

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

**PERKUTANER PULMONALKLAPPENSATZ
UND TISSUE ENGINEERING:

IN VIVO EVALUATION VON SELBSTEXPANDIERENDEN,
KLAPPENTRAGENDEN NITINOL-STENTS MITTELS ANGIOGRAPHIE
IM SCHAFMODELL**

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

vorgelegt von

Alexander Hendricks
aus Pequannock /USA

Kiel 2014

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Georg Lutter

2. Berichterstatter: Pror. Dr. med. Peter Dohrmann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.09.2015

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 21.09.2015

gez.: (Prüfer)

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Allgemeine Anatomie und Physiologie	1
1.2	Pathologie	2
1.2.1	Systematik der Herzklappenerkrankungen	3
1.3	Therapie	6
1.3.1	Offen-chirurgische Therapie	6
1.3.2	Minimalinvasive Therapie	7
1.3.3	Klappenprothesen	9
1.4	Tissue Engineering	12
1.5	Fragestellung	14
2	MATERIAL UND METHODEN	15
2.1	Material	15
2.1.1	Versuchstiere	15
2.1.2	Verwendete Stents	16
2.1.3	Applikationssystem	18
2.2	Methoden	19
2.2.1	Tissue Engineering und Aufbereitung der Klappentragenden Stents	19
2.2.2	Implantation	23
2.2.3	Follow-Up Untersuchung	26
2.2.4	Explantation/ primäres Versuchsende	27
2.2.5	Untersuchungsparameter	27
2.2.6	Kalibrierung	29
2.2.7	Statistik	30
3	ERGEBNISSE	31
3.1	Angiographische Parameter	31
3.1.1	Native Gefäßdiameter – Abb. 21 und Abb. 22	31
3.1.2	Gefäßdiameter nach Stentimplantation – Abb. 23 und Abb. 24	33
3.1.3	Gefäßdiameter vor Explantation – Abb. 25 und Abb. 26	36
3.1.4	Verlaufsbeobachtung des RVOT	39
3.1.5	Verlaufsbeobachtung der subvalvulären Ebene	41
3.1.6	Verlaufsbeobachtung der valvulären Ebene	42
3.1.7	Verlaufsbeobachtung der supra-valvulären Ebene	44
3.1.8	Verlaufsbeobachtung des Truncus pulmonalis	45
3.2	Stentposition und –funktion	47
4	DISKUSSION	58

4.1	Angiographische Messungen	58
4.1.1	Native Gefäßsituation.....	58
4.1.2	Gefäßdiameter unmittelbar nach Implantation	59
4.1.3	Gefäßdiameter vor Explantation.....	61
4.2	Position des Stents und Funktionalität der Klappe	61
4.2.1	Position.....	61
4.2.2	Funktion.....	63
4.3	Der perfekte Stent	63
4.3.1	Anatomie und Hämodynamik	63
4.3.2	Technische Aspekte	66
4.4	Limitationen der Studie	67
4.5	Ausblick und Fortschritt.....	69
4.6	Schlussfolgerung.....	71
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	72
6	LITERATURVERZEICHNIS	73
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	77
8	ANHANG	80
8.1	Native Gefäßdiameter	80
8.2	Gefäßdiameter nach Implantation	82
8.3	Gefäßdiameter vor Explantation.....	84
	DANKSAGUNG	85
	LEBENS LAUF	86

1 EINLEITUNG

1.1 Allgemeine Anatomie und Physiologie

Das Herz ist ein zentrales Organ, welches den Antrieb des gerichteten Blutflusses unseres Kreislaufes bildet und somit einer der wichtigsten Bausteine unseres Organismus. Ein perfektes Zusammenspiel aus Anatomie und Elektrophysiologie dienen als Ausgang unseres Lebens.

