationen bleibt schwierig. Risikofaktoren für die Persistenz oder Verschlechterung der Trikuspidalklappeninsuffizienz sind pulmonale Hypertonie, rechtsventrikuläre Druckerhöhung, Vergrößerung des rechten Herzens, Minderung der rechtsventrikulären Funktion, Vorhofflimmern, Schrittmachersonden und der Schweregrad der Trikuspidalklappendeformation [7].

### **Therapie**

Der Zeitpunkt zur kardiochirurgischen Intervention bleibt wegen der begrenzten Datenlage kontrovers diskutiert. Die transösophageale Echokardiographie und Doppler-Echokardiographie ermöglichen aber sowohl die umfangreiche präoperative Evaluation des



Vitiums, als auch die intraoperative Überwachung und Optimierung der Intervention [6]. Falls es technisch möglich ist, wird die Klappenrekonstruktion dem Klappenersatz vorgezogen. Die Operation sollte früh genug erfolgen, sodass eine rechtsventrikuläre Dysfunktion vermieden werden kann [7].

Normalerweise wird der Trikuspidalklappeneingriff durchgeführt, wenn die linksseitigen Vitien operiert werden. Dieser ist bei einer schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz indiziert. Bei signifikanter Dilatation des Anulus ( $\geq 40$  mm) sollte die Korrektur auch bei leichteren Manifestationen erfolgen [7, 30].

Die alleinige Trikuspidalklappenoperation wird bei einer symptomatischen, primären, schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz empfohlen. Obwohl diese Patienten gut auf eine diuretische Therapie ansprechen, kann der Aufschub der Operation zu irreversiblen Schäden des rechten Ventrikels und schlechten Ergebnissen der verspäteten chirurgischen Intervention führen [7].

Bei der Ringanuloplastie und Nahtanuloplastie liegen die 5-Jahres-Rezidivraten bei 10 bzw. 20-35%. Die zusätzliche Trikuspidalklappenintervention während eines linksseitigen Eingriffs erhöht das Operationsrisiko nicht. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 30-50%.

Eine Trikuspidalklappenoperation nach einem bereits erfolgten kardiochirurgischen Eingriff geht mit einem sehr hohen Risiko einher. Meist geht das auf den stark reduzierten Allgemeinzustand der Patienten zurück. Oft sind diese Patienten inoperabel [7].

### **1.3 Perkutane Herzklappen-Implantation**

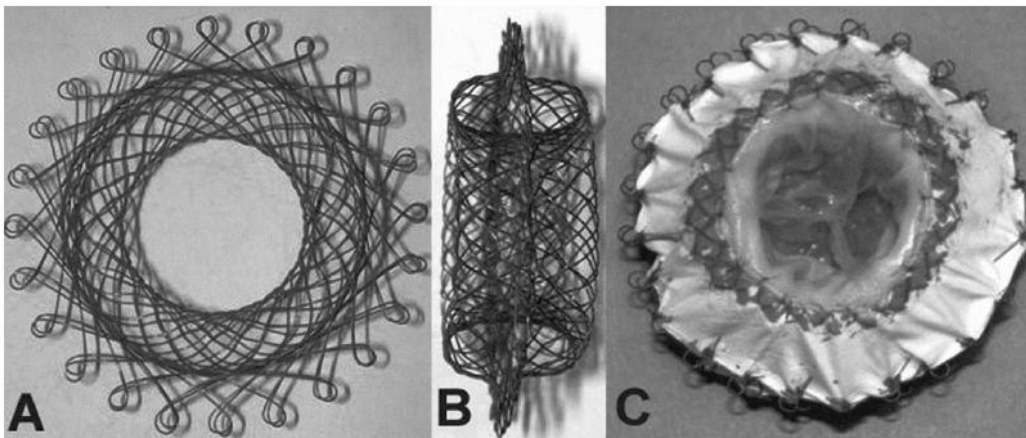
#### **1.3.1 Transkatheter-Aortenklappen-Implantation**

Die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) hat Einzug in die klinische Routine gefunden. Sie kann an ausgewählten Zentren mit direkter Anbindung an eine kardiochirurgische Klinik durchgeführt werden. Ein erfahrenes, interdisziplinäres Team wägt das individuelle Risiko eines jeden Patienten, die Kontraindikationen, die technische Machbarkeit der TAVI und die Auswahl des perkutanen Zugangs ab. Verschiedene Score-Systeme stehen dazu zur Verfügung (z.B. EuroSCORE). Es wird zwischen einem transfemoralem und transapikalen Zugang (durch den Apex cordis) unterschieden. Aufbauend auf aktuellen Daten wird die TAVI Patienten mit schwerer, symptomatischer Aortenklappenstenose empfohlen, die laut des interdisziplinären Teams für einen konventionellen Aortenklappenersatz aufgrund von schwerer Komorbidität (Hochrisiko-Patienten) nicht geeignet sind. Die Patienten sollten eine Lebenserwartung von mehr als einem Jahr haben und durch die Intervention eine Verbesserung der Lebensqualität erfahren.

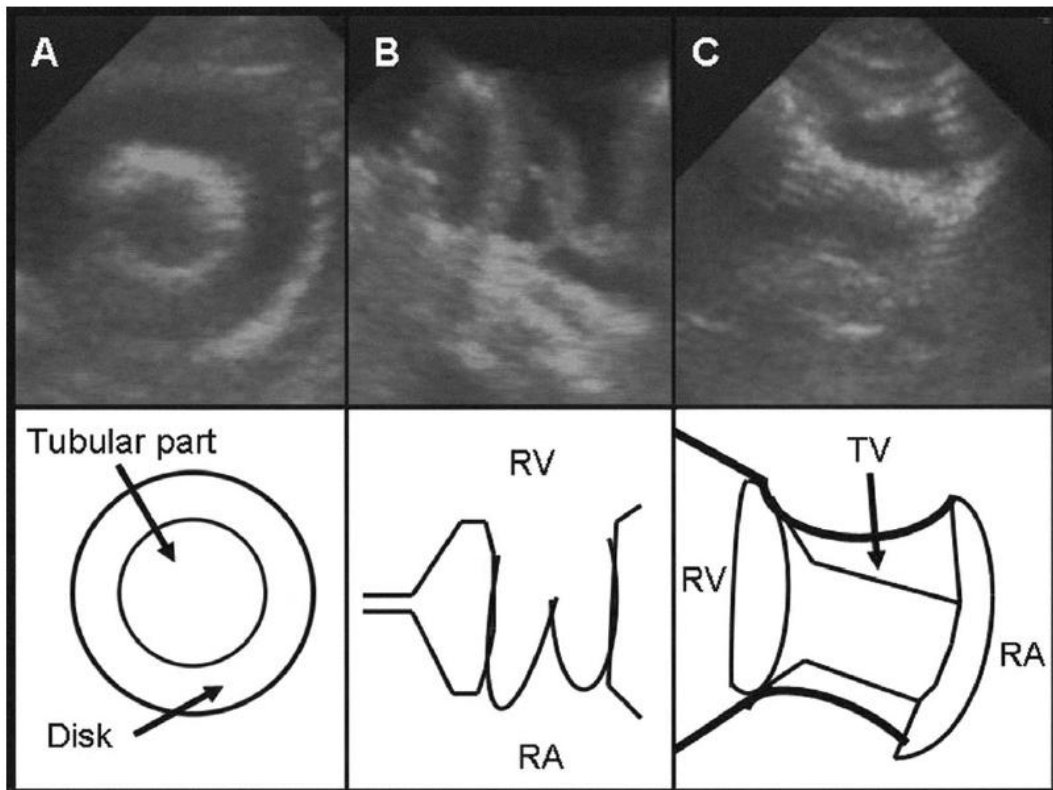
Die Erweiterung der Indikation auf Patienten mit niedrigerem Risikoprofil ist Gegenstand intensiver Forschung [7].

### 1.3.2 Perkutane orthotope Trikuspidalklappen-Implantation

2005 haben Boudjemline et al. [31] erstmals die perkutane Trikuspidalklappen-Implantation bei acht Schweinen beschrieben. Sie haben einen Nitinol-Stent bestehend aus zwei Diskussen entworfen, die durch einen Zylinder getrennt werden (Abbildung 3). Der Stent ist mit einem Segment einer bovinen V. jugularis samt Venenklappe bestückt worden. Der ventrikuläre Diskus wurde mit einer Polytetrafluoräthylen-(PTFE-)Membran bedeckt. Mit einem selbstgebauten 18-French-Katheter ist der Stent über die rechte V. jugularis in die Trikuspidalklappen-Position unter angiographischer Kontrolle implantiert worden. Die Entfaltung des Stents erforderte ein genaues Timing. Eine Ballon-Dilatation war nicht notwendig. Die Evaluation erfolgte angiographisch und mit epikardialer Echokardiographie (Abbildung 4) über eine kleine linksseitige Thorakotomie [31].



**Abbildung 3:** En face Sicht des entfalteten Nitinol-Stent-Gerüsts (A), seitliche Sicht des gefalteten Nitinol-Stent-Gerüsts (B), ventrikuläre Sicht des fertigen Trikuspidalklappen-Stents (C) [31]



**Abbildung 4:** Echokardiographische und schematische Bilder, die den Stent in der kurzen und langen Achse zeigen. RA: rechtes Atrium; RV: rechter Ventrikel; TV: Trikuspidalklappenstent [31]

Die acht Schweine wurden in zwei Gruppen mit jeweils vier geteilt: In der ersten Gruppe wurde der Stent nach einer Stunde, in der zweiten nach einem Monat explantiert. Die Studie bestätigte die Machbarkeit der perkutanen orthotopen Trikuspidalklappen-Implantation. Der Stent verdrängte die native Klappe und übernahm deren Funktion.

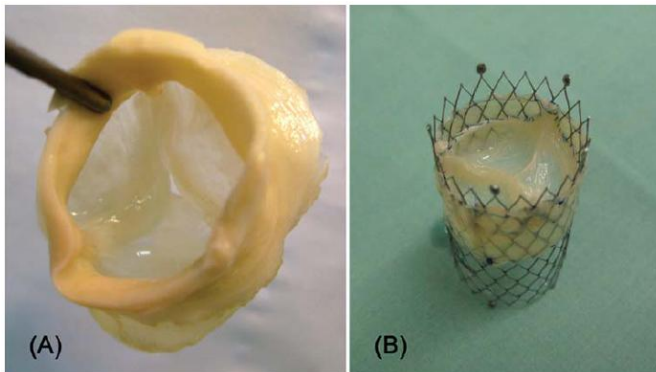
Allerdings stellten sich auch Probleme dar: In einem Fall verfring sich der Stent intraoperativ in den Chordae tendineae und konnte sich nur inkomplett entfalten. Eine Bergung war nicht möglich. Es kam zur schweren paravalvulären Leckage und daraus folgendem akuten Herzversagen. In einem anderen Fall fand sich nach einem Monat eine schwere paravalvuläre Leckage und ein Perikarderguss. Die post mortem Evaluation zeigte eine Stent-Fraktur [31].

### 1.3.3 Perkutane heterotope Trikuspidalklappen-Implantation (tierexperimentell)

2009 wählten Lauten et al. [32] einen anderen Ansatz. Sie führten die perkutane Klappenstent-Implantation heterotop durch, mit jeweils einem Stent in der V. cava inferior und V. cava superior. So sollte bei Insuffizienz die Trikuspidalklappenfunktion substituiert werden.

Die Implantation erfolgte in 13 Schafen, bei denen zunächst perkutan mittels eines speziellen Schneidedrahts eine schwergradige Trikuspidalklappeninsuffizienz erfolgreich verursacht wurde. Anschließend wurden zwei tubuläre Nitinol-Stents, die jeweils eine porcine

Pulmonalklappe enthielten (Abbildung 5), in die o.g. Positionen eingesetzt. Die Implantation wurde mit einem 21-French-Katheter unter angiographischer Kontrolle über die rechte V. jugularis durchgeführt. Die Evaluation erfolgte primär angiographisch [32].



**Abbildung 5:** (A) Präparierte porcine Pulmonalklappe nach Fixierung mit Formalin und Glutaraldehyd. (B) Nitinol-Stent (Ø 28 oder 26 mm) mit eingenähter Klappe. Eine Perikardmanschette wurde außen zur paravalvulären Abdichtung angebracht [32].

Die 13 Schafe wurden in eine akute Gruppe (n=9), bei der die Explantation nach einer Stunde erfolgte, und chronische Gruppe (n=4), bei der die Explantation nach vier Wochen erfolgte, aufgeteilt. Diese Studie hat gezeigt, dass die heterotope Trikuspidalklappen-Implantation in die Vv. cavae technisch möglich ist. Der Druck in der V. cava inferior sank und das Herzzeitvolumen stieg wieder. In einem Fall wanderte der freigesetzte Stent aus der V. cava superior in den rechten Vorhof. Er konnte nicht geborgen werden und verursachte eine schwere, paravalvuläre Leckage [32].

Zwar kann mit dieser Methode eine venöse Regurgitation verhindert werden, die Volumenbelastung des rechten Vorhofs und Ventrikels bleibt aber weiterhin bestehen. Obwohl Langzeitdaten noch erhoben werden müssen, könnte dies langfristig zu schädlichen Effekten auf Herzfunktion und Herzrhythmus führen. Die heterotope Stent-Implantation führt zur Ventrikularisierung des rechten Vorhofs mit persistierend hohem atrialen Druck und atrialer Dilatation, sodass Vorhofflimmern provoziert werden könnte [32].

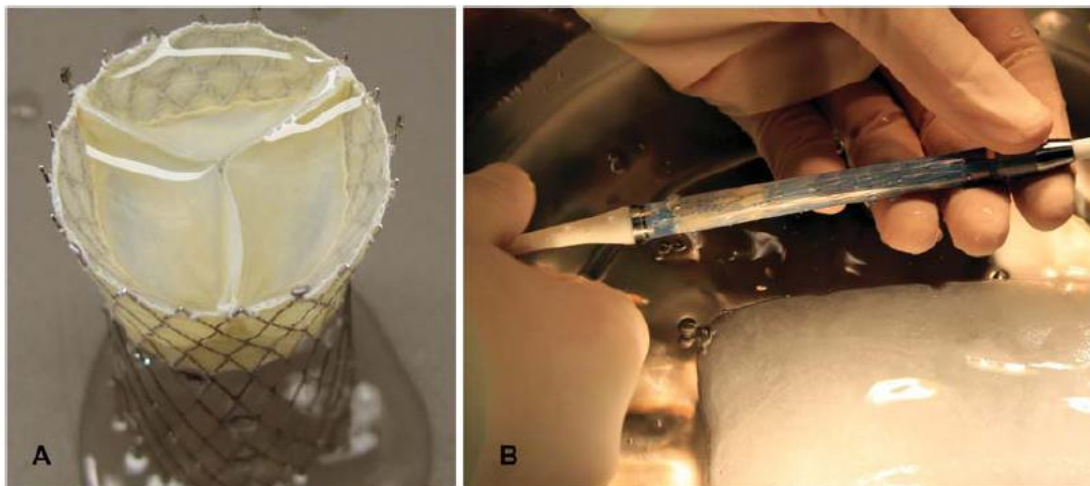
#### **1.3.4 Perkutane heterotope Trikuspidalklappen-Implantation (beim Menschen)**

2011 veröffentlichten ebenfalls Lauten et al. [33] einen Fallbericht über die heterotope Trikuspidalklappen-Implantation bei einer 79-jährigen Patientin mit schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz. Das Procedere ist weitestgehend analog zum tierexperimentellen Versuch [32].

Die Patientin hatte eine venöse Stauung, periphere Ödeme, eine Cirrhose cardiaque, persistierenden Aszites mit gastrointestinalen Dysfunktionen, multiple vorherige Herzoperationen (u. a. eine Trikuspidalklappenrekonstruktion in De-Vega-Technik) und eine

chronische Niereninsuffizienz. Ein interdisziplinäres Team, bestehend aus Kardiologen und Kardiochirurgen, stuft sie als inoperabel ein. Nachdem die Symptome der Patientin sich trotz pharmakologischer Behandlung verschlechtert hatten (NYHA IV), stimmten die Patientin und die Ethikkommission der Implantation zu [33].

Es wurde ein tubulärer Nitinol-Stent auf die CT-morphologisch erhobenen, anatomischen Verhältnisse der Patientin zugeschnitten. Der proximale Teil des Stents wurde mit einer dreisegmentalen Klappe aus Schweineperikard und einer Hülse versehen (Abbildung 6). Mit einem 27-French-Katheter erfolgte die Implantation über die rechte V. femoralis in die V. cava inferior. Im Gegensatz zum tierexperimentellen Versuch verzichteten Lauten et. al. aus technischen und anatomischen Gründen auf eine Stent-Implantation in die V. cava superior, da die Gefahr bestand, dass der Stent in den rechten Vorhof wandert [33].



**Abbildung 6:** (A) Nitinol-Stent mit Klappe aus porcinem Perikard und Hülse. (B) Stent im 27-French-Katheter.

In diesem Fallbericht besserte sich der klinische Zustand der Patientin während der ersten acht Wochen nach der Intervention von NYHA IV auf III. Die Regurgitation in die V. cava inferior wurde reduziert. Die peripheren Ödeme gingen unter pharmakologischer Therapie zurück. Der rechtsatriale Druck und die Vorlast des rechten Ventrikels sind signifikant gestiegen [33].

Die Langzeitfolgen der Volumenbelastung, Ventrikularisierung des Atriums und Dilatation des rechten Herzens sind potentiell schädlich und könnten zur Herzinsuffizienz führen [33].

#### **1.4 Fragestellung und Zielsetzung der Dissertation**

Die TAVI hat sich inzwischen klinisch etabliert und bildet eine Therapieoption für inoperable Patienten [34]. Minimalinvasive Kathedertechniken in der Behandlung von vor allem Pulmonalklappenvitien [35], aber auch Mitralklappenvitien [36, 37, 38] befinden sich bereits in der fortgeschrittenen präklinischen Phase und werden in diversen Zentren intensiv

erforscht. Im Gegensatz hierzu ist die Transkatheter-Trikuspidalklappen-Implantation nur wenig erschlossen: Die Machbarkeit der orthotopen [31] und heterotopen Behandlung [32] wurden in Akutstudien belegt. Jedoch stellten sich durch die besondere Anatomie der Anulus fibrosus dexter und durch die Methodik der bisherigen Studien verschiedene Probleme dar, die sich in der Behandlung der übrigen Herzklappen derart nicht zeigten: Boudjemline et al. waren mit dem Problem der paravalvulären Leckage konfrontiert, da sie einen zirkulären Stent in einen nicht zirkulären Trikuspidalklappenannulus einsetzten, während Lauten et al. durch die heterotope Implantation der Stents in Kauf nahmen, dass die Dilatation des rechten Atriums mit den daraus folgenden Komplikationen – z.B. Ventrikularisierung des rechten Atriums und Herzrhythmusstörungen – voranschritt. 2011 wurden perkutane Klappenstent-Implantationen bei einzelnen, ausgewählten Patienten mit vorherigem konventionellen Trikuspidalklappenersatz bzw. einem atrioventrikulärem Konduit beschrieben, wobei ein Pulmonal-Klappenstent in das voroperierte rechte Herz eingesetzt wurde [39].

Das Ziel der Gesamtstudie, geleitet von Prof. Dr. med. Georg Lutter und Dr. med. Kenji Iino, ist es, einen neuartigen Trikuspidal-Klappenstent für die transventrikuläre, orthotope Implantation in Kathetertechnik zu entwickeln. Erstmals wird ein selbstexpandierendes, super-absorbierendes Polymer (SAP) eingesetzt, um eine paraprothetische Abdichtung des unregelmäßig geformten Trikuspidalklappenannulus zu gewährleisten.

Nach der Auswertung von *in vitro* gewonnenen Daten werden verschiedene Trikuspidal-Klappenstent-Prototypen im Akutversuch (6 h) am porcinen Modell anhand transösophageal-echokardiographischer (TEE) Parameter, mittels Swan-Ganz-Katheter erhobener, hämodynamischer Parameter und makroskopischer *post mortem* Untersuchung evaluiert. Hierzu wurden Versuche in 24 Schweinen der Deutschen Landrasse in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, von Oktober 2009 bis Dezember 2011 durchgeführt.

In der vorliegenden Dissertation wird das Hauptaugenmerk auf die *in vivo* TEE-Evaluation des Implantationsprozederes sowie der Lage, Morphologie und Funktion von verschiedenen Trikuspidal-Klappenstent-Prototypen *post implantationem* gelegt. Es fließen sowohl quantitative, als auch qualitative Parameter in die Evaluation ein.