Bestehend aus vier Hohlräumen: zwei Vorhöfen (Atrien) und zwei Kammern (Ventrikel), wird es entsprechend den Druckverhältnissen eingeteilt in: rechtes Herz (Niederdruck Kreislauf – maßgeblich für die Lungenperfusion und somit Oxygenierung des Blutes) und linkes Herz (Hochdruck Kreislauf - dessen Aufgabe die Perfusion mit bereits oxygeniertem Blut des gesamte Organismus darstellt). (Abb. 1)

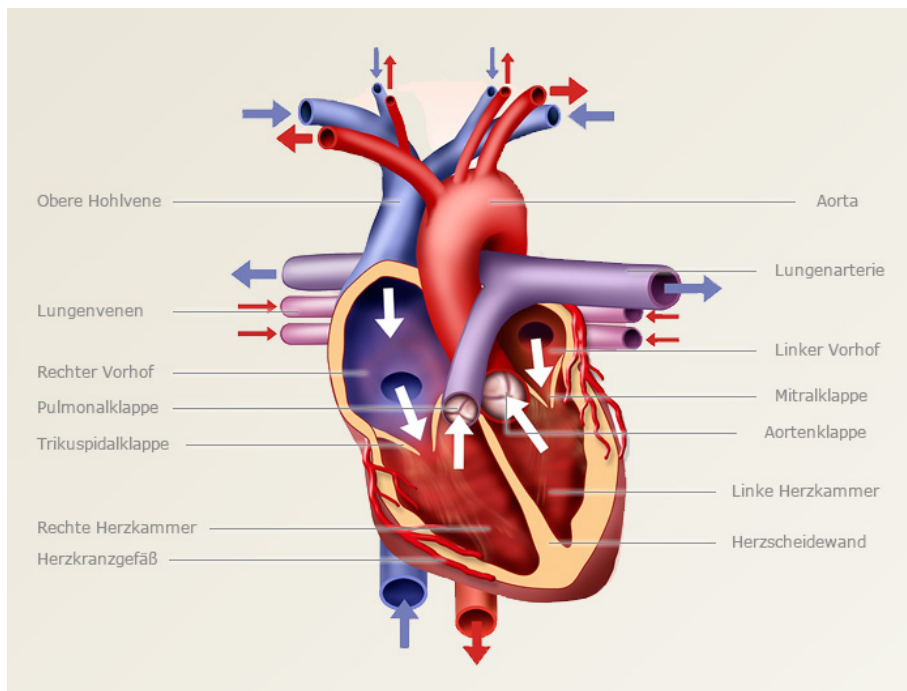


Abb. 1 – Das Herz

Zwei Atrien und zwei Ventrikel mit vier Herzklappen anatomisch konzipiert für den gerichteten Blutfluss.

Als zentrale Struktur des Herzens gilt das Herzskelett. Bestehend aus Bindegewebe mit oft knorpeligen (kartilaginären) und auch knöchernen (ossären) Anteilen bildet es vier Faserringe (anuli fibrosi), welche wiederum den Aufhängeapparat der vier Klappen darstellen. Zudem bildet das Herzsketellt eine elektrophysiologische Barriere

zwischen den beiden Vorhöfen und den Kammern und ermöglicht so eine zeitlich getrennte elektrische Stimulation und in Folge dessen eine gleichmäßig gerichtete Kontraktion des ganzen Herzens. Die Herzscheidewand dient der vertikalen Trennung.

Die vier Klappen lassen sich nun entsprechend ihres anatomischen Aufbaus, der Topographie und ihrer Funktion im Herzen zwei Gruppen zuordnen: Segelklappen und Taschenklappen.

Segelklappen bilden die horizontale Trennung des Herzens, also zwischen Atrium und Ventrikel, und werden auch als Atrioventrikularklappen (AV-Klappen) bezeichnet. Sie bestehen aus segelartigen Ausläufern (Cuspes). Betreffend der Anzahl der Cuspes gliedert man erneut in Tri- und Bikuspidalklappen. Die Trikuspidalklappe im Niederdrucksystem und die Bikuspidalklappe, auch Mitralklappe genannt, im Hochdrucksystem. Diese Klappen sind obligat für einen gerichteten Blutstrom. Um diesen zu ermöglichen, sind die freien Ränder der Cuspes über chordae tendineae an der Papillarmuskulatur des Herzventrikels befestigt. Die Kontraktion des Ventrikels mit konsekutivem Druckanstieg in der Kammer führt zu einem dichten Schluss der AV-Klappen während der Austreibungsphase (Systole). Die chordae tendineae verhindern das Durchschlagen der Klappen und erlauben so den Blutfluss in nur eine Richtung – vom Ventrikel in die Aorta und Pulmonalarterie.