Zusammenfassend werden folgende Fragen erörtert:

- Was ist das optimale Stent-Design?
- Ist ein Nitinol-Grundgerüst geeignet?
- Welches Klappenmaterial kann verwendet werden?

- Wie gewährleistet man eine reproduzierbare TEE-gesteuerte Applikation des Stents?
- Ist es möglich mit Hilfe von SAP den Trikuspidalklappenannulus abzudichten?
- Wie ist die Lage, Morphologie und Funktion des Stents in der TEE?
- Ist die TEE geeignet für die hinreichende Evaluation der Trikuspidal-Klappenstent-Implantation?

Es werden darüber hinaus mittels Swan-Ganz-Katheter erhobene hämodynamische Parameter und die makroskopische *post mortem* Evaluation des Herzens und des Stents in die Auswertung einfließen. Eine detaillierte Auseinandersetzung mit diesen Daten erfolgt in der unveröffentlichten Dissertation des Herrn cand. med. Jan-Paul Gundlach.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Nitinol-Klappenstent

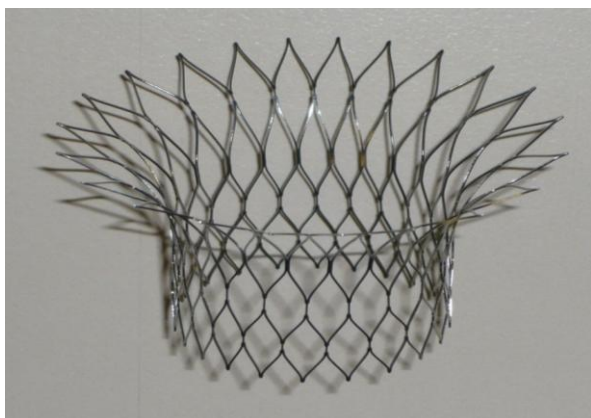
#### 2.1.1 Aufbau und Herstellung

Es sind sechs verschiedene selbstexpandierende Trikuspidal-Klappenstent-Prototypen in Anlehnung an das Schwesterprojekt, Transapikale Mitral-Klappenstent-Implantation [36, 37, 38, 40], entworfen worden. Die einzelnen Prototypen unterschieden sich in ihren Abmessungen und der Art der Verwendung von SAP.

Das Grundgerüst wurde aus einem Nitinolrohr (Euroflex®) in einem mehrstufigen Bearbeitungsprozess (R.T.M. GmbH, Graben-Neudorf, Deutschland) hergestellt. Es bestand aus einem rhomboiden Gitternetz, das einen ventrikulären Tubus und einen davon ausgehenden, angewinkelten atrialen Diskus formte (Abbildung 7).

Nitinol ist eine Nickel-Titan-Legierung, die sich durch thermisches Formgedächtnis auszeichnet. Temperaturabhängig ändert sich die Kristallstruktur der Legierung. Durch Abkühlung unterhalb einer charakteristischen Temperatur ist Nitinol plastisch verformbar (Martensit-Phase), erlangt aber bei Wiedererwärmung die ursprüngliche, superelastische Form (Austenit-Phase). So können Stents mit erheblich größeren Ausmaßen in der Grundform in ein schmales Kathetersystem gefaltet werden und erlangen im Zielort die Grundform wieder [41].

Im vorliegenden Fall erreicht der Stent in Eiswasser seine Martensit-Phase und kann gefaltet werden. Bei Körpertemperatur im Blutstrom nimmt er wieder seine superelastische Austenit-Phase an.

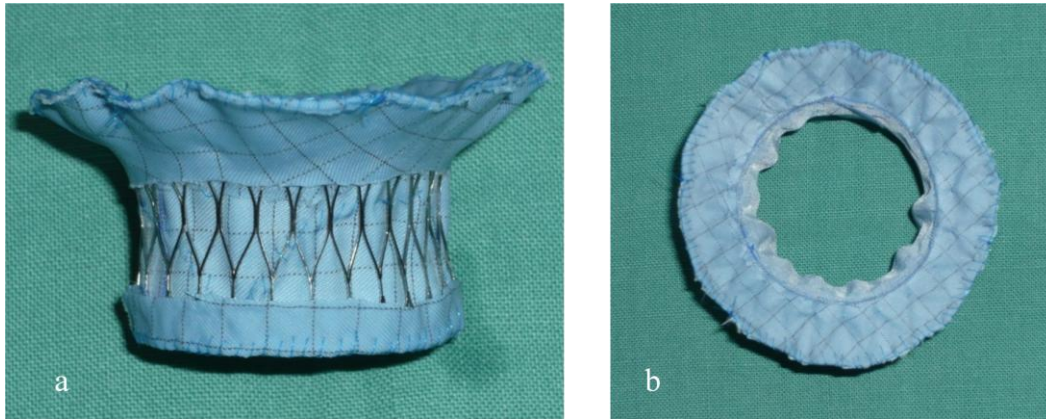


**Abbildung 7:** Nitinolstent-Grundgerüst

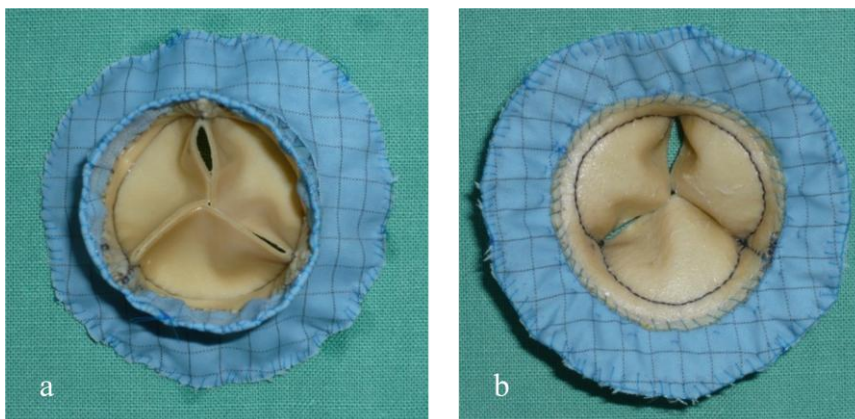
Beispielhaft wird im Folgenden die Herstellung anhand des Prototypen VI dargestellt, an dem alle Methoden und Komponenten zur Anwendung gekommen sind.



Das Nitinol-Grundgerüst wurde mit einer PTFE-Membran umhüllt (Abbildung 8). Die Membran wurde mit einer 5.0-Prolene®-Naht (Ethicon) fixiert. Anschließend wurde eine trikuspidale Klappe aus bovinem Perikard (Carpentier-Edwards 6900P PERIMOUNT Plus, Mitral, Edwards Lifesciences) oder eine porcine Aortenklappe (Hancock II Porcine Heart Valve, Medtronic) in den ventrikulären Tubus mittels 5.0-Prolene® eingenäht (Abbildung 9).



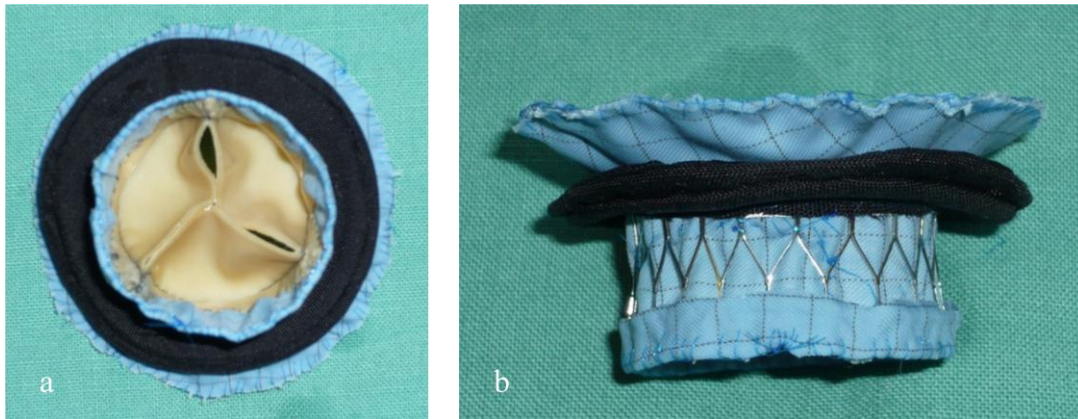
**Abbildung 8:** Mit PTFE umhüllter Stent. (a) Seitlich, (b) von atrial.



**Abbildung 9:** Stent mit eingenähter trikuspidaler Klappe aus bovinem Perikard. (a) Von ventrikulär, (b) von atrial.

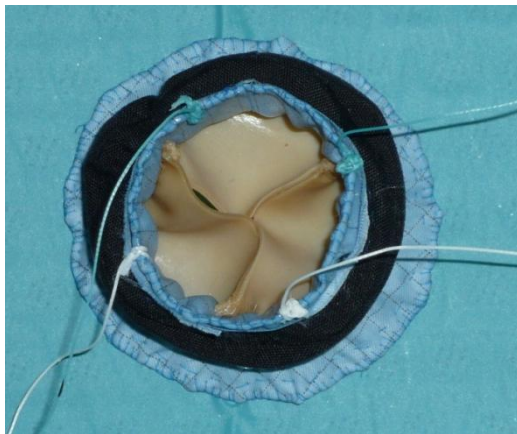
An den ventrikulären Tubus wurde unmittelbar vor der Implantation ein Ring aus mikroperforiertem, synthetischem Gewebe angenäht, der mit einem superabsorbierenden Polymer (SAP: SANFRESH ST-573, Sanyo Chemical Industries Ltd., Kyoto, Japan) gefüllt war (Abbildung 10).

SAP ist das Salz einer quervernetzten Polyacrylsäure. Es wirkt stark hygroskopisch und kann ein Vielfaches seines Eigengewichts an Wasser aufnehmen. Dadurch wird aus dem weißen Pulver ein formstabiles Hydrogel, das distendiert und sich seiner Umgebung anpassen kann [42].



**Abbildung 10:** Stent mit SAP-Ring. (a) Von ventrikulär. (b) Seitlich.

Schließlich wurden vier 50 cm lange Positionierungs- und Fixierungschordae an der distalen Kante des ventrikulären Tubus um jeweils 90° versetzt geknotet (Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Positionierungs- und Fixierungschordae an der distalen Tubuskante (von ventrikulär)

Der Stent, exklusive SAP-Ring, wurde in Glutaraldehyd-Lösung (Edwards Lifesciences; Medtronic) desinfiziert und kühl gelagert.

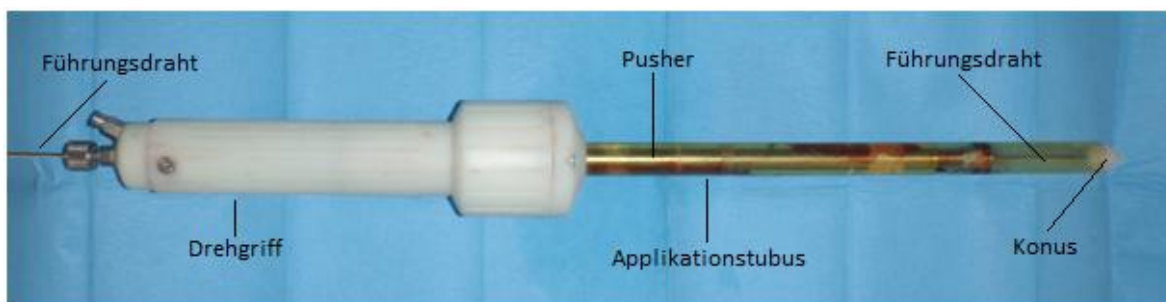
### 2.1.2 Funktion

Der atriale Diskus diente als Verankerung und sollte auf dem Trikuspidalklappenannulus liegen. Durch den PTFE-Bezug sollte einerseits eine paravalvuläre Abdichtung gewährleistet und andererseits das Myokard vor den Kanten des Nitinolstents geschützt werden. Da der Anulus fibrosus dexter eine unregelmäßige, ovale Form aufweist, war aber eine zusätzliche Abdichtung notwendig: Der am atrio-ventrikulären Übergang angebrachte SAP-Ring sollte Wasser aus dem Blutstrom aufnehmen, distendieren, sich dieser unregelmäßigen Form anpassen und die paravalvuläre Leckage reduzieren. Der ventrikuläre Tubus sollte durch leichte Radialkräfte im Trikuspidalklappenannulus fixiert werden. Er enthielt die bioprothetische, trikuspide Klappe, die in vitro eine gute Funktion gezeigt hatte und dazu geeignet war, in ein Kathetersystem geladen zu werden. Mit den an der Tubuskante

angebrachten Chordae sollte die Position des Stents durch Modifizierung des Zugs nach apikal optimiert werden. Die Chordae sollten nach gewünschter Positionierung mit einem Knopf an den Apex cordis geknotet werden und im Zusammenwirken mit dem atrialen Diskus den Stent auch in axialer Ebene fixieren.

## 2.2 Applikationssystem

Für den Versuch ist ein Transkathetersystem (Edwards Lifesciences) in Anlehnung an das Schwesterprojekt, transapikale Mitral-Klappenstent-Implantation [36, 40], verwendet worden (Abbildung 12). Der Applikator war aus mehreren Teilen aufgebaut: Der starre, aus Kunststoff bestehende Applikationstubus war 28 cm lang und hatte einen äußeren Durchmesser von 12 mm (36 French). Der Trikuspidal-Klappenstent wurde in diesen Teil des Applikators geladen. Durch den Stent wurde ein 0,3 mm starker Führungsdraht mit einer konusförmigen Kunststoffspitze eingefügt. Dieser schloss bündig mit dem Applikationstubus und gewährleistete einen schonenden Vorschub des Applikators. In dem Tubus befand sich der Pusher: ein Edelstahl-Stab mit einer verbreiterten, distalen Spitze, mit Hilfe dessen der Stent aus dem Applikator entlassen werden konnte. Durch Drehen des Griffs konnte die Applikation gesteuert werden. In der Mitte des Pushers war ein Kanal gefräst, in den die Fixationschordae eingefädelt wurden und der Führungsdraht hineingesteckt wurde. Der Stent konnte, solange er nicht vollständig entlassen worden war, bei unzufrieden stellender Positionierung mit den Chordae in den Applikator zurückgezogen werden.

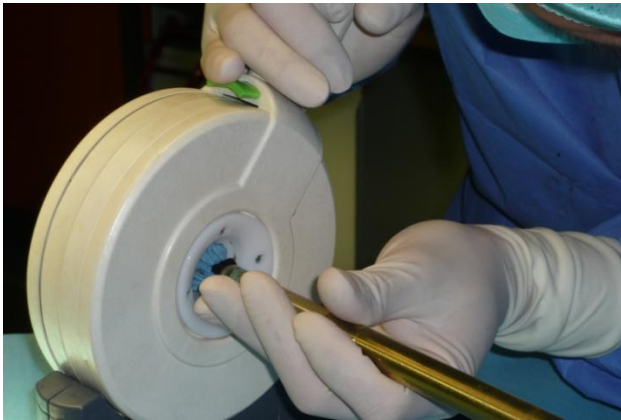


**Abbildung 12:** Applikator (Edwards Lifesciences)

## 2.3 Laden des Stents in den Applikator

Um den Stent möglichst schonend, genau und symmetrisch in den Applikator zu laden wurde ein Crimper (Edwards Lifesciences) eingesetzt. Dieser bestand aus einem Kunststoffgehäuse mit einer Blende in der Mitte. Die Blende konnte durch Betätigung eines Hebels wie eine Pupille in ihrem Durchmesser verkleinert werden. Dies geschah durch entsprechende Plastiklamellen. Zunächst wurde der Stent in sterilem Eiswasser gekühlt. Der SAP-Ring wurde mit 3.0-Prolene® angenäht. Anschließend wurde der Stent mit dem Führungsdraht des

Applikators durch die Klappe ziehend in die offene Blende geladen und auf 10 mm gefaltet (Abbildung 13). Durch leichten Zug an den Fixationschordae wurde er in den Applikationstubus gezogen.



**Abbildung 13:** Falten des Stents im Crimper

## 2.4 Versuchstiere

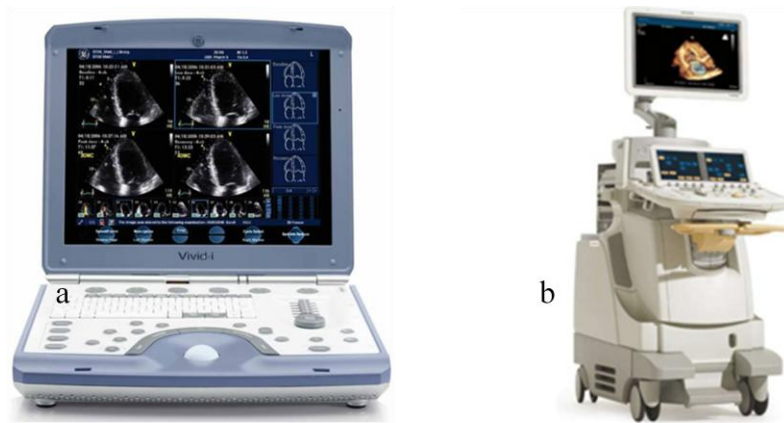
Die Studie ist in 24 Schweinen der deutschen Landrasse durchgeführt worden. Sie wurde gemäß § 8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 18. Mai 2006 (BGBl. I, S. 1206, 1313), geändert durch Artikel 2 des Gesetzes vom 13. Dezember 2007 (BGBl. I, S. 2936), des Landes Schleswig-Holstein und der Richtlinien für Tierschutz der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel genehmigt.

Die Versuchstiere hatten im Mittel ein Gewicht von 51,9 kg ( $\sigma=2,5$  kg), von 45 bis 56 kg. Es sind sowohl weibliche, als auch männliche Tiere zum Einsatz gekommen. 12-24 h vor dem Eingriff wurden sie unter Nahrungskarrenz gesetzt und erhielten Wasser ad libidum.

## 2.5 Transösophageale Echokardiographie

Die transösophageale Echokardiographie (TEE) bezeichnet die Untersuchungstechnik, bei der die Speiseröhre und zum Teil der Magen den Zugangsweg für die Ultraschalluntersuchung des Herzens darstellt. Die Darstellung kardialer Strukturen sowie der großen herznahen Gefäße ist mit hoher Beschallungsfrequenz und daher mit sehr gutem Auflösungsvermögen durchführbar [10].

Wir haben zwei Geräte verwendet: GE Vivid i ® und Philips iE33 xMATRIX ® (Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Ultraschallgeräte. (a) GE Vivid i ® [43]. (b) Philips iE33 xMATRIX ® [44]

### 2.5.1 Aufbau

Die Geräte sind weitgehend gleichartig konzipiert. Sie bestehen aus einer Rechen- und Steuereinheit, einem Bildschirm, worauf die Ultraschallsignale visualisiert werden, und einer transösophagealen Ultraschall-Sonde, dem multiplanaren Echoskop.

Die Sonde ist in ihrer Bauweise mit einem Gastroskop vergleichbar, an dessen Spitze ein Phased-Array-Schallkopf angebracht ist (Abbildung 15). Die Spitze des Echoskops wird über Bedienungselemente am Handgriffs kontrolliert: Ante-, Retro- und Lateralflexion sind möglich. Zusätzlich wird mit Translations- und Drehbewegungen das optimale Schallfenster eingestellt [10].

Die Beschallungsfrequenz beträgt 5-9 MHz. Multiplanare Echoskope zeichnen sich dadurch aus, dass mit elektrischer Rotation des Schallgebers um eine zentrale Achse von  $0^\circ$  (Transversalebene) über  $90^\circ$  (Sagittalebene) bis  $180^\circ$  die Darstellung der kardialen Anatomie in  $1^\circ$ -Schritten möglich ist [10]. Die Rotation wird ebenfalls am Handgriff des Echoskops gesteuert.



**Abbildung 15:** GE Echoskop. Multiplaner Phased-Array-Schallkopf (A). Drehregler für Flexionsbewegungen der Sondenspitze (B). Rotationssteuerung des Schallgebers (C) [45].

Der Philips iE33 xMATRIX besitzt einen Schallkopf mit zwei miteinander synchronisierten Schallgebern, die im Zusammenspiel mit Soft- und Hardware eine live-3D-Darstellung ermöglichen.

### **2.5.2 Indikation**

Indikationen der TEE sind kardiale Emboliequellensuche, Endokarditis, Evaluierung von Herzklappenprothesen, angeborene und erworbene Herzvitien sowie Erkrankungen der thorakalen Aorta. In der Herzchirurgie wird die TEE für die intraoperative Beurteilung von Herzklappenrekonstruktion und Herzklappenersatz eingesetzt [10].

### **2.5.3 Echokardiographische Methoden**

In unserer Studie wird mittels TEE präoperativ die Herzmorphologie und Herzfunktion beurteilt, der Trikuspidalklappenannulus vermessen, dann die Applikation und Fixierung gesteuert sowie post implantationem die Funktion und Lage des Stents und die Auswirkungen auf das Herz evaluiert.

### **Prinzip**

Mittels des Schallkopfs senden und empfangen Echokardiographiegeräte Ultraschall. Piezoelektrische Kristalle im Schallkopf werden durch elektrische Impulse zur Emission von Schallwellen angeregt. Umgekehrt wandeln sie aufgenommene akustische Signale in elektrische Impulse um. Die elektrischen Impulse eines jeden Kristalls werden in der Recheneinheit des Echogeräts verarbeitet und auf den Bildschirm projiziert [10].

### **M-Mode**

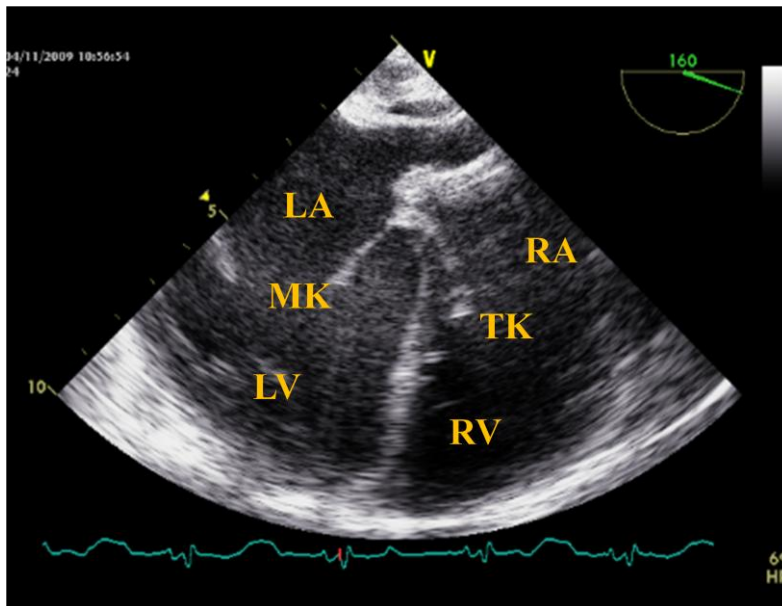
M-Mode („motion mode“) ist ein Verfahren mit hoher zeitlicher Auflösung, das zur Darstellung dynamischer Prozesse, Messung der Herzwanddicke sowie Größe der Herzhöhlen geeignet ist. Hierbei wird ein „eindimensionaler“ Schallstrahl („scanline“) ausgesandt. Die Echosignale werden in Grauwerten gewandelt und auf einer Zeitachse aufgetragen [10, 28].

### **B-Mode**

Der B-Mode ist ein 2D-Echtzeitsonographieverfahren. Vereinfacht kann er als Summation vieler einzelner M-Modes aufgefasst werden („scanlines“) [10]. Es entsteht ein Schnittbild, anhand dessen die Morphologie und in zeitlicher Korrelation auch Herzwandkontraktilität sowie die Funktion der Herzklappen live beurteilt werden können.

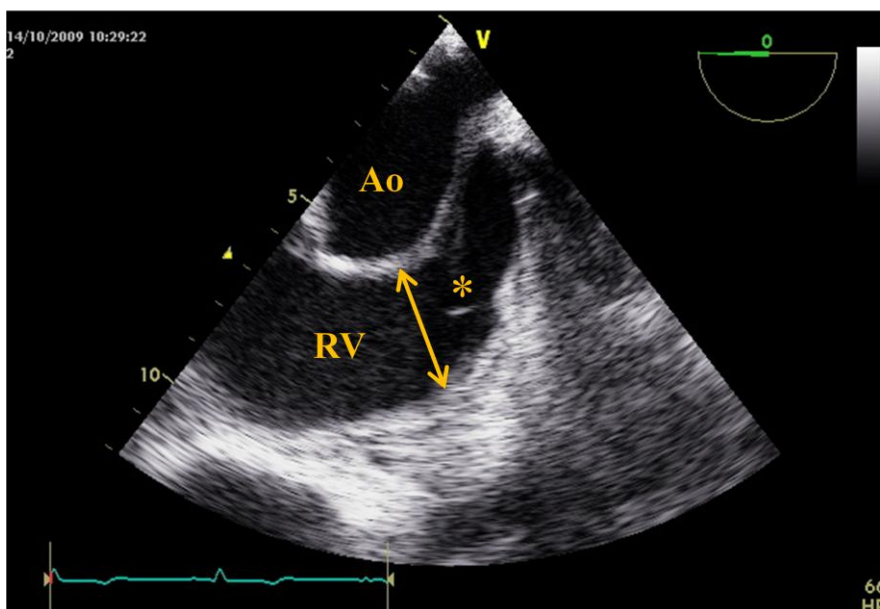
Zur Beurteilung des rechten Herzens werden vor allem der basale Vierkammerblick und der Kurzachsenschnitt mit Darstellung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (RVOT) verwendet.

Der Vierkammerblick zeigt das linke und das rechte Atrium, den linken und rechten Ventrikel sowie die atrioventrikulären Klappen (Abbildung 16).



**Abbildung 16:** B-Mode: Basaler Vierkammerblick. LA: linkes Atrium. LV: linker Ventrikel. MK: Mitralklappe. RA: rechtes Atrium. TK: Trikuspidalklappe.

Der Kurzachsenschnitt zeigt das rechte Herz, das sich um die Aorta herum legt. Der Doppelpfeil in Abbildung 17 markiert den RVOT.



**Abbildung 17:** B-Mode: Kurzachsenschnitt mit Darstellung des RVOT. Ao: Aorta. RV: rechter Ventrikel. Doppelpfeil: RVOT. \*: Pulmonalklappe

### Dopplerechokardiographie

Der österreichische Physiker Christian Johann Doppler beschrieb 1842 die Wirkung der Relativbewegung eines Senders einer Welle auf die Frequenz der Welle, die vom Empfänger wahrgenommen wird. Bewegt sich der Sender auf den Empfänger zu, so ist die vom

Empfänger aufgenommene Frequenz der Welle höher, bewegt er sich weg, so wird sie tiefer. Die Frequenz ist proportional zur Relativgeschwindigkeit des Senders [10]. Dieses physikalische Prinzip wird in der Echokardiographie dazu genutzt, aus der Frequenzverschiebung - Frequenz des reflektierten Schalls wird in Verhältnis zur Frequenz des entsandten Ultraschalls gesetzt - die Geschwindigkeit sowie Flussrichtung der im Blutstrom befindlichen Erythrozyten zu bestimmen.

Das Dopplerverfahren misst Geschwindigkeitskomponenten parallel zur Ausrichtung des Schalkopfs. Eine Winkelkorrektur wird aufgrund der Komplexität der Herzanatomie und damit verbundener Ungenauigkeit in der Echokardiographie nicht empfohlen [10].

### Kontinuierlicher Doppler

Es wird hierbei ein kontinuierlicher, linearer Ultraschallstrahl durch das Herz gelegt (CW: continuous wave). Aus der Reflexion des Schalls durch die Erythrozyten wird in o.g. Manier die Flussgeschwindigkeit bestimmt. Eine Lokalisation des Signals ist nicht möglich, denn es werden alle Flussgeschwindigkeiten im Verlauf des Strahls registriert. Es kann die Maximalgeschwindigkeit bestimmt werden [10].

### Gepulster Doppler

Im Gegensatz zum CW-Doppler ist mit dem PW-Doppler eine Ortszuordnung möglich (PW: pulsed wave). Das Signal wird in Pulsen ausgesandt und empfangen. Die Messung erfolgt in einer örtlich definierten Stelle, die im B-Mode als Messzelle angezeigt wird (Abbildung 18). Oberhalb einer Grenzgeschwindigkeit („Nyquist-Geschwindigkeit“) werden aber die Messungen unzuverlässig [10].

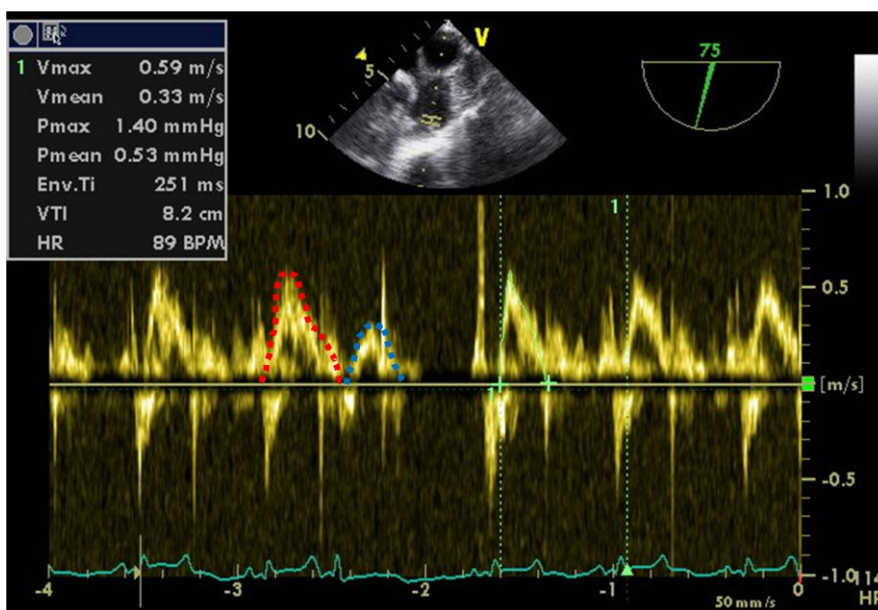


Abbildung 18: PW-Doppler über nativer Trikuspidalklappe. Rote Linie: E-Welle. Blaue Linie: A-Welle.



Hohe Geschwindigkeiten, wie sie bei einer hochgradigen Klappenstenose vorkommen, können mit PW-Doppler nicht erfasst werden, aber mit CW-Doppler. Andererseits werden Flussgeschwindigkeiten in vor- bzw. nachgeschalteten Positionen im CW-Modus von den höheren Geschwindigkeiten der Stenose überlagert, können aber im PW-Modus gemessen werden [10].

Aus Geschwindigkeitsdifferenzen zwischen der Flussgeschwindigkeit vor und in einer Engstelle kann auf den Druckverlust oder „Druckgradienten“ rückgeschlossen werden [10].

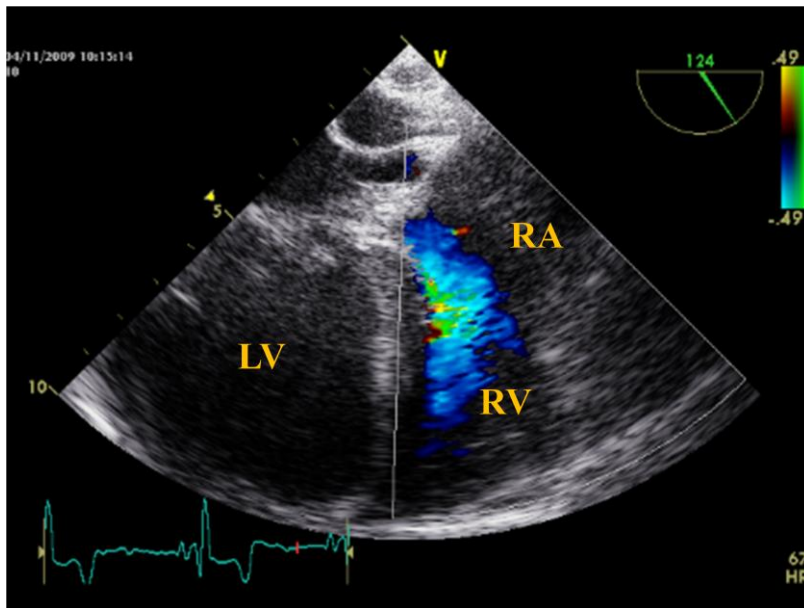
Mittels des PW-Dopplers kann unter Anderem die diastolische Funktion des rechten Ventrikels durch das E/A-Ratio quantifiziert werden [46]. Die E-Welle ist das dopplermorphologische Korrelat der frühdiastolischen Ventrikeldehnung, die A-Welle der spätdiastolischen Ventrikeldehnung (Abbildung 17) [10]. Die diastolische Funktion ist bei Ventrikelverletzungen eingeschränkt [46].

### **Farbdoppler**

Der Farbdoppler ist ein gepulstes Verfahren, bei dem simultan zahlreiche kleine Messzellen über eine Darstellung im B-Mode gelegt werden und so die räumliche Verteilung von Geschwindigkeiten in Echtzeit wiedergegeben werden. Im Vergleich zu den o.g. Dopplermethoden wird jedoch ein anderes Analyseverfahren zur Berechnung der Geschwindigkeiten angewandt [10].

Die Geschwindigkeiten werden in Farbtönen wiedergegeben. Bewegungsgeschwindigkeiten auf den Schallkopf zu werden in roten, die vom Schallkopf weg in blauen Farbtönen dargestellt.

Abbildung 19 zeigt den Blutfluss aus dem rechten Atrium in den rechten Ventrikel. Da der Schallkopf sich basal befindet und das Blut entgegengesetzt nach apikal fließt, kommt es zu mehrheitlich blauen Farbtönen. Kleine Turbulenzen stellen sich andersfarbig dar.

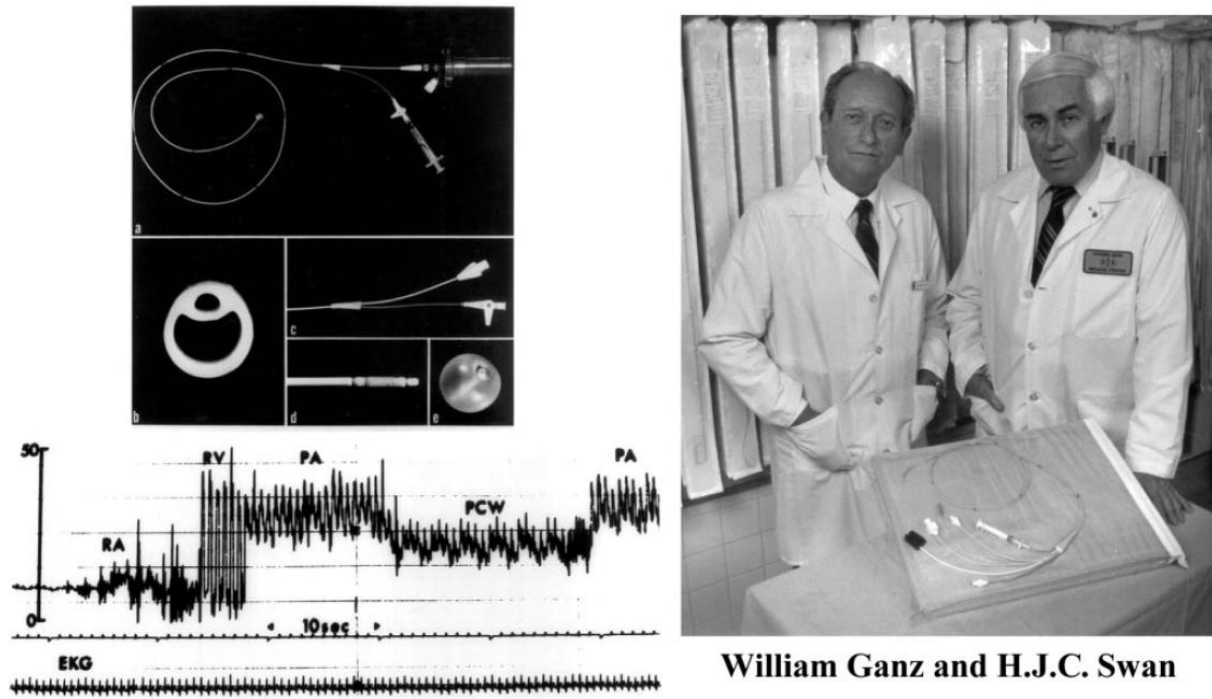


**Abbildung 19:** Farbdoppler-Messung in Projektion auf das rechte Atrium (RA) und den rechten Ventrikel (RV) im Vierkammerblick. LV: linker Ventrikel

## 2.6 Swan-Ganz-Katheter

Swan und Ganz haben 1970 einen Ballonkatheter zum Katheterisieren der A. pulmonalis entwickelt (Abbildung 20). Das Besondere ist, dass keine Angiographie notwendig ist, um diesen Katheter in die gewünschte Position zu bringen. Wie beim ZVK wird meist ein Zugang über die V. jugularis bzw. V. subclavia gewählt. Der Swan-Ganz-Katheter wird über eine Schleuse eingeführt. Unter Vorschub flotiert der an der Spitze mit Luft insufflierte Ballon im Blutstrom entlang des rechten Ein- und Ausflusstrakts bis in eine Pulmonalarterie. Die hämodynamischen Daten, die hierbei erhoben werden, dienen sowohl der Diagnostik, als auch zur Lagekontrolle der Katheterspitze. Das Druckprofil lässt auf die Lage schließen [47].

Es werden die Drücke in der V. cava, dem rechten Atrium und Ventrikel, der A. pulmonalis sowie des Pulmunalarterien-Verschlussdrucks (PCWP: pulmonary capillary wedge pressure) dokumentiert. Der Letztere stellt den Druck im pulmonalen Kapillarbett dar, somit indirekt den Druck im linken Vorhof. Außerdem können Herzzeitvolumen und die Sauerstoffsättigung in den rechten Herzhöhlen bestimmt werden [47].



**Abbildung 20:** Doppellumen-Ballokatheter (links oben), Monitoring der intrakardialen Drücke (links unten), Foto der Entwickler (rechts) [47]. RA: rechtes Atrium. RV: rechter Ventrikel. PA: A. pulmonalis. PCW: Pulmonary capillary wedge pressure

## 2.7 Übersicht des verwendeten Materials

Instrumente	
Applikator	Nadelhalter
Beatmungsbeutel (Ambu®)	Pinzetten (anatomisch und chirurgisch)
Blutdruckmanschette	Präparierklemmen
Crimper (Edwards®)	Präparierscheren
Favaloro-Retraktor	Stauschlauch
Führungsdraht für Endotrachealtubus	Stethoskop (Horche)
Infusionsständer	Transportkiste
Klemmen	Thorakotomiezange
Laryngoskop mit langem Spaten	

Verbrauchsmaterialien	
Absaugkatheter, -beutel, -schläuche	Pflaster
Arterienkatheter	Redon-Drainagen
Blauspary	Saugfähige Abdeckungen
Braunülen®	Scratch-Pads
Desinfektionsmittel (Kodan®)	Skalpelle
Dreiwegehähne	Spatel
Einwegrasierer	Spritzen (1-50 ml)
EKG-Elektroden	Sterile Abdecktücher
Endotrachealtuben nach Magill	Sterile Bauchtücher
Fixationsknöpfe (vierlöchrig)	Sterile Kompressen

Handschuhe (steril und unsteril)	Sterile Watte-Pads (Tabaksbeutelnaht)
Infusionsbestecke	Sterille Kittel
Kanülen	Swan-Ganz-Katheter
Klebeband (Leukoplast®)	TEE-Gel
Kopfhauben	Tupfer
Maulkeile	Verlängerungsleitungen
Mundschutze	Zentrale Venenkatheter
Nahtmaterial	

Geräte	
Beatmungsgerät	Perfusoren
BGA-Gerät	Pulsoximeter
Defibrillator	Sauerstoffanschluss
Druckturm	Überwachungs- und Analysemonitor
Elektrischer Kauter	Ultraschallgerät mit TEE-Sonde
Infrarotlampen	Vakuumananschluss
Kamera	Wärmedecke (elektrisch)
Operationslampen	
Operationstisch	

Pharmaka			
Adrenalin (Suprarenin®)	Caprofen	Ketamin	Pancuronium
Akrinor®	Cefuroxim	Lidocain	Propofol
Amiodaron	Fentanyl	Magnesiumsulfat	Protamin
Atropin	Glukose-Lösungen	Midazolam	Ringer®-Lösung
Augensalbe	HAES®	Na-Bikarbonat	Steriles Eis
Bupivacain	Heparin	NaCL-Lösung 0,9% ig	Sterofundin®
Buprenorphin	KCl	Noradrenalin (Arterenol®)	

## 2.8 *In vivo* Trikuspidal-Klappenstent-Implantation

### 2.8.1 Prämedikation und Anästhesie

Im Stall erfolgte die *i.m.* Applikation von 10-15 mg/kgKG Ketamin 10% und 1,5-2 mg/kgKG Midazolam. Das Versuchstier wurde in den Operationssaal transportiert. Ein peripherer Zugang wurde mittels einer Braunüle® in eine Ohrvene gelegt. Nach Präoxygenierung mit 100% Sauerstoff erfolgte die Narkoseeinleitung mit 4-8 mg/kgKG Propofol 2%. Das Schwein wurde mit einem Endotrachealtubus nach Magill (6,5-8,5 mm) unter laryngoskopischer Kontrolle intubiert. Nach zusätzlicher, auskultatorischer Lagekontrolle des Tubus erfolgte die Beatmung mit intermittierend positivem Druck mit 100 ml 70%igen Sauerstoffs/kgKG. *Prä*

*implantationem, post implantationem* und bei Auffälligkeiten erfolgten arterielle Blutgasanalysen.