Die Trennung zwischen den Herzkammern und Gefäßen, hier Pulmonalarterie und Aorta, formen zwei weitere Klappen: Die Taschenklappen, auch Semilunarklappen genannt. Diese befinden sich in der jeweiligen Ausstrombahn der Ventrikel und sind Duplikaturen des Endokards. Sie verhindern den Rückstrom des Blutes in die Herzventrikel während der Füllungsphase (Diastole). Histologisch betrachtet bildet eine Schicht aus straffem, kollagenem Bindegewebe (Fibrosa) die Grundstruktur. Diese wird nun von einer lockeren Spongiosa bestehend aus Fibroblasten, Makrophagen und glatten Muskelzellen überzogen. Hinzu kommt noch ein signifikanter Anteil von Proteoglykanen und Hyaluronan [1].

1.2 Pathologie

Die Belastbarkeit und Lebensdauer des Herzens und seiner einzelnen Anteile ist wie bei jedem Organ eingeschränkt. Eine Kombination aus Mangel an Bewegung, ein Überangebot an reichhaltiger Nahrung was die Adipositas begünstigen kann und mit hoher Wahrscheinlichkeit auch genetische Komponenten führen mit voranschreiten-

dem Lebensalter, vor allem in den Industrieländern zu mannigfaltigen Mutationen und Degenerationen des Herzens mit nicht selten letalem Ausgang [2]. Besonders beansprucht sind die Koronarien. Hier führt eine fortgeschrittene Atherosklerose zu Koronarstenosen und in zahlreichen Fällen zu pektanginösen Beschwerden. Myokardinfarkte und die häufig daraus resultierende Herzinsuffizienz sowie akut lebensbedrohliche Arrhythmien sind in zahlreichen Fällen die Folge. Bei einer allerdings zunehmend alternden Gesellschaft finden sich überdies vermehrt Pathologien an den Herzklappen selber, vorwiegend vom altersbedingt degenerativen Typ [3]. Zuzurechnen ist dies wiederum zum Teil einer frühen und gezielten Antibiotikatherapie bei Streptokokken-Tonsillitis, vor allem in den entwickelten Industrieländern. Jene bewirkte einen deutlichen Rückgang der Inzidenz des rheumatischen Fiebers und der damit assoziierten Herzerkrankungen in jungen Lebensjahren über die letzten Jahrzehnte (Abb. 2). Bis heute sind Streptokokkeninfektionen allerdings sowohl in dritte Welt, als auch Schwellenländern stets weit verbreitet [4, 5].

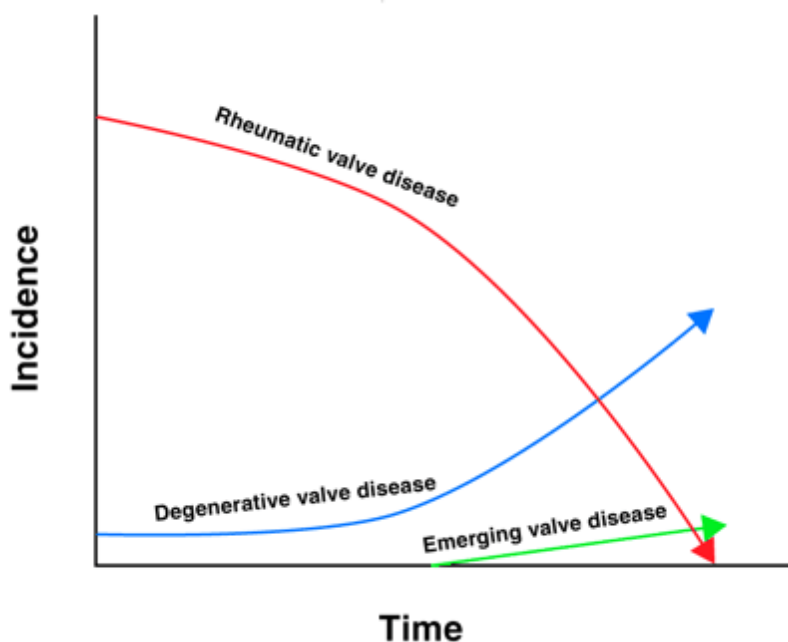


Abb. 2 – Herzklappenfehlerentwicklung in der westlichen Welt

Bei Abfall des rheumatischen Fiebers und der damit assoziierten Herzklappenfehler kann ein Anstieg der Inzidenz der altersbedingt, degenerativen Klappenfehler beobachtet werden [4]