Die Narkose wurde mittels total-intravenöser Anästhesie über einen Propofolperfusor (6-14 mg/kgKG/h) und einen Fentanylperfusor (0,025 mg/kgKG/h) aufrechterhalten. Das Versuchstier wurde auf dem Operationstisch in Rückenlage gelagert. Während des gesamten Implantations- und Beobachtungszeitraums wurden die EKG-Extremitätenableitungen erhoben. Die Temperatur wurde rektal gemessen. Die periphere Sauerstoffsättigung wurde über einen Schnauzensensor überprüft. Die Vv. jugulares internae wurden beidseits in Seldinger-Technik punktiert. Wenn diese Technik nicht erfolgreich durchführbar war, wurde nach Präparation offen punktiert. In die V. jugularis sinistra wurde ein zentraler Venenkatheter eingeführt, über den die Narkose sowie die kristalline (Ringer®) und kolloidale Volumensubstitution (HAES®) erfolgten. Der Swan-Ganz-Katheter wurde in die rechte V. jugularis eingeführt.

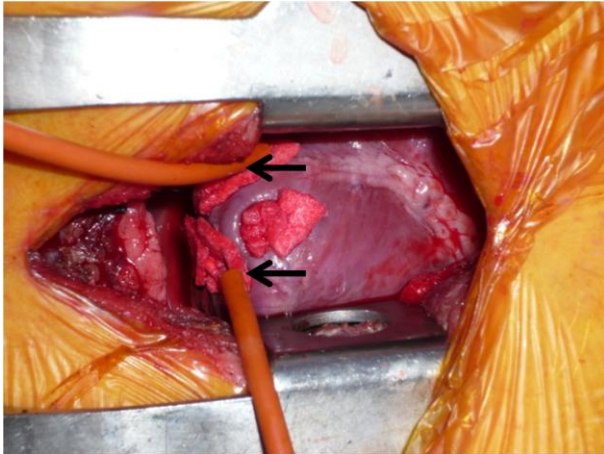
Der arterielle Blutdruck wurde invasiv in der linken A. carotis communis gemessen. Zum Ausgleich einer hämodynamisch relevanten Hypotonie standen ein Noradrenalinperfusor (3 ml Arterenol® in 50 ml 0,9% NaCl-Lösung) und Bolusinjektionen (Akrinor®, Adrenalin, Noradrenalin) bereit.

Unter laryngoskopischer Kontrolle wurde die TEE-Sonde in den Ösophagus eingeführt.

Für den Fall einer Asystolie oder einer kreislaufinsuffizienten, tachykarden Rhythmusstörung stand ein Reanimationsset mit u.a. Adrenalin, Amiodaron (Cordarex®), Lidocain und einem Defibrillator bereit.

### **2.8.2 Chirurgische Präparation des transventrikulären Zugangs**

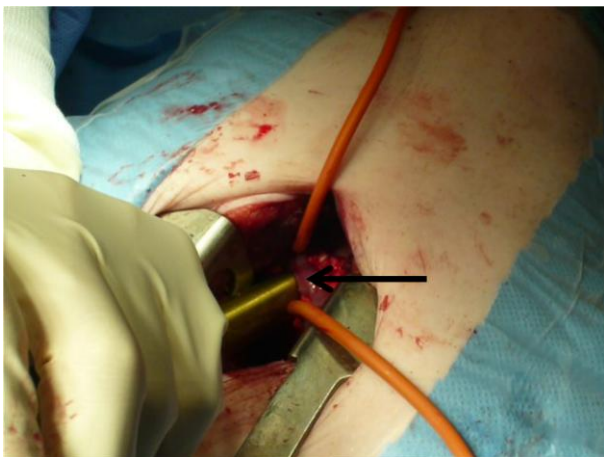
Der Thorax wurde desinfiziert und das Versuchstier steril abgedeckt. Nach Infusion von 40 mval KCl und 4 g MgSO<sub>4</sub> in 500 ml Sterofundin® sowie 1,5 g Cefuroxim in 50 ml NaCl-Lösung erfolgte eine Sternotomie von ca. 10 cm im unteren Viertel des Sternums. Ein Favaloro-Retraktor wurde eingeführt und gespreizt, sodass der Apex cordis exponiert war. Das Perikard wurde eröffnet und mit Hochnähten seitlich mobilisiert. Es wurde eine doppeläufige Tabaksbeutelnaht um die Inzisionsstelle in der freien Wand des rechten Ventrikels juxtaapikal gelegt (Abbildung 21). Es wurden 300 mg Amiodaron in 250 ml 5%er Glukoselösung als Kurzinfusion und 4000 IE Heparin als Bolus *i.v.* gegeben.



**Abbildung 21:** Operationssitus nach chirurgischer Präparation. Pfeile zeigen auf Tabaksbeutelnähte.

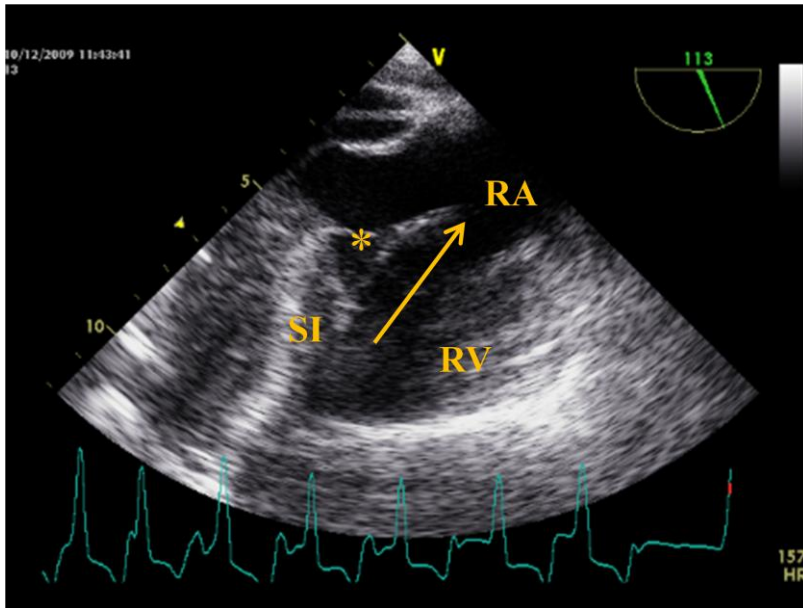
### 2.8.3 Transventrikuläre Applikation des Trikuspidal-Klappenstents

Nach der Stichinzision wurde der Applikator vorsichtig in den rechten Ventrikel eingeführt (Abbildung 22). Die Tabaksbeutelnaht wurde so weit angezogen, dass eine Abdichtung der Kanülierung gegeben war, aber der Applikator noch verschieblich blieb.



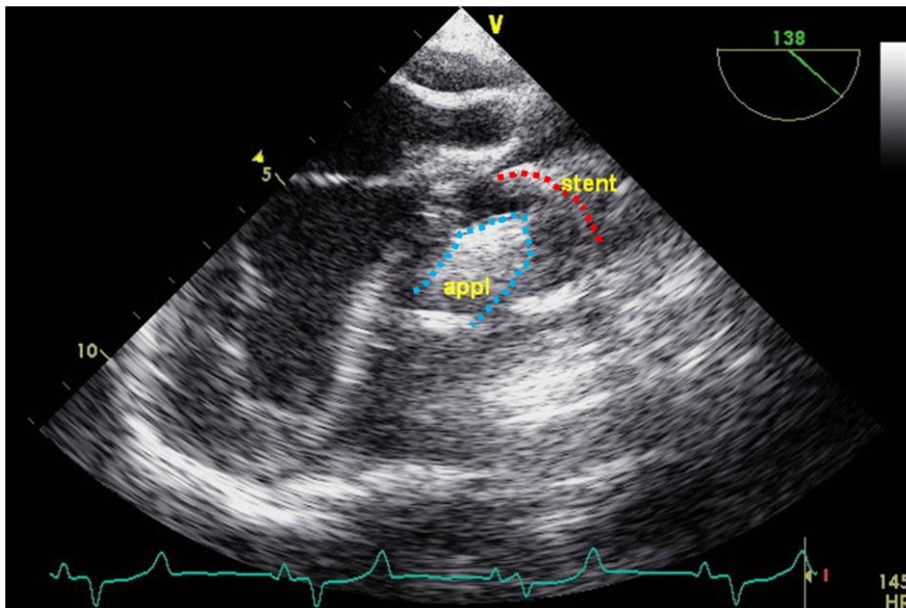
**Abbildung 22:** Applikator ist juxtaapikal in den rechten Ventrikel eingeführt. Pfeil zeigt auf die Applikationsstelle.

Die Abbildung 23 zeigt, wie TEE-gesteuert der Applikator durch den rechten Ventrikel und die native Trikuspidalklappe nahe am Septum interventrikuläre bis in das rechte Atrium vorgeschoben worden ist. Der Pfeil verläuft parallel zum darüber liegenden Applikator und zeigt somit die Insertionsrichtung. Die Pfeilspitze befindet sich im rechten Atrium und markiert die Spitze des Konus, der den Applikationstubus abschließt.



**Abbildung 23:** TEE-gesteuerter Vorschub des Applikators. RA: rechtes Atrium. RV: rechter Ventrikel. SI: Septum interventriculare. \*: native Trikuspidalklappe. Pfeil: Insertionsrichtung des Applikators.

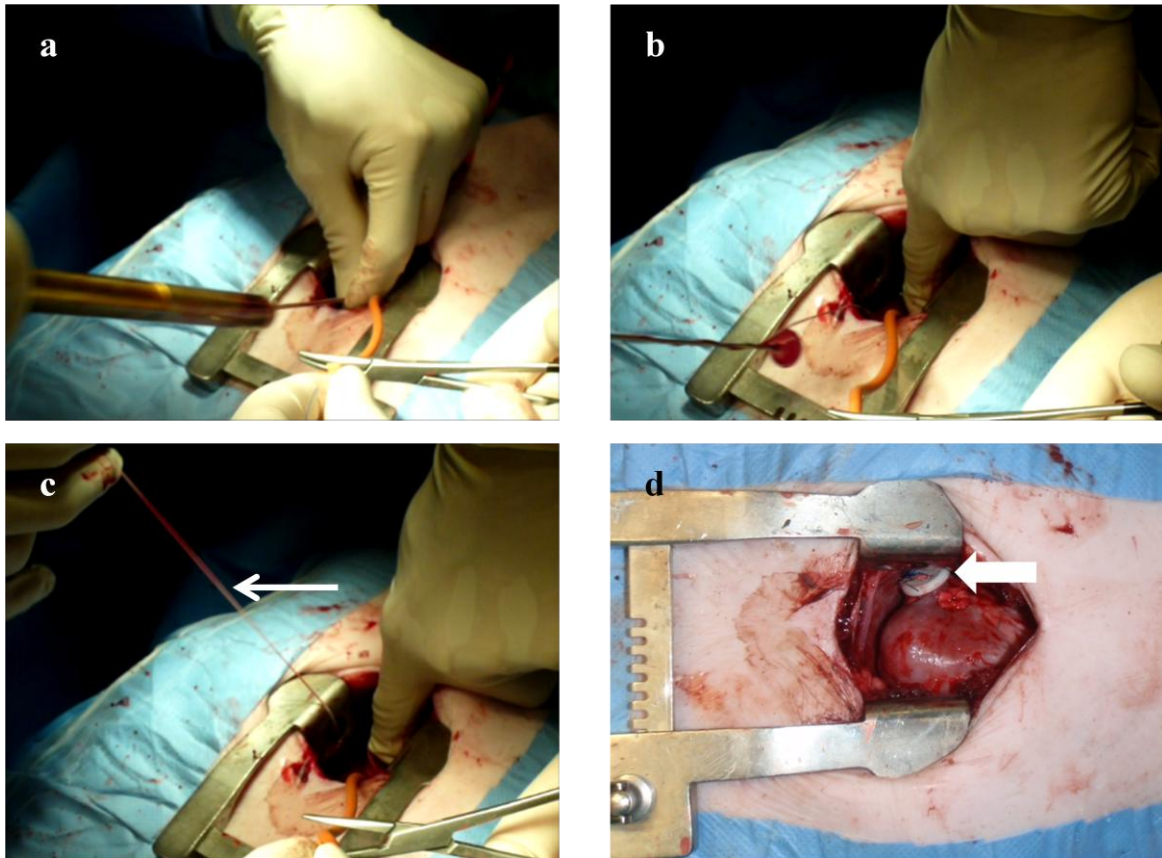
In dieser Position wurde der Drehgriff des Applikators betätigt, sodass der Applikationstubus sich zurückzog, der Pusher aber in der ursprünglichen Position blieb und den Trikuspidalklappenstent aus dem Applikationstubus entließ. Der atriale Diskus wurde im rechten Atrium entfaltet (Abbildung 24).



**Abbildung 24:** Im rechten Atrium entfalteter atrialer Diskus (rote Linie), ventrikulärer Tubus befindet sich noch im Applikator (blaue Linie).

Unter vorsichtigem Rückzug des Applikators wurde der Stent vollständig entlassen. Der Applikator und der Führungsdraht wurden entfernt. Die Fixationschordae ragten aus der Inzisionsstelle hinaus. Die Tabaksbeutelnähte wurden zugezogen; damit wurde die

Inzisionsstelle verschlossen. Die Chordae und die Tabaksbeutelnähte wurden an einen Fixationsknopf geknotet (Abbildung 25). Es wurden 4000 IE Protamin verabreicht.



**Abbildung 25:** (a) Entfernung des Applikators und (b) des Führungsdrahts mit Konus. (c) Fixationschordae (Pfeil) nach Entfernung des Applikationssystems. (d) Knopf-Fixation (Pfeil).



### 3 Ergebnisse

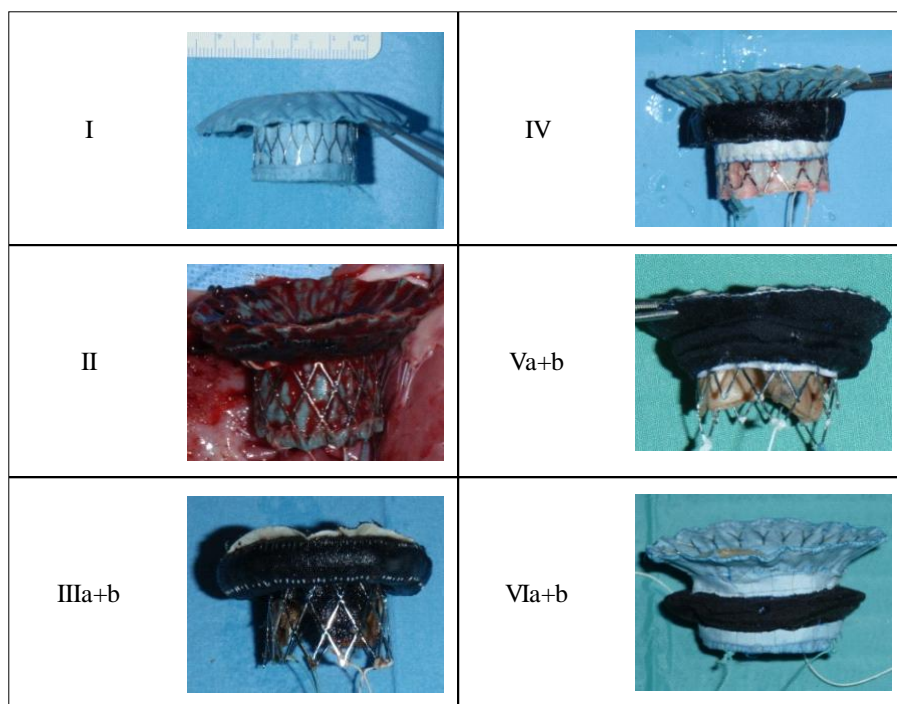
#### 3.1 Herstellung der Trikuspidal-Klappenstent-Prototypen

Es wurden sechs verschiedene Trikuspidal-Klappenstent-Prototypen eingesetzt (Tabelle 1 und Tabelle 2). Insgesamt sind 20 Stents hergestellt worden, die zuvor in vitro getestet wurden.

Der Prototyp I wurde als Basis für die Entwicklung aus dem Schwesterprojekt, Transapikale Mitral-Klappenstent-Implantation [36, 37, 38, 40], übernommen. Ab Prototyp II verwendeten wir neuartige, maßgefertigte Nitinolstent-Grundgerüste und ein superabsorbierendes Polymer (SAP) als integralen Bestandteil des Stents. Im Verlauf der Weiterentwicklung alternierten die Abmessungen der Grundgerüste und des SAP-Rings sowie die Position der Letzteren, bis ein auf den Trikuspidalklappenannulus und das rechte Herz angepasster Stent, Prototyp VI, entwickelt worden ist.

Prototyp	Atrialer Diskus	Ventrikulärer Tubus		Atrio-ventrikulärer Übergang	Bioprothetische Klappe	SAP-Ring	SAP
	Dia. (mm)	Höhe (mm)	Dia. (mm)	Winkel (Grad)	Dia. (mm)	äDia.×iDia.×Höhe (mm)	Menge (mg)
I	57	19	29	65	27	-	-
II	57	19	28	90	28	40×30 (a)	100
IIIa	36	19	27	90	26	45×28×7 (a)	200
IIIb	36	19	27	90	26	50×28×7 (a)	100
IV	53	18	25	110	25	45×25×7 (v)	100
Va	36	15	27	90	26	35×27×7 (v)	100
Vb	36	15	27	90	26	40×27 (a)	100
VIa	48	13	30	110	29-31	40×30 (a)	100
VIb	48	13	30	110	29-31	40×30×7 (v)	100

**Tabelle 1:** Technische Daten der verschiedenen Trikuspidal-Klappenstent-Prototypen. Dia.: Diameter; iDia.: innerer Diameter; äDia: äußerer Diameter; (a): Befestigung des SAP-Rings am atrioventrikulären Übergang; (v): Befestigung des SAP-Rings in der Mitte des ventrikulären Tubus.



**Tabelle 2:** Bilder der hergestellten Trikuspidal-Klappenstent-Prototypen I-VI

Alle Trikuspidal-Klappenstent-Prototypen passten in das 36-French-Applikationssystem (Abbildung 26).



**Abbildung 26:** In den Applikator geladener Trikuspidal-Klappenstent

Die eingenähten bio-prothetischen Klappen aus bovinem Perikard zeigten *in vitro* vor und nach ca. fünfminütigem Crimpen des Stents eine unverändert gute Funktion und makroskopisch keine Beschädigungen.

### 3.2 Trikuspidal-Klappenstent-Implantation

24 Schweine erhielten die Prämedikation, Anästhesie und chirurgische Präparation (Tabelle 3). In vier Fällen konnte keine Implantation erfolgen. In zwei Fällen kam es zu idiopathischem, letalem Kammerflimmern bei der Präparation des Herzens noch *prä implantationem*. In zwei weiteren Fällen kam es unmittelbar nach Einführen des Applikators in den rechten Ventrikel zu letalem Kammerflimmern.

Versuch Nr.	Prototyp	Implantationsversuche (n)	Evaluationszeit (h <i>post i.</i> )	Todesursache
1	-	-	<i>prä i.</i>	Kammerflimmern bei Stichinzision
2	-	-	<i>prä i.</i>	Kammerflimmern bei Tabaksbeutelnaht
3	I	1	1	Stent-bedingte akute Herzinsuffizienz
4	I	2	1	Stent-bedingte akute Herzinsuffizienz
5	II	1	3	Kammerflimmern durch atrialen Diskus
6	II	1	1	Kammerflimmern durch atrialen Diskus
7	IIIa	4	3	Stent-bedingte akute Herzinsuffizienz
8	IIIa	1	0	Ruptur des RV
9	IIIb	1	6	Euthanasie
10	IV	1	0	Kammerflimmern durch Stent-Migration in RV
11	V	2	0	Kammerflimmern durch Stent-Migration in RV
12	V	4	0	Kammerflimmern durch Stent-Migration in RV
13	VIa	1	6	Euthanasie
14	VIa	1	6	Euthanasie
15	VIb	1	6	Euthanasie
16	-	-	<i>prä i.</i>	Kammerflimmern beim Einführen des Applikators
17	VIb	1	6	Euthanasie
18	-	-	<i>prä i.</i>	Kammerflimmern beim Einführen des Applikators
19	VIb*	2	6	Euthanasie
20	VIa	1	6	Euthanasie
21	VIa	1	6	Euthanasie
22	VIa	1	6	Euthanasie
23	VIa	1	6	Euthanasie
24	VIb	1	6	Euthanasie

**Tabelle 3:** Zusammenfassung der Versuche. n: Anzahl. *post.i.*: *post implantationem*. *prä i.*: *prä implantationem*. \*: ohne SAP-Ring

Es wurden insgesamt 20 Implantationen durchgeführt: die ersten zehn mit den Prototypen I-V (rot markiert in Tabelle 3) und weitere zehn mit dem Prototypen VI (grün markiert in Tabelle 3).

### 3.3 Analyse der vorzeitigen Todesursachen und Entwicklung des Stents

Die Prototypen I-V konnten in einem Fall einer vollständigen *in vivo* Evaluation über 6 h unterzogen werden. In vier Fällen verstarben die Versuchstiere noch während der Implantation, in drei Fällen 1 h *post implantationem* und in zwei Fällen 3 h *post implantationem*. Es erfolgten ein bis vier Implantationsversuche ( $\mu=1,8$ ;  $\sigma=1,23$ ).

Prototyp I hatte eine Nitinolstärke von 0,3 mm, einen atrialen Diskus von 57 mm Durchmesser und einen Winkel von 60° im atrioventrikulären Übergang. Der Stent entfaltete sich nicht vollständig, verengte den RVOT und löste eine akute Herzinsuffizienz aus.

Prototyp II war aus 0,45 mm-starkem Nitinol hergestellt. Durch die höheren Radialkräfte entfaltete sich dieser vollständig. Das ab diesem Prototyp verwendete SAP distendierte auch *in vivo*. Aber der atriale Diskus von 57 mm Durchmesser führte durch Penetration des Endokards zu letalem Kammerflimmern bei beiden Versuchstieren.

Prototyp III hatte einen deutlich kleineren atrialen Diskus von 36 mm Durchmesser. Allerdings war hiermit die atriale Verankerung des Stents nicht mehr suffizient. In zwei von drei Schweinen ist der Prototyp in den rechten Ventrikel migriert. Die Reimplantationsversuche bzw. die Repositionierung führten zur akuten Herzinsuffizienz bzw. Ruptur des rechten Ventrikels. In einem Fall war erstmals gelungen, eine vollständige *in vivo* Evaluation über 6 h zu gewährleisten. Der ventrikuläre Tubus von 19 mm Höhe verengte jedoch den RVOT.

Prototyp IV und V hatten einen verkürzten ventrikulären Tubus, aber die Stents migrierten mit letalem Ausgang in den Ventrikel. Eine weitere Evaluation konnte nicht erfolgen.

Prototyp VI hatte einen atrialen Diskus von 48 mm Durchmesser, einen ventrikulären Tubus von 30 mm Durchmesser und 13 mm Höhe. Der Winkel des atrio-ventrikulären Übergangs betrug 110°. Der SAP-Ring wurde entweder am atrioventrikulären Übergang, oder in der Mitte des ventrikulären Tubus befestigt. Es wurde Nitinol mit der Gitterstärke von 0,3 mm benutzt. Im Gegensatz zu den vorherigen Prototypen konnte die vollständige *in vivo* Evaluation von Prototyp VI in allen zehn Fällen durchgeführt werden. In neun Fällen hat ein Implantationsversuch genügt. Im Mittel waren 1,1 Implantationsversuche nötig ( $\sigma=0,32$ ).

In einem Fall waren zwei Versuche notwendig. Beim zweiten Versuch musste der SAP-Ring entfernt werden und der Trikuspidal-Klappenstent ohne diesen reimplantiert werden: Im ersten Implantationsversuch migrierte der Stent in den rechten Ventrikel. Der ventrikuläre Tubus befand sich noch im Applikationssystem, so konnten der Stent schonend aus dem Herzen herausgezogen werden. Er konnte aber nicht wieder in den Applikator gefaltet werden, weil das SAP bereits Wasser aufgenommen hatte und extendiert war.

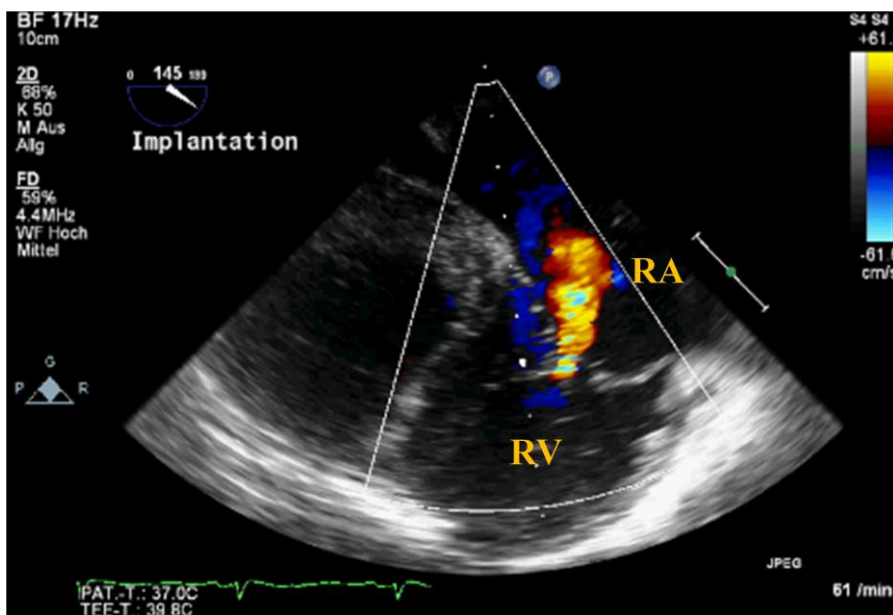
### **3.4 *In vivo* Evaluation anhand echokardiographischer Parameter**

Die Schallbedingungen waren nicht immer optimal. Bedingt durch die Anatomie des Schweins waren transgastrale Schallfenster nicht verfügbar. Die vorhandenen

transösophagealen Fenster stellten sich anders als beim Menschen dar. Entsprechend konnten keine TEE-Protokolle und Angaben für die Schallfenster aus der Humanmedizin übernommen werden. Für jedes Schwein waren der basale Vierkammerblick (bzw. modifizierte, basale Zweikammerblick) und der Kurzachsenschnitt mit Darstellung des RVOT zu finden und in ausreichend guter Qualität darzustellen. Dies war interindividuell sehr unterschiedlich. Besonders nach Eröffnung des Thorax gestaltete sich die Darstellung als nicht einfach.

### 3.4.1 Prä implantationem

Prä implantationem erfolgte zur Übersicht eine grobe qualitative und quantitative TEE-Beurteilung des Herzens. In Versuch 17 zeigten sich Vegetationen auf der Trikuspidal- und Mitralklappe als Zeichen einer Endokarditis. Das Schwein hatte Fieber. In Versuch 20 wurde mittels Farb-Doppler eine schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz festgestellt (Abbildung 27), sodass die Trikuspidal-Klappenstent-Implantation auch an einem Tier mit Vitium erfolgen konnte.



**Abbildung 27:** Mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz prä implantationem. Farbdoppler im basalen Vierkammerblick. RA: rechtes Atrium. RV: rechter Ventrikel

Der maximale Trikuspidalklappenannulus-Durchmesser in der Spätdiastole wurde im basalen Vierkammerblick bestimmt (Tabelle 4).

Versuch Nr.	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	17	19	20	21	22	23	24
max. TK-Ø (mm)	29	30	30	30	30	29	31	29	29	32	31	31	31	33	32	31	34	33	29	29

**Tabelle 4:** Trikuspidalklappen-Anulus-Durchmesser in der Spätdiastole

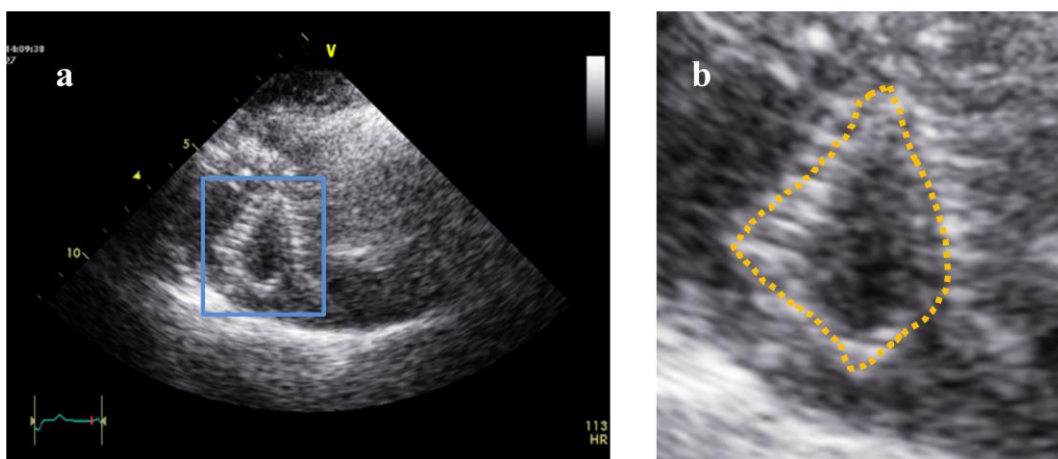
Der Mittelwert betrug  $\mu=30,7$  mm bei einer Standardabweichung  $\sigma=1,5$  mm.

### 3.4.2 Steuerung der Implantation

Alle 20 Implantationen sind TEE-gesteuert erfolgt. Die Applikatortspitze kam gut zur Darstellung, sodass der Katheter in die gewünschte Position geführt werden konnte. Der Nitinol-Stent wies ein starkes Reflexionsmuster auf. So konnte er detektiert und die Entfaltung des Stents nachvollzogen werden. Nach der Entfaltung aus dem Applikationstubus wurde die Position des Stents TEE-gesteuert mit den Fixationschordae optimiert. Die Darstellung der freien Wand des rechten Ventrikels und des Ansatzes der Cuspis posterior waren selten möglich. Die Position des Stents wurde an dieser Stelle meist indirekt über die Farbdoppler-Methode bestimmt: Das Vorhandensein oder Fehlen von paravalvulären Strömungen gab Aufschluss über die Position des Stents.

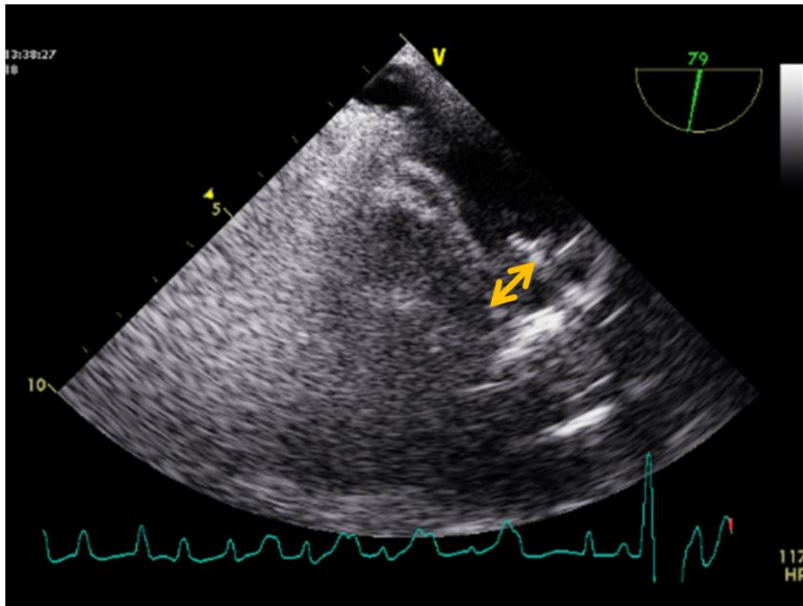
### 3.4.3 Lage und Morphologie der Prototypen

Prototyp I zeigte TEE-morphologisch eine unvollständige Entfaltung *post implantationem*: Der ventrikuläre Tubus wies eine unregelmäßige, eckige Form auf (Abbildung 28).



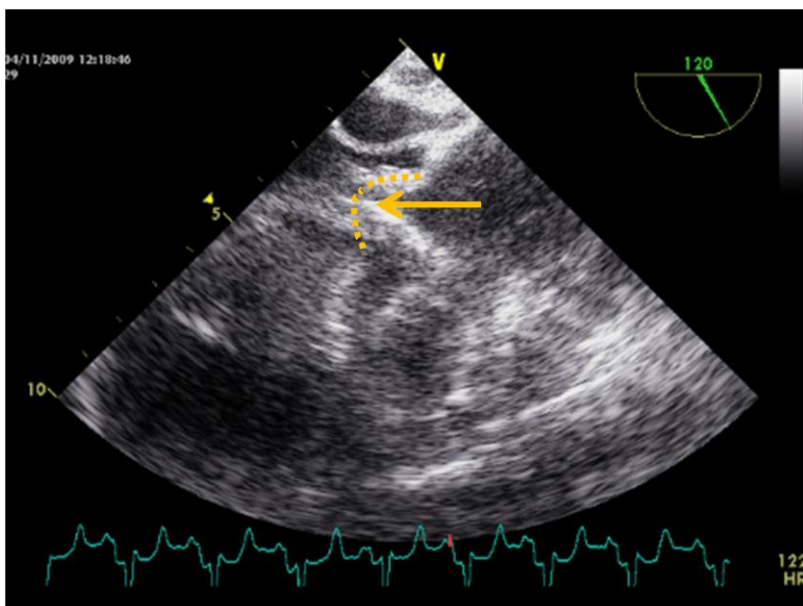
**Abbildung 28:** Prototyp I. Das Viereck markiert die unvollständige Entfaltung des ventrikulären Tubus im Kurzachsenschnitt des RV (a). Vergrößerte Darstellung des verformten Stents (b).

Außerdem drückte der 60° angewinkelte atriale Diskus den Stent weg von der Ventilebene, sodass keine orthotope Position zu erreichen war (Abbildung 29).



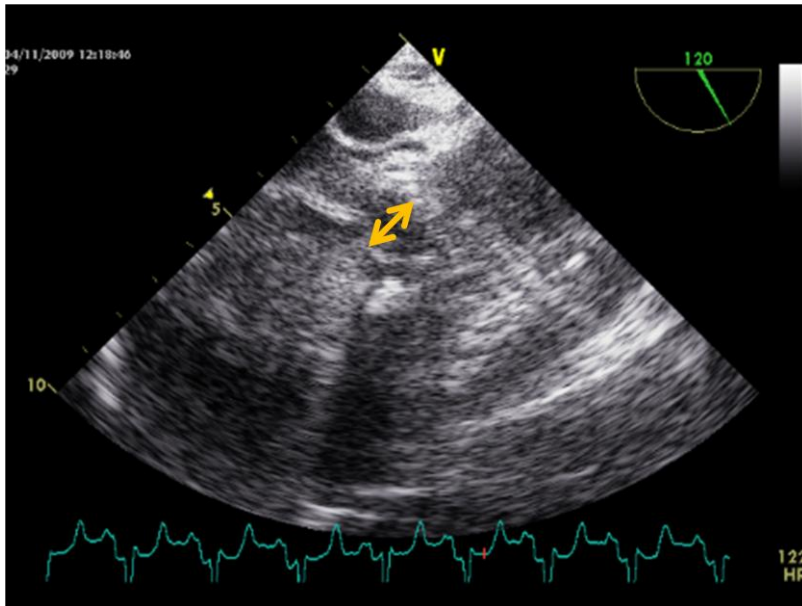
**Abbildung 29:** Prototyp I. Diskus drückt den Stent weg vom Anulus fibrosus (Doppelpfeil). Zweikammerblick.

Der atriale Diskus des Prototyps II penetrierte das Septum interatriale. TEE-Morphologisch zeigt sich eine Eindellung des Septums. Die Pfeilspitze zeigt auf den Rand des atrialen Diskus (Abbildung 30).



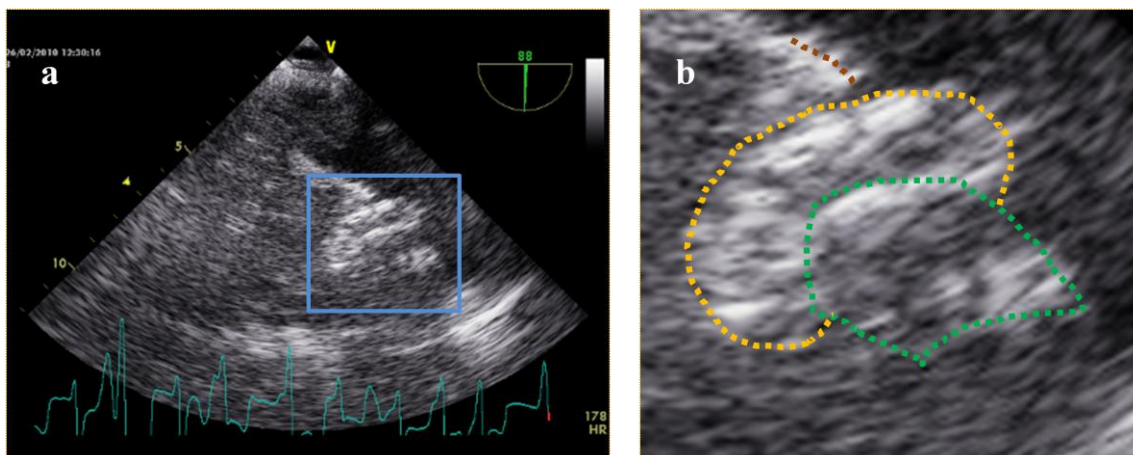
**Abbildung 30:** Prototyp II im basalen Vierkammerblick. Penetration des Septum interatriale. Gebogene Linie: Septum interatriale. Pfeil: Kante des atrialen Diskus.

Septal sieht man eine Lücke zwischen Stent und Anulus fibrosus dexter, die bei jeder Systole aufgeworfen wird (Abbildung 31).



**Abbildung 31:** Prototyp II im basalen Vierkammerblick. Keine optimale Adaptation an den Anulus fibrosus dexter. Doppelpfeil: Lücke zwischen atrialem Diskus und Anulus fibrosus dexter.

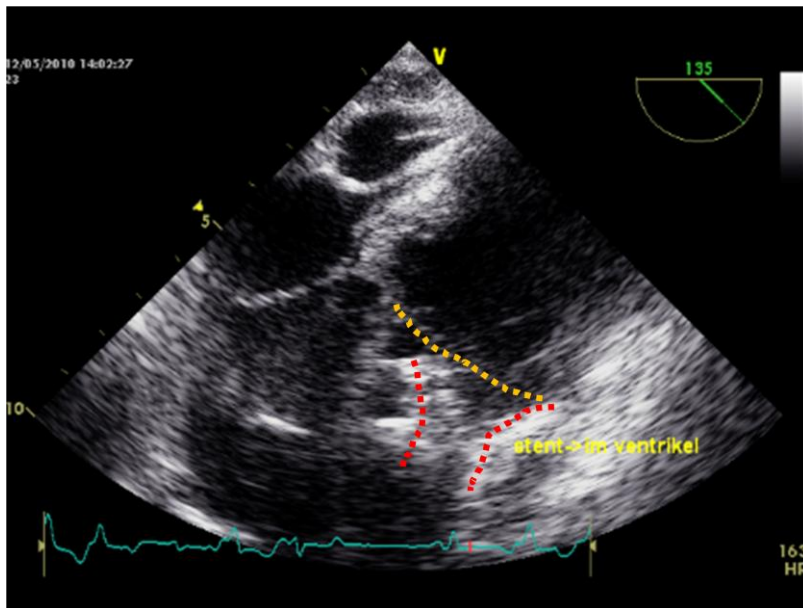
Die Prototypen III, IV, V wiesen eine insuffiziente atriale Verankerung auf, was zur Migration in den rechten Ventrikel führte. In Abbildung 32 ist ein zur Ventilebene um  $90^\circ$  nach septal gekippter Prototyp III zu sehen, der fast vollständig in den rechten Ventrikel migriert ist. Ein Teil des atrialen Diskus ragt noch in das rechte Atrium.