1.2.1 Systematik der Herzklappenerkrankungen

Die Herzklappenerkrankungen ordnet man prinzipiell zwei Pathomechanismen zu: Stenosen und Insuffizienzen. Diese wiederum können sowohl kombiniert als auch isoliert beobachtet werden.

Insuffizienz einer Herzklappe bedeutet unvollkommenes Schließen der Segel, was dazu führt, dass ein Teil des Schlagvolumens nach Klappenschluss entsprechend der betroffenen Klappe entweder aus der Herzkammer in den Vorhof oder aus der Schlagader in die Kammer zurückfließt. Eine solche Insuffizienz führt folglich zu einer signifikanten Volumenmehrbelastung des Herzens und einer Dickenzunahme (Hypertrophie) des Herzmuskels nach außen, auch exzentrische Hypertrophie genannt.

Stenosen stellen meist ein Ausflusshindernis dar. Konsequenz ist eine erhöhte Druckbelastung mit Herzmuskelhypertrophie und infolgedessen eine Verkleinerung des Ventrikellumens bei Dickenzunahme nach innen (konzentrische Hypertrophie).

Häufig nehmen degenerative Prozesse an Herzklappen einen schleichenden Verlauf. So wird es dem Herzmuskel ermöglicht, wie bereits erwähnt, sich bis zu einem gewissen Punkt durch eine Hypertrophie anzupassen. Ein solcher Dauerzustand über Jahrzehnte hinweg schädigt allerdings den Muskel und führt meist unausweichlich zu einer dilatativen Herzinsuffizienz mit potentiell letalem Verlauf.

Eine weitere große Gruppe von Herzerkrankungen ist die Gruppe der kongenitalen Herzanomalien. Diese können ebenso die Funktion sowohl des linken, als auch des rechten Herzens maßgeblich einschränken. Häufige Erscheinungsformen sind hier einfache Defekte der Herzscheidewände, Atresien der einzelnen Klappen oder Fehlanlagen dieser, wie zum Beispiel der Trikuspidalklappe beim Krankheitsbild der Ebstein-Anomalie. Ferner seien noch komplexere Missbildungen mehrerer Herzstrukturen erwähnt.

Ein eindringliches Interesse soll indes speziell den Anomalien des rechten Herzens und hier besonders denen der Pulmonalklappe und des rechten Ausflusstraktes (RVOT) gewidmet werden, wie in der hier vorliegende Forschungsarbeit. Zu nennen sind hier vor allem die valvuläre Pulmonalstenose mit einer Häufigkeit von 9 – 10% aller angeborenen Herzfehler und die Fallot Tetralogie 10 – 11% [6]. Letztere ist eine Sequenz aus mehreren Herzanomalien und benannt nach ihrem Erstbeschreiber Etienne-Louis Arthur Fallot aus dem Jahre 1888. Hier tritt das Phänomen der sogenannten reitenden Aorta auf. Bedingt durch einen begleitenden Ventrikelseptumdefekt des kindlichen Herzens zeigt sich eine Beziehung der Aortenwurzel zum rechten Herzen. Hinzu kommt noch eine ausgeprägte Pulmonalstenose mit konsekutiver Rechtsherzhypertrophie (Abb. 3).