**Abbildung 32:** Kippung und Migration des Prototypen III in den rechten Ventrikel (a). Ausschnittsvergrößerung aus (a) mit Skizierung des Stents (b): Braun: Anulus fibrosus dexter; Gelb: atrialer Diskus; Grün: ventrikulärer Tubus

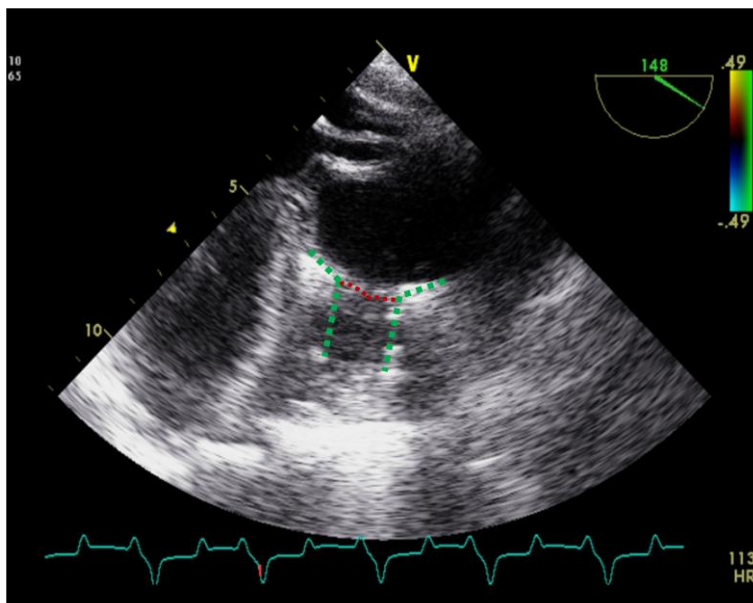
In Abbildung 33 ist Prototyp V zu sehen, der *in toto* in den rechten Ventrikel transloziert ist. Der Stent ist nicht gekippt. Die gelbe Linie umfährt die native Trikuspidalklappe, die sich über dem Prototypen schließt.





**Abbildung 33:** Migration von Prototyp V unter die native Trikuspidalklappe. Gelbe Linie: native Trikuspidalklappe. Rote Linie: Skizzierung des Stents.

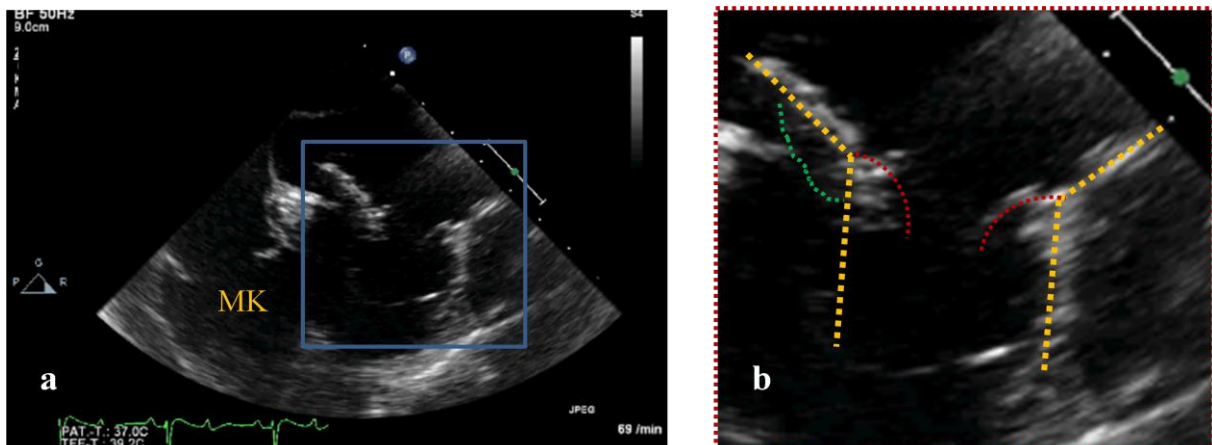
In einem Fall war eine orthotopie Positionierung des Prototypen III möglich. Der Stent wurde in die optimale Position appliziert und blieb in dieser für den Beobachtungszeitraum von 6 h. Abbildung 34 zeigt diese optimale Lage des Stents (grüne Linie): Der atriale Diskus liegt unmittelbar auf dem Trikuspidalklappenannulus. Der Tubus befindet sich im Ventrikel. Die native Trikuspidalklappe ist von dem Stent nach außen verdrängt worden. Die trikuspidale Ersatzklappe ist rot skizziert.



**Abbildung 34:** Prototyp III in optimaler, orthotoper Position. Grüne Linien: Stentkontur. Rote Linie: bioprothetische Klappe.

Prototyp VI wies in allen 10 Fällen eine orthotopie Position auf. Abbildung 35 zeigt den distendierten SAP-Ring der sich von atrial bis nach ventrikulär ausweitet und die Lücke

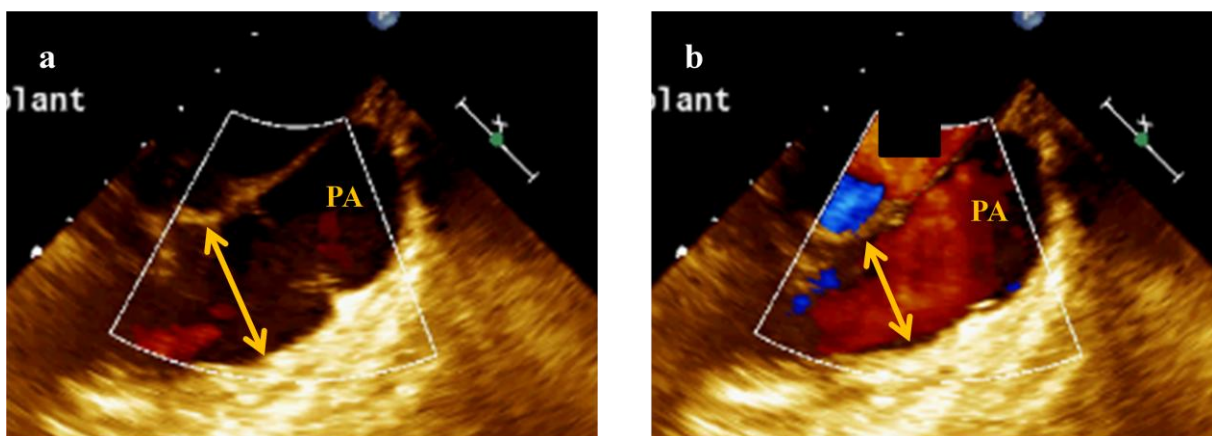
zwischen Stent und Trikuspidalklappenannulus füllt. Die bioprothetische Klappe des Trikuspidal-Klappenstents öffnet sich in der Frühdiastole simultan mit der Mitralklappe.



**Abbildung 35:** Prototyp VI im basalen Vierkammerblick im blauen Kasten (a). Ausschnittsvergrößerung (b). MK: offene Mitralklappe. Gelb: Stentkontur. Rot: offene bioprothetische Klappe. Grün: distendierter SAP-Ring.

### 3.4.4 Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt

Die Einstellung des Kurzachsenschnitts gestaltete sich *post implantationem* schwierig, sodass die Beurteilung des RVOT nur in Versuch 14 und 22 möglich war. In beiden Versuchen konnte TEE-morphologisch im B-Mode keine Verengung durch den implantierten Prototypen VI nachgewiesen werden. Im Farbdoppler zeigte sich ein regelrechter Fluss aus dem rechten Ventrikel in die A. pulmonalis (Abbildung 36).

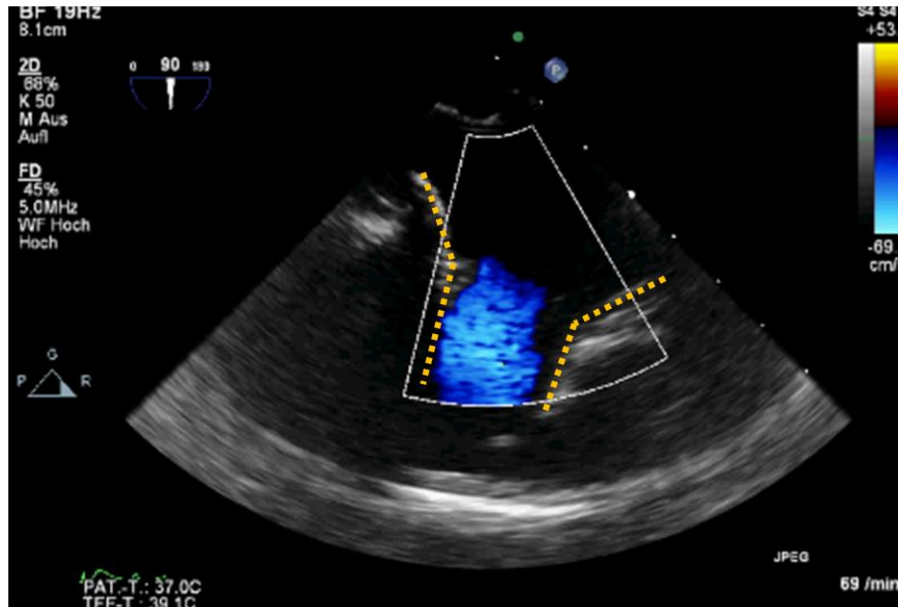


**Abbildung 36:** Fluss im RVOT post implantationem des Prototyps VI; Farbdoppler im Kurzachsenschnitt. Diastole (a). Systole (b). Doppelpfeil: RVOT. PA: Pulmonalarterie.

### 3.4.5 Farbdoppler-Evaluation

Die farbdoppler-echokardiographische Untersuchung auf Funktion der bioprothetischen Klappe, Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) und paravalvuläre Leckage (PVL) erfolgte nach 1 h, 3 h und 6 h. PVL ist als Vorhandensein eines Blutflusses an dem Trikuspidal-Klappenstent vorbei definiert.

Hierzu wurde im basalen Vierkammerblick jeweils eine Farbdoppler-Messkammer auf die implantierte bioprothetische Klappe sowie auf die Auflageflächen des atrialen Diskus projiziert. Alle Trikuspidal-Klappenstents zeigten farbdoppler-sonographisch einen regelrechten Fluss durch die bioprothetische Klappe in der Diastole (Abbildung 37).



**Abbildung 37:** Fluss durch implantierte bioprothetische Klappe in der Diastole. Farbdoppler. Gelbe Linie: Stentkontur.

Es wurde das Vorhandensein eines TI- bzw. PVL-Jets beurteilt. Falls ein Jet vorhanden war, wurden seine Gesamtfläche und die Vena contracta (VC) -Weite des Jets an der schmalsten Stelle der Basis - gemessen. Das Zusammenführen beider Parameter führt zur relativ sicheren farbdoppler-echokardiographischen Beurteilung eines Jets [29]. Tabelle 5 zeigt die Messwerte, anhand derer die Einteilung der Jets vorgenommen worden ist.

Schweregrad	Leicht (1)	Mittel (2)	Schwer (3)
Jet-Fläche (cm <sup>2</sup> )	< 5	5-10	> 10
VC Weite (cm)	< 0,7	< 0,7	> 0,7

**Tabelle 5:** Einteilung von TI und PVL [29]

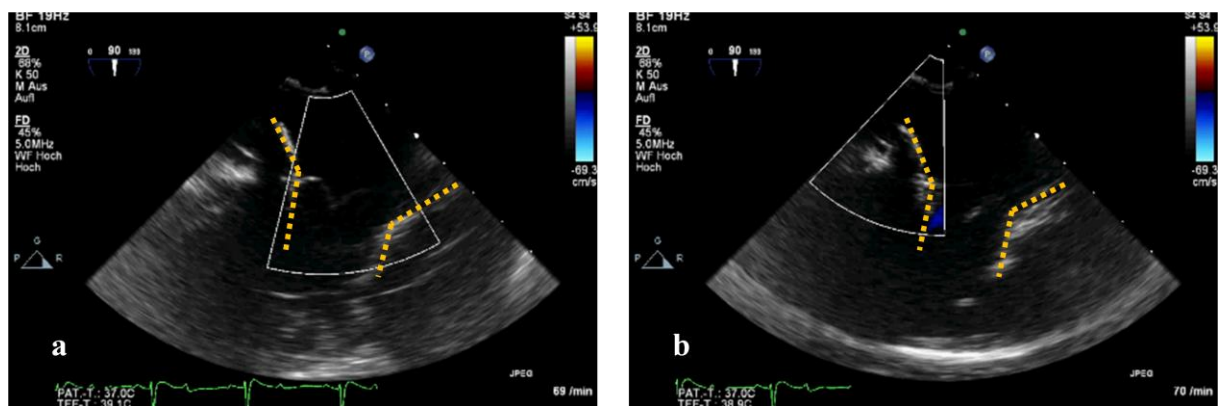
Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die TI und PVL der 6 h Versuche. Prototyp III aus Versuch Nr. 9 zeigte während der gesamten Beobachtungszeit unverändert eine leichte TI. Die PVL reduzierte sich von einem anfänglich mittleren auf einen leichten Grad.

Versuch Nr.	9	13	14	15	17	19*	20	21	22	23	24
<i>prä implantationem</i>											
TI	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
<i>1 h post implantationem</i>											
TI	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
PVL	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1

3 h post implantationem											
TI	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
PVL	1	1	1	1	1	2	0	1	1	1	1
6 h post implantationem											
TI	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1
PVL	1	1	1	1	1	3	0	1	0	1	0

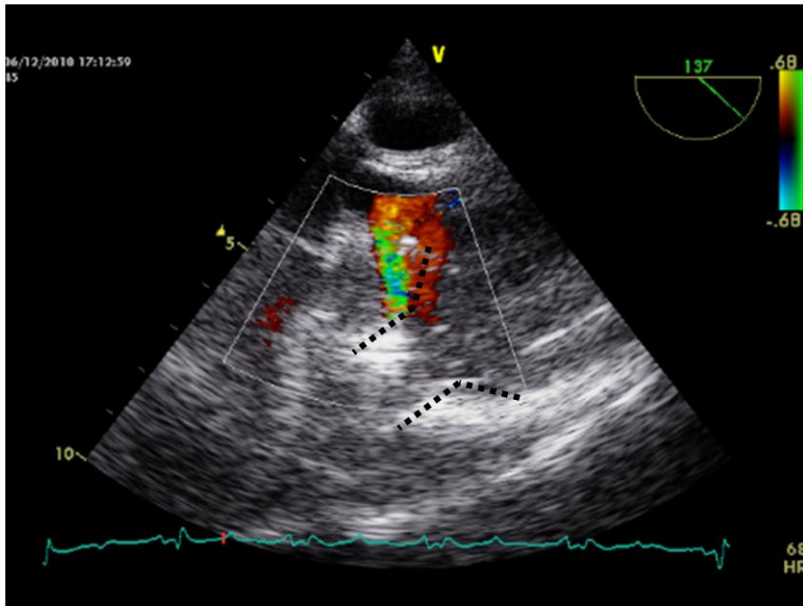
**Tabelle 6:** Übersicht von TI und PVL in den 6 h Versuchen. \*: ohne SAP-Ring. 0: kein Jet. 1: leicht. 2: mittel. 3: schwer.

Die bioprothetischen Klappen des Prototyps VI wiesen in allen Schweinen nach 1 h eine leichte TI auf. In zwei Fällen war aber nach 6 h keine TI mehr nachweisbar (Abbildung 38 a), u. a. in Versuch Nr. 20, in dem eine mittlere TI *prä implantationem* diagnostiziert wurde. PVL war in neun Fällen nach 1 h leichtgradig. Von diesen neun zeigten drei Fälle nach 6 h keine PVL mehr (Abbildung 38 b).



**Abbildung 38:** Beurteilung von TI (a) und PVL (b). In diesem Fall (Nr. 20) zeigen sich keine TI und keine PVL. Farbdoppler in der Systole. Gelbe Linie: Stentkontur.

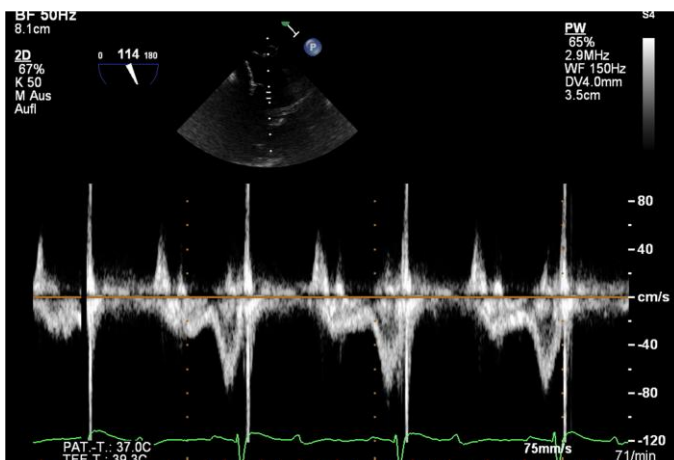
In Versuch Nr. 19, wo ein Stent ohne SAP-Ring implantiert wurde, zeigte sich nach 1 h bzw. 3 h eine mittlere und nach 6 h eine schwere PVL (Abbildung 39).



**Abbildung 39:** Schwere PVL in Versuch Nr. 19 (Stent wurde ohne SAP-Ring implantiert.). Schwarze Linie: Stentkontur.

### 3.4.6 Diastolische Rechtsherzfunktion

Um PW-Doppler-Messungen über der Trikuspidalklappe aussagekräftig durchzuführen, sind B-Mode-Darstellungen notwendig, die sicherstellen, dass die Ausrichtung des Schallkopfs möglichst parallel zu der des Blutflusses ist [46].



**Abbildung 40:** PW-Doppler durch die implantierte bioprothetische Klappe. Das Geschwindigkeitsprofil des Flusses durch die bioprothetische Klappe wird über die Zeit registriert.

In der Studie war die Einstellung dieser B-Mode-Darstellungen über der Trikuspidalklappe in sieben Fällen (alle mit Prototyp VI) z. T. möglich (Abbildung 40, Tabelle 7). In den übrigen Fällen war der Winkel zwischen Ausrichtung des Schallkopfs und des Blutflusses zu groß, sodass keine Messungen zulässig waren. Der Mittelwert der E/A-Ratios *post implantationem* betrug 1,5 ( $\sigma=0,6$ ).

Versuch Nr.	9	13	14	15	17	19*	20	21	22	23	24
prä implantationem											
E/A	1,7	-	-	-	-	1,2	1,4	1,6	1,5	1	1,2
1 h post implantationem											
E/A	-	-	1	-	2,2	1,1	2	-	0,7	1,6	-
3 h post implantationem											
E/A	-	-	1	-	1,9	-	1,9	-	0,7	1,3	-
6 h post implantationem											
E/A	-	-	-	-	2,2	1,5	1,8	-	0,8	1,4	1,6

**Tabelle 7:** E/A-Ratio in den 6 h-Versuchen. (-): Messung nicht möglich. \*: ohne SAP-Ring.

Der mittlere Druckgradient über der bioprothetischen Klappe hatte einen Mittelwert von 0,9 mmHg ( $\sigma=1$  mmHg), laut Flachskamp [10] physiologisch.

### 3.4.7 Evaluation weiterer echokardiographischer Parameter

Alle 6-h-Schweine zeigten *post implantationem* keine links- oder rechtsventrikulären Wandbewegungsstörungen. Die linksventrikuläre Funktion wurde nicht beeinträchtigt. Die planimetrisch gemessene Ejektionsfraktion des linken Ventrikels zeigte unverändert regelrechte Werte *post implantationem*. Die Funktion der Aorten-, Pulmonal- und Mitralklappe waren durch die Trikuspidal-Klappenstents nicht beeinträchtigt.

### 3.5 Hämodynamik und *post mortem* Evaluation

Die Aspekte der Studie in Kapitel 3.5 sind Gegenstand der unveröffentlichten Dissertation des Herrn cand. med. Jan-Paul Gundlach. Im Folgenden wird eine Zusammenfassung der freundlicherweise zur Verfügung gestellten Daten dargelegt.

#### 3.5.1 Hämodynamik

Das Monitoring der Herzfrequenz, des mittleren arteriellen Blutdrucks (invasiv) und des Zentralvenösen Blutdrucks erfolgten kontinuierlich während der gesamten Versuchsdauer. In den 6 h-Versuchen wurden die Messwerte *prä implantationem* sowie 1 h, 3 h und 6 h *post implantationem* evaluiert. Gegenüber den Ausgangswerten änderten sich diese nur geringfügig. Der Mittelwert der Herzfrequenz hat sich signifikant erhöht (von 67 auf 102 Schläge/min). Der arterielle und der zentralvenöse Blutdruck haben sich nicht signifikant verändert. Die mittels Swan-Ganz-Katheter ermittelten Drücke im rechten Atrium und Ventrikel, der Pulmonalarterie und der Pulmonalarterienverschlussdruck haben sich ebenfalls nicht signifikant gegenüber den Ausgangswerten verändert.