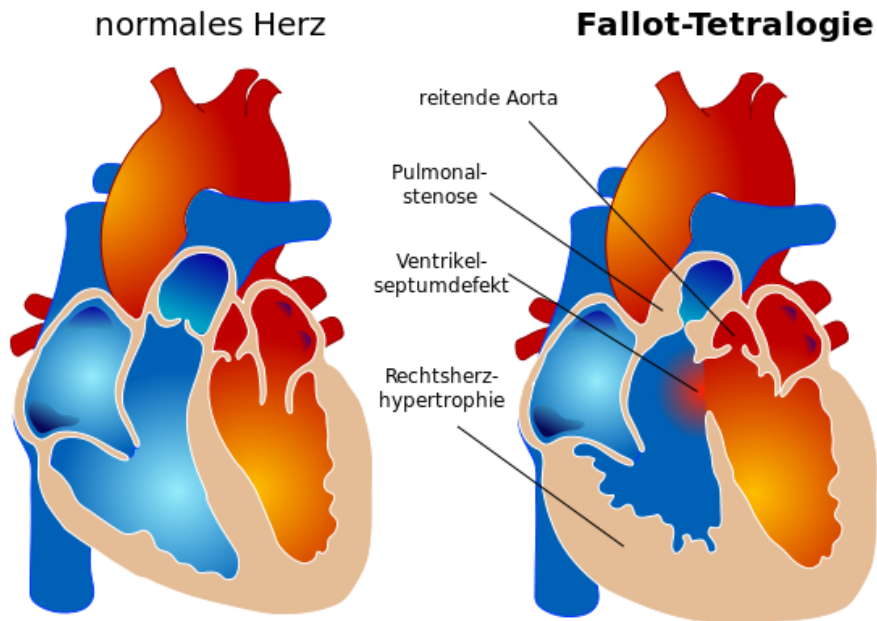


Abb. 3 – Fallot Tetralogie

Zu den pathognomischen Anomalien der Fallot Tetralogie zählen die Rechtsherzhypertrophie, der Ventrikelseptumdefekt, als auch eine Pulmonalstenose. Der Zustand der reitenden Aorta beschreibt die Dextroposition des Gefäßes und somit auch die Charakteristik des Zuflusses von Sauerstoffarmen Blut des rechten Ventrikels.

Diese Gruppe von Herzanomalien, alle eingeschlossen, tritt häufig seltener in Erscheinung als die erworbenen degenerativen Veränderungen, deren Prävalenz wiederum stetig steigt. Maßgeblich ursächlich ist ein heutzutage fortschrittlicheres Gesundheitssystem mit einer progressiven Kinderherzchirurgie und somit deutlich mehr erwachsenen Patienten mit kongenitalen Herzfehlern [7]. Erwähnenswert ist hier beispielhaft eine Operationsmethode, die erstmals durch Donald N. Ross beschrieben wurde [8]. Während eines chirurgischen Eingriffes am offenen Herzen wird die kranke Aortenklappe in toto exzidiert und durch die autologe (körpereigene), also gesunde Pulmonalklappe ersetzt. Anstelle der nativen Pulmonalklappe wird wiederum ein Allotransplantat (Spendertransplantat) eingesetzt. Die Indikation zu einer solchen Operation wird häufig bei isolierten Anomalien der Aortenklappe gestellt. Bezüglich dieser Neo-Aortenklappe werden in der Literatur herausragende Ergebnisse hinsichtlich Lebensdauer und somit Funktionalität über einen Zeitraum von mehr als 20 Jahren beschrieben [9]. Bei manchen Patienten kommt es allerdings zu einer Immunantwort des Empfängerorganismus gegen das körperfremde Pulmonalklappentransplantat. Als eine Arbeitsgruppe von vielen konnten Carr-White und Kollegen dies beispielhaft an einer Kohorte aus 144 Patienten aller Altersgruppen zeigen [10].

1.3 Therapie

Ein erster Schritt der Therapie sollte vor allem bei stenotischen Anomalien aufgrund der geringen Invasivität die kathetergestützte Ballonvalvuloplastie sein. Falls diese indes erfolglos bleibt, gibt es heutzutage grundsätzlich zwei Therapiemöglichkeiten speziell der Herzklappenfehlerkorrektur: Offen-chirurgisch, oder perkutan-interventionell. Letztere stellt die neuartigere, innovativere Methode dar. 1989 gelang Andersen und Kollegen erstmalig der Durchbruch im Großtiermodell an Schweinen [11]. Sie entwickelten eine perkutane, kathetergestützte Technik des aortalen Herzklappenersatzes, welche vollkommen auf den bis dato unverzichtbaren Einsatz einer Operation am offenen Herzen und die Herz-Lungen-Maschine verzichtete. Um die Jahrtausendwende erzielte nun die Arbeitsgruppe um Bonhoeffer mit der Pulmonalisklappenposition beim Menschen [12, 13] hervorstechende Ergebnisse. Ihnen gelang als erste eine sichere und valide minimalinvasive Implantation einer Pulmonalisklappenprothese bei einem menschlichen Patienten.