### 3.5.2 *Post mortem* Evaluation

*Post mortem* wurden das Herz und die herznahen Gefäße *en bloc* explantiert. Die makroskopische Untersuchung des Herzens und des implantierten Prototyps schlossen sich an. Prototyp I, II und III wiesen *post implantationem* eine Verengung des RVOT auf. Der freie Rand des ventrikulären Tubus des Prototyps III, der nicht mit PTFE umhüllt war, verursachte Endothelläsionen. Die Evaluation der Prototypen IV und V erbrachte keine weiteren Erkenntnisse als die in Kapitel 3.3 beschriebenen.

Prototyp VI zeigte in allen zehn Versuchen keine RVOT-Obstruktion. In sechs Fällen nahm der Stent eine ovale Form an. In einem anderen Versuch, wo keine Deformierung sichtbar war, kam es zum Bruch einer Strebe des Nitinolstent-Grundgerüsts, ohne dass die Stabilität gefährdet war. Die SAP-Ringe zeigten in allen Versuchen eine deutliche und unregelmäßige Extension.

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit entstand am Lehrstuhl für Experimentelle Herzchirurgie und Klappenersatz, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, im Rahmen der tierexperimentellen Studie „Transventrikuläre Trikuspidal-Klappenstent-Implantation“ unter der Leitung von Prof. Dr. med. Georg Lutter und Dr. med. Kenji Iino. Ziel des Forschungsprojekts ist die Entwicklung einer minimal-invasiven Behandlung von Hochrisikopatienten mit Trikuspidalklappenvitium. In dieser Dissertation wird die Entwicklung eines geeigneten Nitinolstent-Prototypen vor allem anhand von TEE-Parametern am porcinen Modell *in vivo* evaluiert. Die Ergebnisse der von Oktober 2009 bis Dezember 2011 erhobenen Daten werden in diesem Kapitel diskutiert. Weitere Erkenntnisse ergeben sich aus der *in vivo* Evaluation der hämodynamischen Parameter und der *post mortem* Evaluation in der unveröffentlichten Arbeit des Herrn cand. med. Jan-Paul Gundlach.

Der Goldstandard in der Behandlung von fortgeschrittenen Herzklappenvitien ist derzeit die Trikuspidalklappenrekonstruktion. Dieser Eingriff, bei dem die Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz kommt, ist mit einem nicht unerheblichen Komplikationsrisiko verbunden. Patienten mit einem Hochrisikoprofil sind oft inoperabel [6].

Um auch diese Patienten einer Behandlung zu unterziehen, fand besonders in der letzten Dekade eine rasante Entwicklung in der minimal-invasiven Herzchirurgie und interventionellen Kardiologie statt. Die TAVI ist mittlerweile eine etablierte Behandlungsoption für diese Patientenpopulation [34]. Minimal-invasive Verfahren für die Behandlung der Mitralklappe sind ebenfalls in die Klinik eingezogen, z. B. Clipping [6], oder befinden sich in der fortgeschrittenen präklinischen Phase, z. B. Mitral-Klappenstent-Implantation [36, 37] oder Pulmonal-Klappenstent-Implantation [35].

Trikuspidalklappenvitien sind selten. Meist handelt es sich um eine TI, die sekundär auf Grund von einer Mitralklappenstenose entstanden ist. Falls eine Indikation besteht, wird die Trikuspidalklappe in einer gemeinsamen Operation mit dem linksseitigen Vitium behandelt. Oft besteht aber keine Indikation zur Mitbehandlung der TI, da man davon ausgeht, dass sich eine leichte bis mittlere TI nach Reparatur der Mitralklappenstenose zurückbildet. Bisweilen bleibt aber die TI auch nach Korrektur der ursächlichen Vitien bestehen und verschlechtert sich sogar. Eine Operation der Trikuspidalklappe nach bereits erfolgtem, konventionellem Klappenersatz geht mit einem hohen Komplikationsrisiko und entsprechender Letalität einher [3, 6, 9]. Diese Patienten und Patienten mit Hochrisikoprofil anderer Genese würden von



einem schonenden, minimal-invasivem Behandlungsverfahren der Trikuspidalklappe profitieren.

Transkatheter-Verfahren zur Behandlung der Trikuspidalklappe sind bisher nur selten erforscht. Boudjemline et al. [31] und Lauten et al. [32, 33] haben bereits die Machbarkeit einer perkutanen Trikuspidal-Klappenstent-Implantation gezeigt.

In dieser Studie ist es gelungen ein weiteres, minimal-invasives Transkatheter-Verfahren zu entwickeln und die Machbarkeit einer transventrikulären, orthotopen Trikuspidal-Klappenstent-Implantation ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zu zeigen. Rapid pacing – Steigerung der Herzfrequenz auf  $\geq 180$  Schläge/min - war nicht notwendig. Erstmals wurde ein klappen tragender Stent mit superabsorbierendem Polymer kombiniert.

#### **4.1 Versuchstiere**

Die Trikuspidal-Klappenstent-Prototypen wurden im Akutversuch im Schwein evaluiert. Das humane und porcine Herz sind in ihrer Anatomie und Funktion im hohen Maße ähnlich. Daher bietet sich das porcine Modell für die Evaluierung von neuen Therapieverfahren bezüglich des Herzens an. Die nahezu ubiquitäre Verfügbarkeit der Schweine und die unkomplizierten Haltungsbedingungen machen es zu einem geeigneten Versuchstier [48, 49]. Speziell als Modell für den Herzklappenersatz hat sich das Schwein etabliert [50, 51]. Boudjemline et al. [31] wählten ebenfalls das porcine Modell.

Lauten et al. [32] entschieden sich dagegen für das ovine Modell. Schafe sind ebenfalls als Modell für die kardiovaskuläre Forschung gut geeignet. Die Herzanatomie und das Wachstumsverhalten sind denen des Menschen sehr ähnlich. Allerdings neigen Ersatzklappen im ovinen Modell rasch zu kalzifizieren und zu fibrosieren. Dieser Umstand kann einerseits dazu genutzt werden, degenerative Veränderungen, die beim Menschen erst nach Jahren auftraten, in kurzer Zeit zu simulieren; andererseits kann eine überschießende Degeneration zu fehlerhaften Rückschlüssen führen [48, 52, 53].

#### **4.2 Trikuspidal-Klappenstent**

##### **4.2.1 Nitinol-Grundgerüst**

Als Grundgerüst für alle Prototypen ist Nitinol verwendet worden. Diese Nickel-Titan-Legierung hat sich im Bereich der katheter-gestützten Interventionen bewährt. Durch das Formgedächtnis, die Superelastizität, die Biokompatibilität und die Korrosionsresistenz ist Nitinol als Stent-Material von großer Bedeutung in der Medizin [41].

Boudjemline et al. [31] und Lauten et al. [32, 33] haben gezeigt, dass Nitinol zur Transkatheter-Trikuspidalklappen-Implantation eingesetzt werden kann. Boudjemline et al. [31] wählten einen Nitinolstent, der in orthotoper Position aus dem Katheter entlassen wurde und seine komplexe 3D-Struktur wiedererlangte. Lauten et al. [32, 33] implantierten Nitinolstents heterotop in die Vv. cavae. Die Stents hatten eine einfachere, nahezu zylindrische Struktur.

Da eine Ballondilatation nicht notwendig ist, wird das Risiko von Gewebsverletzungen durch Aufwendung von Druck vermieden. Ferner könnte der Ballon die bioprothetische Klappe im Stent beschädigen. Bei einem selbstexpandierenden Stent ist dieses Risiko nicht gegeben, sodass auch empfindliches Klappenmaterial verwendet werden kann [41].

Die Superelastizität und die Radialkraft des Stents gewährleisteten eine schonende, radiäre Anpassung an den Anulus fibrosus dexter bei gleichzeitiger Resistenz gegenüber den Kontraktionsbewegungen des Herzens.

In einem Fall kam es zum Bruch in einer Strebe des Nitinol-Grundgerüsts. Zwar war dieser Bruch nicht relevant für die Stabilität oder Funktion des Stents, dennoch muss analysiert werden, was zu diesem Bruch geführt hat. Da es nur in einem Fall dazu kam, ist es am wahrscheinlichsten, dass es sich um eine versuchsspezifische Komplikation handelte. Als Grund dafür käme ein Materialfehler in Frage, der beim Crimpen bzw. Laden des Stents in den Applikator zur Fraktur führte. Wenn auch unwahrscheinlich, kann nicht ausgeschlossen werden, dass grundsätzlich die Nitinol-Stärke von 0,3 mm zu dünn gewählt worden ist. Mittels TEE war die Beurteilung von Stentbrüchen wegen der ausgeprägten Reflexion des Schalls nicht möglich.

#### **4.2.2 Fixationssystem**

Im Gegensatz zu Boudjemline et al. [31] wurde auf einen ventrikulären Diskus und eine übermäßige Überdimensionierung des ventrikulären Tubus verzichtet, um Myokardläsionen und atrioventrikuläre Überleitungsstörungen zu vermeiden. Anstatt dessen wurde ein ventrikuläres Fixationssystem in Anlehnung an die natürlich im Ventrikel vorkommenden Chordae tendineae etabliert [1, 2, 4]. Dieses hat in Kombination mit der atrialen Verankerung eine suffiziente axiale Lagestabilität des Trikuspidal-Klappenstents garantiert. TEE-Morphologisch zeigte der Prototyp VI, bei dem der atriale Diskus eine gute Verankerung bei gleichzeitiger Schonung des Myokards sicherstellte, in allen Fällen keine Migration. Auch die *post mortem* Analyse bestätigte die Positionsbeständigkeit.

### 4.2.3 Superabsorbierendes Polymer

Boudjemline et al. [31] stießen bei ihrem Ansatz, eine orthotope Trikuspidal-Klappenstent-Implantation durchzuführen, auf das Problem der paravalvulären Leckage (PVL). An dem Stent vorbei kam es zu einem unerwünschten Fluss durch den Anulus fibrosus dexter.

Dieser Komplikation wurde in dieser Studie mit dem Einsatz von superabsorbierendem Polymer (SAP) entgegengewirkt. SAP wurde als Pulver in einen Ring aus mikroperforiertem Synthetikgewebe gefüllt. Dieser Ring wurde am atrioventrikulären Übergang des Stents angebracht. Wie schon in den *in vitro* Versuchen zeigte das SAP eine gute Distension. Es nahm Wasser aus dem Blutstrom auf, sodass aus dem Pulver ein Hydrogel entstand. Der Ring dehnte sich auf ein Vielfaches seines Ausgangsvolumens aus. Durch seine Formbarkeit und Distensionskraft dichtete der SAP-Ring den unregelmäßig geformten Trikuspidalklappenannulus gut ab. Es sind keine bis leichte paravalvuläre Leckagen farbdoppler-echokardiographisch aufgetreten.

In einem Fall musste der Stent ohne SAP-Ring implantiert werden. Durch dessen Fehlen zeigte der Stent im Gegensatz zu den baugleichen Stents mit SAP-Ring eine schwere PVL. Ohne SAP war eine Abdichtung des Anulus fibrosus dexter nicht möglich.

Komplikationen, wie eine Lungenarterienembolie oder Toxizität des SAP, sind in der Akutstudie nicht aufgetreten.

### 4.2.4 Bioprothetische Klappe

Als Klappenmaterial wurden kommerziell erhältliche Klappen aus bovinem Perikard bzw. porcine Aortenklappen verwendet. Beide Bioprothesen werden erfolgreich zum konventionellen Klappenersatz genutzt. Die hämodynamischen und biologischen Eigenschaften unterscheiden sich kaum, sodass beide als nahezu gleichwertig anzusehen sind [54, 55].

Sie waren gut geeignet, um in die Prototypen eingenäht zu werden. Das Crimpen in das Applikationssystem gestaltete sich als unkompliziert. Die bioprothetischen Klappen kamen zu jeweils gleichen Teilen in Prototyp VI zum Einsatz.

Ein Unterschied in der Funktion war in der Akutstudie nicht auszumachen. Es trat farbdoppler-echokardiographisch keine bzw. eine nur leichte Trikuspidalklappeninsuffizienz auf. Eine Stenosierung war nicht vorgekommen: Sowohl die echokardiographischen Daten, als auch die hämodynamischen Parameter zeigten eine uneingeschränkte Öffnung der implantierten Klappe.

### 4.3 TEE-gesteuerte Implantation

Für die Implantation ist ein transventrikulärer Zugang gewählt worden. Nach einer unteren Ministernotomie erfolgte die kardiochirurgische Präparation. Anschließend wurden Tabaksbeutelnähte angelegt und über eine Stichinzision der Applikator in den RV eingeführt. Ein analoges Vorgehen wird bereits bei der TAVI mit transapikalem Zugang gewählt [34].

Im Schwesterprojekt „Transapikale Mitral-Klappenstent-Implantation“ [36, 37] wurde gezeigt, dass die Steuerung einer Implantation mittels TEE im linken Herzen des Schweins möglich ist.

Im Rahmen dieser Studie konnte demonstriert werden, dass auch die Trikuspidal-Klappenstent-Implantation TEE-gesteuert durchführbar ist. Der Applikationskatheter von 36 French Außendurchmesser war im porcinen Modell gut einsetzbar. Die Applikation konnte in ihren Einzelschritten gut nachvollzogen und geführt werden. Zur Visualisierung wurde der basale Vierkammerblick im B-Mode verwendet. Die Applikationstabus zeigte ein deutliches Reflexionsmuster. Der Stent konnte einfach detektiert werden. Die optimale Lage konnte sicher TEE-gesteuert durch Modifizierung des Zugs der Fixationschordae erreicht werden.

### 4.4 *In vivo* Evaluation anhand echokardiographischer Parameter

Die TEE erlaubt beim Menschen eine morphologische und funktionelle Beurteilung des Herzens mit hohem Auflösungsvermögen bei in der Regel sehr guten Schallbedingungen. Die unmittelbare Nähe des Ösophagus zum Herzen macht es möglich, den Patienten mit hohen Schallfrequenzen zu untersuchen. Eingeschränkte Schallfenster durch Überlagerung von Rippen, erschwerte Schallbedingungen auf Grund von adipöser Konstitution oder mangelnder Lagerungsfähigkeit des Patienten sind Hindernisse in der transthorakalen Echokardiographie [10, 46].

Wird der Thorax eröffnet, ist die Impedanz zwischen der Gewebe- und eingedrungenen Luftschicht zu groß, sodass transthorakal keine Echokardiographie mehr möglich ist. Der Schall wird an dieser Grenzschicht reflektiert. Daher wird bei konventionellen Herzklappenoperationen eine TEE-Evaluation durchgeführt. Sowohl das Vitium, als auch das Ergebnis der kardiochirurgischen Intervention - Rekonstruktion oder Ersatz - werden beurteilt [6, 9, 10].

In der vorliegenden Arbeit ist eine Evaluation der implantierten Trikuspidal-Klappenstents anhand von TEE-Parametern erfolgt. Die Schallbedingungen waren, wider Erwarten, im porcinen Modell besonders nach Sternotomie suboptimal: Im Gegensatz zur TEE-Untersuchung des Menschen ließen sich Standardfenster, wie der basale Vierkammerblick,

nicht vollständig darstellen. Die laterale Wand des rechten Ventrikels konnte nur selten dargestellt werden. Der Kurzachsenschnitt des rechten Herzens mit und ohne Darstellung des RVOT war ebenfalls nicht immer möglich. Die doppler-sonographischen Messungen waren wegen der Verdrehung der Herzachse zum Teil nicht zulässig, weil der Schallkopf keinen entsprechenden Winkel zur Richtung des Blutflusses hatte. Die farbdoppler-sonographische Evaluation war uneingeschränkt möglich. Ebenso konnte präoperativ die Ausmessung des Anulus fibrosus dexter erfolgen.

Boudjemline et al. [31] haben über eine zusätzliche linksseitige Thorakotomie eine epikardiale Echokardiographie durchgeführt. Diese Thorakotomie stellt ein weiteres invasives Vorgehen dar, das mit Komplikationen einhergehen kann. Obwohl ein nicht unerhebliches Komplikationspotential in Kauf genommen wurde, lieferte die epikardiale Echokardiographie weniger Informationen als die TEE in dieser Studie.

Der Stent konnte in der vorliegenden Arbeit TEE-morphologisch ausreichend beurteilt werden. Die Stent-Migration stellt eine zentrale Komplikation der Trikuspidal-Klappenstent-Implantation im Besonderen und jedweder Stent-Implantation im Allgemeinen. Sowohl Boudjemline et al. [31], als auch Lauten et al. [32] berichteten über diese Komplikation bei ihren Ansätzen.

Die Prototypen III-V hatten in unserer Studie keine ausreichende Fixation. Die Stents migrierten mit letalen Folgen in den Ventrikel. Die Migration konnte mittels TEE nachvollzogen werden. Ebenso konnte aber auch die Lagestabilität des Prototyps VI bewiesen werden. Dieser konnte in die gewünschte, orthotope Position gebracht werden und verweilte dort unverändert während des gesamten Beobachtungszeitraums von 6 h. Penetrationen des Septums interatriale, wie bei Prototyp II, oder eine unvollständige Entfaltung, wie bei Prototyp I, konnten mittels TEE ausgeschlossen werden.

Die bioprothetische Klappe kam gut zur Darstellung. Die Klappenöffnung und -schließung konnten nachvollzogen werden. Zusätzliche Bestätigung für die gute Klappenfunktion lieferte die Farbdoppler-Evaluation. Ebenso konnte eine befriedigende Abdichtung des Anulus fibrosus dexter durch SAP mit der TEE bewiesen werden (Kapitel 4.2.3).

Eine Obstruktion des RVOT durch Prototyp VI konnte nicht nachgewiesen werden. Allerdings konnte der für die Beurteilung des RVOT notwendige Kurzachsenschnitt nur in 20% der Fälle dargestellt werden. In dieser Studie war es ausreichend *post mortem* die Beziehung zwischen Lage des ventrikulären Tubus und RVOT makroskopisch zu untersuchen. Die *post mortem* Analyse deckte sich mit der TEE-Analyse.

Der mit PW-Doppler ermittelte Druckgradient über der bioprothetischen Klappe zeigte physiologische Werte. Die diastolische Funktion des rechten Ventrikels war gut. Im Mittel bestand ein E/A-Ratio von 1,5. Ein E/A-Ratio von 0,8-2,1 ist beim Menschen als physiologisch zu sehen [46].

#### **4.5 Hämodynamische Parameter und *post mortem* Evaluation**

Die Messungen mittels Swan-Ganz-Katheter gestalten sich unproblematisch. Anhand der Druckprofile konnte die Steuerung des Katheters erfolgen. Der Ballon passierte die bioprothetische Klappe und konnte bis in die A. pulmonalis vorgeschoben werden.

Außer einer signifikanten Erhöhung der Herzfrequenz *post implantationem* zeigten die hämodynamischen Parameter physiologische Werte. Die Drücke in Vena cava, Atrium dexter, Ventriculus dexter, A. pulmonalis und der PCWP haben sich nicht signifikant verändert.

Zur *post mortem* Evaluation wurden das Herz und die herznahen Gefäße *en bloc* reseziert. Die Lage und Morphologie des Stents konnten gut beurteilt werden. Prototyp VI zeigte eine gute Lage ohne Verengung des RVOT. Verletzungen des Myokards durch den Stent wurden nicht beobachtet. Hier wurde ein Stentbruch nachgewiesen.

#### **4.6 Einschränkungen der Studie**

Trotz der guten Ergebnisse der Studie sind Einschränkungen zu nennen. Der Prototyp VI, die letzte Entwicklungsstufe des Trikuspidal-Klappenstents in dieser Studie, konnte in zehn Schweinen evaluiert werden. Es handelt sich um eine relativ geringe Anzahl an Versuchstieren.

Da es sich um eine Akutstudie handelt, können keine Aussagen über Langzeitergebnisse, z. B. bezüglich der Haltbarkeit, Funktionsfähigkeit und des thrombogenen Potentials des Stents getroffen werden.

Die Implantation erfolgte fast nur in gesunden Schweinen mit relativ kleinem Durchmesser des Trikuspidalklappenannulus. In einem Fall konnte eine mittlere TI mit dem Stent in der Akutstudie therapiert werden, der Annulus war aber nicht vergrößert. Patienten mit TI weisen meist einen deutlich vergrößerten Annulus auf, sodass eine individuelle Anpassung des Stents notwendig wird.

SAP wurde erstmals als Bestandteil eines Klappenstents eingesetzt. Dessen Toxizität und Eigenschaften über einen längeren Zeitraum sind nicht bekannt.