1.3.1 Offen-chirurgische Therapie

Die chirurgische Variante ist mehrheitlich der Goldstandard und hat im Regelfall eine Sternotomie und den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) mit dementsprechenden Risiken und Komplikationen für den Patienten zur Folge. Angehend findet nun eine Klappenrekonstruktion oder auch ein vollständiger Ersatz der geschädigten Klappe statt. Aufgrund des Ausmaßes eines solchen Eingriffes sollten präoperativ eine eindeutige Indikation und eine Abwägung vor allem bei Patienten jenseits einer gewissen Altersgrenze (circa 80. Lebensjahr) erfolgen. Anlass sind Erfahrungen, welche eine erhöhte intraoperative Sterblichkeit jenes Patientenkollektivs belegten. Somit ging man dazu über, spezielle Scoring-Systeme einzuführen mit dem Ziel einer adäquaten Einschätzung individuell für jeden Patienten. In Europa setzte sich rasch der sogenannte „EuroSCORE“ durch. [14]

Fortschritte in der Herzchirurgie und Anästhesie erlauben indessen gegenwärtig eine Indikationsstellung zum offen-chirurgischen Herzklappenersatz bei Patienten auch jenseits des 80. Lebensjahres, ohne dabei schwerwiegendere perioperative Komplikationen in Kauf nehmen zu müssen [15].

1.3.2 Minimalinvasive Therapie

Die weniger invasiv-perkutanen Verfahren: Hier verzichtet man auf die „offene“ Operation am Herzen. Vergleichbar mit einer Herzkatheter-Untersuchung oder Intervention der Koronarien, bedient man sich hier einer Punktion der Femoralarterie oder Femoralvene und schiebt über eine zuvor eingelegte Gefäßschleuse einen Katheter retrograd in Richtung Herz vor. All dies geschieht lediglich unter lokaler Anästhesie der inguinalen Region. Alternativ kommt ein transapikaler Zugang in Frage. Hier wird im circa siebten Intercostalraum bei einem Patienten unter Allgemeinanästhesie ein Hautschnitt durchgeführt und anschließend das weiterschlagende Herz an dessen Spitze (Apex) mit dem Katheter punktiert und dementsprechend der Weg in eine Kammer bereitet.

An der Katheterspitze, unabhängig vom gewählten Verfahren, sitzt ein aufblasbarer Ballon ummantelt von einem Stent (Abb. 4). In diesen wiederum ist die Klappenprothese (aus technischen Gründen ausschließlich biologische Klappen) eingenäht. Dank ausgearbeiteter Faltechnik wird dieses Konstrukt nun ausreichend komprimiert, sodass der Katheter in das Gefäßsystem des Patienten eingeführt werden kann.

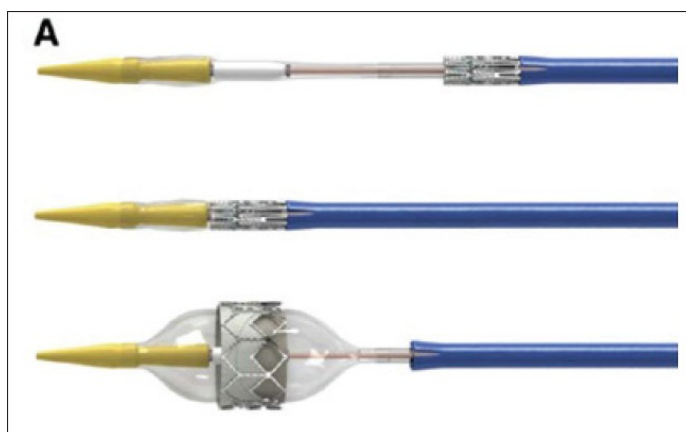


Abb. 4 – Katheter mit Stent

Oben Applikationskatheter in geschlossenem Zustand. Mittig Platzieren des Stents über dem noch nicht expandierten Ballon an der Katheterspitze. Unten Katheter im Zustand der Stentapplikation mit insuffliertem Ballon und expandiertem Stent.