#### 4.7 Ausblick

In dieser Studie konnte ein Trikuspidal-Klappenstent für die minimalinvasive, transventrikuläre Implantation in orthotoper Position erfolgreich entwickelt werden.

Das Applikationssystem mit einem Außendurchmesser von 36 French war für den transventrikulären Zugang geeignet, aber für den Einsatz am Menschen ist ein kleineres System erforderlich. Außerdem ist ein perkutaner Zugang mit den derzeitigen Abmessungen des Stents nach dem Crimpen nicht durchführbar. Hierzu muss der Stent filigraner gestaltet werden. Das PTFE und das mikroperforierte Synthetikgewebe des SAP-Rings könnten durch dünnere Materialien mit gleichen Eigenschaften ersetzt werden. Weiterhin kommen andere bioprothetische Klappen in Frage. Boudjemline et al. haben bovine Jugularvenenklappen benutzt [31].

Ein weiterer Bereich, der in der Weiterentwicklung des Stents eine Rolle spielen kann, ist Tissue Engineering. Hierbei wird vitales, autologes Gewebe geschaffen, um erkranktes oder beschädigtes Gewebe zu ersetzen. Die Herstellung von Tissue-Engineering-Herzklappen ist Gegenstand intensiver Forschung [56, 57].

Mittels TEE konnte die Implantation sicher gesteuert werden. Zur vollständigen Evaluation des Stent *post implantationem* waren aber komplementäre Informationen aus der hämodynamischen Evaluation und der *post mortem* Evaluation notwendig. Die Beurteilung des RVOT konnte nur *post mortem* zuverlässig erfolgen. In Langzeitstudien sollten weitere bildgebende Verfahren, wie Kardio-CT, in die Evaluation einbezogen werden. Mit dem Kardio-CT wäre eine überlappungsfreie Darstellung des Herzens und des Stents in allen Raumebenen sowie die Beurteilung von Stentbrüchen möglich [28].

Teilweise kam es zur ovalen Deformierung des Stents. Die Entwicklung eines in der Form dem Trikuspidalklappenannulus angepassten Nitinol-Grundgerüsts, eher elliptisch als rund, wäre eine Möglichkeit, die Langlebigkeit und Funktion des Stents zu sichern.

Die Stentstabilität, die Funktion der bioprothetischen Klappe und die Thrombogenität sollten in Langzeitstudien evaluiert werden.

Zwar müssen die Eigenschaften und das langfristige Komplikationspotential von SAP noch erforscht werden, aber es konnte gezeigt werden, dass SAP neue Ansatzpunkte für die Herstellung von Herzklappenstents liefert. In dieser Studie wurde bewiesen, dass es für die paravalvuläre Abdichtung des Trikuspidalklappenannulus genutzt werden kann. Ein längerer Beobachtungszeitraum als 6 h könnte weiter Aufschluss darüber geben, ob die maximale Formanpassung des SAP-Rings erreicht worden war. Es ist nicht auszuschließen, dass das

Maximum der Distension außerhalb des in der Studie gewählten Beobachtungszeitraums liegt.

Die viel versprechenden Ansätze dieser Studie müssen in weiteren experimentellen Arbeiten kritisch hinterfragt werden, um einen klinischen Einsatz in der Zukunft zu ermöglichen.



## 5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist es, einen neuartigen selbstexpandierenden Trikuspidal-Klappenstent zu entwickeln und diesen anhand transösophageal-echokardiographischer Parameter *in vivo* zu evaluieren. Erstmals wurde ein Nitinolstent mit einem superabsorbierenden Polymer kombiniert. Hierzu sind sechs verschiedene Trikuspidal-Klappenstent-Prototypen entwickelt worden.

Es wurde eine *in vivo* Akutstudie (6 h) in 24 Schweinen der Deutschen Landrasse gemäß dem Tierschutzgesetz des Landes Schleswig-Holstein und den Richtlinien für Tierschutz der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel durchgeführt. Nach Intubation und Anästhesie erfolgten eine untere Sternotomie und eine kardiochirurgische Präparation.

Der Trikuspidal-Klappenstent wurde mittels eines Crimpers in ein 36-French-Applikationssystem gefaltet. Über eine Stichinzision wurde dieses in den rechten Ventrikel eingeführt. Der Stent wurde unter transösophageal-echokardiographischer Kontrolle in die orthotope Position gebracht und anschließend fixiert. Es wurden insgesamt 20 Stents implantiert: Prototypen I-V in zehn Schweinen und Prototyp VI in weiteren zehn Schweinen. In vier Fällen konnte aufgrund von letalem Kammerflimmern *prä implantationem* keine Intervention erfolgen.

*Prä implantationem* sowie 1 h, 3 h und 6 h *post implantationem* erfolgte die Evaluation der Prototypen anhand echokardiographischer und hämodynamischer Parameter. *Post mortem* erfolgte die makroskopische Evaluation.

Prototyp VI zeigte während der 6 Stunden *post implantationem* echokardiographisch eine gute Lage, Morphologie und Funktion. Es kam zu keiner Affektion des Myokards oder des rechtsventrikulären Ausflusstraktes.

Die hämodynamische Analyse hat keine veränderten Drücke und ein stabiles Herzzeitvolumen während des gesamten Beobachtungszeitraums gezeigt. Die *post mortem* Evaluation bestätigte die stabile Lage des Prototyps.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte ein Trikuspidal-Klappenstent zur transventrikulären Implantation etabliert werden. Das Prozedere und die verwendeten Materialien haben sich bewährt. Die optimale Positionierung des Stents, Schonung der Herzstrukturen, Evaluation von Lage und Funktion des Trikuspidal-Klappenstents konnten echokardiographisch sowie in Verbindung mit der hämodynamischen und *post mortem* Evaluation gewährleistet werden. In einem nächsten Schritt sollten Langzeitstudien erfolgen, um den Trikuspidal-Klappenstent auf seine Dauerfestigkeit zu testen.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] R. Lüllmann-Rauch: Histologie. Stuttgart, Thieme (2003)
- [2] F. H. Netter: Atlas der Anatomie des Menschen. Stuttgart, Thieme (2006)
- [3] H. Roskamm, F. Neumann, D. Kalusche und H. Bestehorn: Herzkrankheiten. Berlin, Heidelberg, New York, Springer (2004)
- [4] R. Putz und R. Pabst: Sobota- Anatomie des Menschen. München, Elsevier (2000)
- [5] A. Hauck, D. Freeman, D. Ackermann, G. Danielson und W. Edwards: Surgical pathology of the tricuspid valve: a study of 363 cases spanning 25 years. *Mayo Clin Proc*, 63, 851-863 (1988)
- [6] R. Bonow, B. Carabello, C. Kanu, A. J. de Leon, D. Faxon, M. Freed, W. Gaasch, B. Lytle, R. Nishimura, P. O'Gara, R. O'Rourke, C. Otto, P. Shah, J. Shanewise, S. J. Smith, A. Jacobs et al.: ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*, 114, 84-231 (2006)
- [7] A. Vahanian, O. Alfieri, F. Andreotti, M. Antunes, G. Barón-Esquivias, H. Baumgartner, M. Borger, T. Carrel, M. De Bonis, A. Evangelista, V. Falk, B. Lung, P. Lancellotti, L. Pierard, S. Price, H. Schäfers, G. Schuler, J. Stepinska et al.: Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the joint task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*, 42, 1-44 (2012)
- [8] P. Ribiero, M. Al Zaibag, S. Al Kasab, M. Hinchcliffe, M. Halim, M. Idris und M. Abdullah: Provocation and amplification of the transvalvular pressure gradient in rheumatic tricuspid stenosis. *Am J Cardiol*, 61, 1307-1311 (1988)
- [9] E. Erdmann: Klinische Kardiologie. Heidelberg, Springer (2009)
- [10] F. Flachskamp: Praxis der Echokardiographie. Stuttgart, Thieme (2007)
- [11] M. Nanna, P. Chandraratna, C. Reid, A. Nimalasuriya und S. Rahimtoola: Value of two-dimensional echocardiography in detecting tricuspid stenosis. *Circulation*, 67, 221-224 (1983)
- [12] S. Daniels, G. Mintz und M. Kotler: Rheumatic tricuspid valve disease: two-dimensional echocardiographic, hemodynamic, and angiographic correlations. *Am J Cardiol*, 51, 492-

496 (1983)

- [13] D. Guyer, L. Gillam, R. Foale, M. Clark, R. Dinsmore, I. Palacios, P. Block, M. King und A. Weyman: Comparison of the echocardiographic and hemodynamic diagnosis of rheumatic tricuspid stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 3, 1135-1144 (1984)
- [14] J. Revuelta, R. Garcia-Rinaldi und C. Duran: Tricuspid commissurotomy. *Ann Thorac Surg*, 39, 489-491 (1985)
- [15] F. Guerra, U. Bortolotti, G. Thiene, A. Milano, A. Mazzucco, E. Talenti, G. Stellin und V. Gallucci: Long-term performance of the Hancock porcine bioprosthesis in the tricuspid position. A review of 45 patients with 14-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 99, 838-845 (1990)
- [16] L. Orbe, N. Sobrino, R. Arcas, R. Peinado, A. Frutos, J. Blazquez, I. Maté und J. Sobrino: Initial outcome of percutaneous balloon valvuloplasty in rheumatic tricuspid valve stenosis. *Am J Cardiol*, 71, 353-354 (1993)
- [17] A. Onate, J. Alcibar, R. Inguanzo, N. Pena und R. Gochi: Balloon dilation of tricuspid and pulmonary valves in carcinoid heart disease. *Tex Heart Inst J*, 20, 115-119 (1993)
- [18] D. Morrison, T. Ovitt, K. Hammermeister und J. Stoval: Functional tricuspid regurgitation and right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*, 62, 108-112 (1988)
- [19] P. Groves und R. Hall: Late tricuspid regurgitation following mitral valve surgery. *J Heart Valve Dis*, 1, 80-86 (1992)
- [20] P. Vatterott, R. Nishimura, B. Gersh und H. Smith: Severe isolated tricuspid insufficiency in coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 14, 295-301 (1987)
- [21] T. Mikami, T. Kudo, N. Sakurai, S. Sakamoto, Y. Tanabe und H. Yasuda: Mechanisms for development of functional tricuspid regurgitation determined by pulsed doppler and two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*, 53, 160-163 (1984)
- [22] G. Prabhakar, N. Kumar, B. Gometza, Z. al-Halees und C. Duran: Surgery for organic rheumatic disease of the tricuspid valve. *J Heart Valve Dis*, 2, 561-566 (1993)
- [23] A. Arbulu, R. Holmes und I. Asfaw: Surgical treatment of intractable right-sided infective endocarditis in drug addicts. *J Heart Valve Dis*, 2, 129 (1993)
- [24] L. Lundin, I. Norheim, J. Landelius, K. Oberg und E. Theodorsson-Norheim: Carcinoid heart disease: relationship of circulating vasoactive substances to ultrasound-detectable

- cardiac abnormalities. *Circulation*, 77, 264-269 (1988)
- [25] E. V. Krieger und A. Valente: Diagnosis and management of ebstein anomaly of the tricuspid valve. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 14, 594-607 (2012)
- [26] D. Weinrich, J. Burke, S. Bharati und M. Lev: Isolated prolapse of the tricuspid valve. *J Am Coll Cardiol*, 6, 475-481 (1985)
- [27] C. Gayet, B. Pierre, J. Delahaye, G. Champsaur, X. Andre-Fouet und P. Rueff: Traumatic tricuspid insufficiency. An undiagnosed disease. *Chest*, 92, 429-432 (1987)
- [28] M. Reiser, F. Kuhn und J. Debus: *Radiologie*. Stuttgart, Thieme (2006)
- [29] W. Zoghbi, M. Enriquez-Sarano, E. Foster, P. Grayburn, C. Kraft, R. Levine, P. Nihoyannopoulos, C. Otto, M. Quinones, H. Rakowski, W. Stewart, A. Waggoner und N. Weissman: Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 16, 777-802 (2003)
- [30] T. Colombo, C. Russo, G. Ciliberto, M. Lanfranconi, G. Bruschi, S. Agati und E. Vitali: Tricuspid regurgitation secondary to mitral valve disease: tricuspid annulus function as guide to tricuspid valve repair: *Cardiovasc Surg*, 9, 369-377 (2001)
- [31] Y. Boudjemline, G. Agnoletti, D. Bonnet, L. Behr, N. Borenstein, D. Sidi und P. Bonhoeffer: Steps toward the percutaneous replacement of atrioventricular valves: an experimental study. *J Am Coll Cardiol*, 46, 360-365 (2005)
- [32] A. Lauten, H. Figulla, C. Willich, A. Laube, W. Rademacher, H. Schubert, Bischoff und M. Ferrari: Percutaneous caval stent valve implantation: investigation of an interventional approach for treatment of tricuspid regurgitation. *Eur Heart J*, 31, 1274-1281 (2010)
- [33] A. Lauten, M. Ferrari, K. Hekmat, R. Pfeifer, G. Dannberg, A. Ragoschke-Schumm und H. Figulla: Heterotopic transcatheter tricuspid valve implantation: first-in-man application of a novel approach to tricuspid regurgitation. *Eur Heart J*, 32, 1207-1213 (2011)
- [34] J. Rodés-Cabau: Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nat Rev Cardiol*, 9, 15-19 (2011)
- [35] A. Metzner, K. Iino, U. Steinseifer, A. Uebing, W. de Buhr, J. Cremer und G. Lutter: Percutaneous pulmonary polyurethane valved stent implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 139, 748-752 (2010)

- [36] G. Lutter, R. Quaden, S. Osaki, J. Hu, J. Renner, N. Edwards, J. Cremer und L. Lozonschi: Off-pump transapical mitral valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*, 36, 124-128 (2009)
- [37] G. Lutter, R. Quaden, K. Iino, A. Hagemann, J. Renner, T. Hümme, J. Cremer und L. Lozonschi: Mitral valved stent implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 38, 350-355 (2010)
- [38] L. Lozonschi, R. Quaden, N. Edwards, J. Cremer und G. Lutter: Transapikal mitral valved stent implantation. *Ann Thorac Surg*, 86, 745-748 (2008)
- [39] P. Roberts, Y. Boudjemline, J. Cheatham, A. Eicken, P. Ewert, D. McElhinney, S. Hill, F. Berger, D. Khan, D. Schranz, J. Hess, M. Ezekowitz, D. Celermajer und E. Zahn: Percutaneous tricuspid valve replacement in congenital and acquired heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 58, 117-122 (2011)
- [40] T. Attman, S. Pokorny, L. Lozonschi, A. Metzner, M. Marcynski-Bühlow, J. Schoettler, J. Cremer und G. Lutter: Mitral valved stent implantation: an overview. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 20, 78-84 (2011)
- [41] A. Pelton, D. Stöckel und T. Duerig: Medical Uses of Nitinol. *Mater Sci Forum*, 328, 63-70 (2000)
- [42] M. Zohuriaan-Mehr, H. Omidian, S. Doroudiani und K. Kabiri: Advances in non-hygienic applications of superabsorbent hydrogel materials. *J Mater Science*, 45, 5711-5735 (2010)
- [43] GE Healthcare: [www.gehealthcare.com](http://www.gehealthcare.com). (2012)
- [44] Philips Healthcare: [www.healthcare.philips.com](http://www.healthcare.philips.com) (2012)
- [45] Diagnostic and Interventional Cardiology: [www.dicardiology.com](http://www.dicardiology.com) (2012)
- [46] L. Rudski, W. Lai, J. Afilalo, L. Hua, M. Handschumacher, K. Chandrasekaran, S. Solomon, E. Louie und N. Schiller: Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography. *J American Soc Echocardiogr*, 23, 685-713 (2010)
- [47] K. Chatterjee: The Swan-Ganz catheters: past, present, and future. *A viewpoint. Circulation*, 119, 147-152 (2009)
- [48] J. Dixon und F. Spinale: Large animal models of heart failure: a critical link in the

- translation of basic science to clinical practice. *Circ Heart Fail*, 2, 262-271 (2009)
- [49] S. Crick, M. Sheppard, S. Ho, L. Gebstein und R.H.Anderson. Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure. *J Anat*, 193, 105-119 (1998)
- [50] D. Gross: Thromboembolic phenomena and the use of the pig as an appropriate animal model for research on cardiovascular devices. *Int J Artif Organs*, 20, 195-203 (1997)
- [51] M. Hazekamp, Y. Goffin und H. Huysmans: The value of the stentless biovalve prosthesis. An experimental study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 7, 514-519 (1993)
- [52] M. Ali, S. Kumar, K. Bjornstad und C. Duran: The sheep as an animal model for heart valve research. *Cardiovasc Surg*, 4, 543-549 (1996)
- [53] I. Vesely: Heart valve tissue engineering. *Circ Res*, 97, 743-755 (2005)
- [54] J. Puvimanasinghe, J. Takkenberg, M. Eijkemans, L. van Herwerden, W. Jamieson, G. Grunkemeier, J. Habbema und A. Bogers: Comparison of Carpentier-Edwards pericardial and supraannular bioprostheses in aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29, 374-379 (2006)
- [55] A. Kapperein, J. Takkenberg, J. Puvimanasinghe, W. Jamieson, M. Eijkemans und A. Bogers: Does the type of biological valve affect patient outcome? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 5, 398-402 (2006)
- [56] T. Shinoka, C. Breuer, R. Tanel, G. Zund, T. Miura, P. Ma, R. Langer, J. Vacanti und J. J. Mayer: Tissue engineering heart valves: valve leaflet replacement study in a lamb model. *Ann Thorac Surg*, 60, 513-516 (1995)
- [57] A. Metzner, U. Stock, K. Iino, G. Fischer, T. Huemme, J. Boldt, J. Braesen, B. Bein, J. Renner, J. Cremer und G. Lutter: Percutaneous pulmonary valve replacement: autologous tissue-engineered valved stents. *Cardiovasc Res*, 88, 453-461 (2010)

## 7 Danksagungen

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Georg Lutter, Leiter des Lehrstuhls für Experimentelle Herzchirurgie und Klappenersatz, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, für die Möglichkeit, an seinem Lehrstuhl promovieren zu dürfen, sowie für die freundliche und sehr hilfreiche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Dr. med. Kenji Iino danke ich für die Bereitstellung des Themas und die anregenden Fachgespräche.

Mein besonderer Dank gilt Dr. rer. nat. Anja Metzner für die intensive, kompetente Betreuung und die guten Ratschläge.

Dr. rer. nat. Martin Marczynski-Bülow danke ich ebenfalls besonders. Seine freundschaftliche und fachkundige Art habe ich sehr geschätzt.

Ich danke dem Forschungsteam des Lehrstuhls für Experimentelle Herzchirurgie und Klappenersatz für die freundliche Zusammenarbeit: u.a. Jan-Paul Gundlach und Dr. med. vet. Telse Bähr.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, die es überhaupt ermöglicht hat, dass ich so weit gekommen bin.

Zuletzt möchte ich Fruzzi danken. Ohne Deine Zuneigung und Deinen Zuspruch ginge es nicht!

## 8 Lebenslauf

### Zur Person

Vor- und Nachname   Jawid Madjidyar  
 Anschrift             Schützenwall 37,  
                               24114 Kiel  
 Geburtstag, -ort     21.01.1986, Kabul




---

### Ärztliche Tätigkeit

seit 02/2013           Institut für Neuroradiologie, UKSH, Campus Kiel

### Ausbildung

seit 02/2010           Promotion am Lehrstuhl für Experimentelle Herzchirurgie und Klappenersatz,  
 Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, UKSH, Campus Kiel;  
 Thema: Transventrikuläre Trikuspidal-Klappenstent-Implantation: In vivo  
 Evaluation verschiedener Nitinolstent-Prototypen anhand transösophageal-  
 echokardiographischer Parameter im Akutversuch am porcinen Modell.  
 Betreuer: Prof. Dr. med. G. Lutter

2006-2012            Medizinstudium an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel,  
 09/2008            Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung,  
 10/2012            Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

1999-2006            Thor-Heyerdahl-Gymnasium in Kiel  
 06/2006            Hochschulreife

### Praktisches Jahr

2012                    Innere Medizin, Städtisches Krankenhaus Kiel  
 2011/2012            Radiologie, UKSH, Campus Kiel  
 2011                    Chirurgie, Inland Klinik Rendsburg

### Publikationen

J.-P. Gundlach, J. Madjidyar, T. M. Bähr, S. Pokorny, M. Marczynski-Bülow, K. Iino, J. Cremer und  
 G. Lutter: Off-pump tricuspid valve replacement: an acute study in a porcine model. Eur Intervention,  
 8N, 345 (2012)