Unter röntgenologischer Durchleuchtung wird schließlich die optimale Position zur Implantation des Stents und der darin liegenden Klappe gesucht. Es ist gewünscht, die exakte Position der ursprünglichen Klappe zu ersetzen (Abb 5). Dies verlangt

aufgrund des sehr hohen technischen Schwierigkeitsgrades speziell geschultes Personal mit idealerweise fundierter Erfahrung in diesem noch sehr jungen und innovativen Bereich [16].

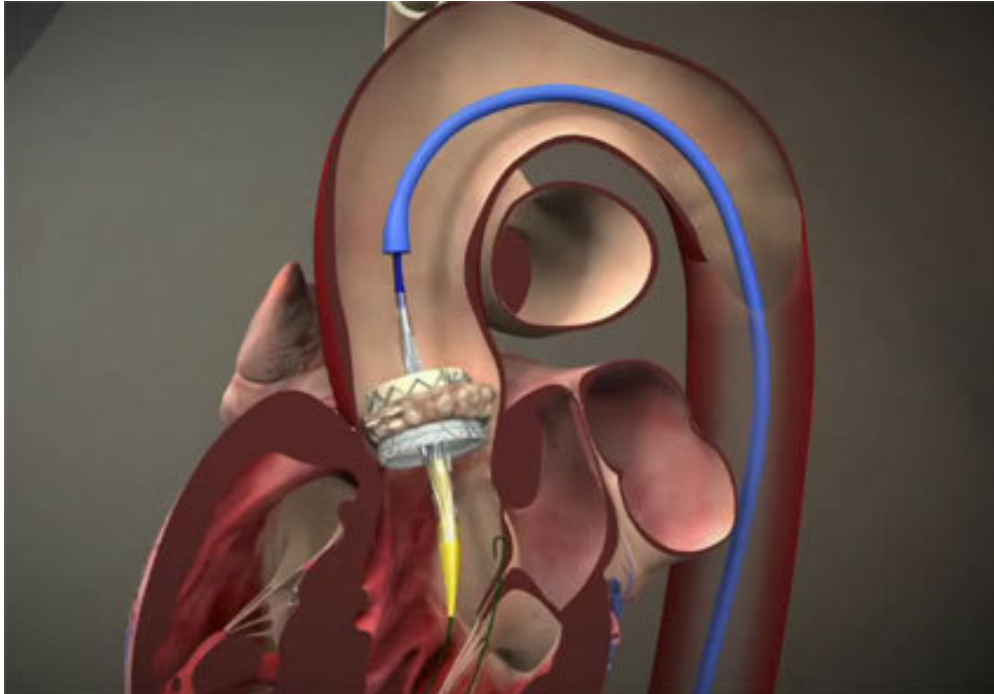


Abb. 5 – Kathetergestützte Stentimplantation

Graphische Darstellung einer kathetergestützten Stentimplantation in orthotoper Position der nativen Aortenklappe.

Unter den perkutanen Verfahren ist mittlerweile die sogenannte TAVI (Transkatheter-Aortenklappenimplantation) eine weitgehend etablierte Methode des Klappenersatzes. 2002 gelang Cribier et al. erstmals der Aortenklappenersatz eines Patienten mit Klappenstenose [17].

Jedoch nicht bei allen Patientengruppen findet das erwähnte Verfahren Anwendung. TAVI wird zumeist bei multimorbiden Patienten angewandt, welche eine konventionelle Operation mit Allgemeinanästhesie und Herz-Lungen-Maschine mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht ohne schwerwiegende Komplikationen überstehen würden. Ausschlaggebend für diese Annahme ist eindeutig der Mangel an Langzeitergebnissen. Aufgrund der Neuheit dieses Verfahren stehen bisweilen nur Daten zur Verfügung, welche die Effektivität von TAVI nach zwei bis drei Jahren belegen [18]. Somit wird stets überwiegend das offene Verfahren angewandt.

1.3.3 Klappenprothesen

Grundlegend stehen heutzutage zwei Arten artifizierlicher Herzklappen zur Verfügung. Auf der einen Seite mechanische, meist aus Graphit bestehende Imitate der Herzklappe, sowie andererseits biologische Varianten. Letztere werden schließlich erneut entsprechend ihres Muttergewebes in menschliche (Homograft) und tierische (Xenograft) Varianten gegliedert.

Mechanische Klappen (Abb. 6) bedeuten trotz des enormen technischen Fortschrittes der letzten Jahrzehnte ein unnatürliches Strömungshindernis für den Blutfluss. Demzufolge treten vermehrt klappenbedingte Turbulenzen auf. Dazu stellen sie eine große, körperfremde Kontaktfläche für das Blut dar. Die Kombination von beidem erhöht somit signifikant die Wahrscheinlichkeit für Thrombosen mit ihren charakteristischen Nachwehen, wie z. B. Embolien kleinerer Gefäße (vorwiegend der Hirnarterien). Diese Thrombosen können nun je nach Größenausmaß auch maßgeblich funktionseinschränkend an der Herzklappe wirken.



Abb. 6 – Mechanische Herzklappe

St. Jude Medical Bileaflet – Künstliche, mechanische Herzklappe in einem Design mit zwei faltbaren Ventilen für den gerichteten Blutfluss

Um diesem ursächlich entgegenzuwirken, ist es ärztliche Pflicht, dem Patienten eine leitliniengerechte, lebenslange Antikoagulation angedeihen zu lassen. Dennoch ist leider auch diese medikamentöse Therapie nicht ohne Risiken. Prolongierte Blutungen und Hämorrhagien spielen hier, besonders bei älteren Patienten mit erhöhter Sturzgefahr eine große Rolle und sollten so stets eine fundierte Abwägung von Nutzen und Risiko der Therapie nach sich ziehen [19, 20].

Ferner sei noch ein für die mechanischen Bauformen typisches Phänomen erwähnt: Der Prothesenklick. Dieser entsteht durch das Zuschlagen der Klappe. Die Segel prallen auf den Klappenring und erzeugen so ein Geräusch. Einzelne Patienten empfinden dies anfänglich als störend, wobei die Mehrheit dieser sich rasch daran gewöhnt.

Sicherlich besitzen mechanische Klappenprothesen auch positive Eigenschaften. Besonders hervorzuheben sei hier die lebenslange Funktionalität der Klappeneinheit, unter Voraussetzung einer optimalen Nachsorge und Antikoagulation des Patienten. In den seltensten Fällen besteht eine klappenbedingte Indikation zu einer Reoperation [21]. Zusammenfassend betrachtet erwäge man generell jüngere Patienten, aufgrund des jungen Lebensalters mit möglichst langlebigen Klappenprothesen zu helfen und somit mit mechanischen Prothesen zu versorgen.

Biologische Prothesen, hier vor allem tierische Modelle, werden prinzipiell entsprechend ihres Ursprungs in Schweine- (porcine) und Rinderklappen (bovine) gegliedert. Letztere werden aus Rinderperikard geschnitten, zu Herzklappen verarbeitet und schließlich in ein Gerüst (meist ein Stent) eingenäht (Abb. 7). Herzklappenprothesen von Schweinen bestehen in der Regel wiederum aus unveränderten porcinen Herzklappen. Diese werden schlicht gereinigt und ebenfalls in ein metallenes Edelstahlgerüst eingenäht (Abb. 8). Beiden Typen ist allerdings die Fixierung in Glutaraldehyd gemein. Diese verlängert die biologische Halbwertszeit und desinfiziert die Prothesen, steht allerdings zugleich im Verdacht den Kalzifizierungsprozess der Klappe in vivo zu beschleunigen [22].



Abb. 7 – Bovine Perikardherzklappe

Carpentier-Edwards PERIMOUNT – Biologische Herklappenprothese konstruiert aus bovinem Perikard in ein rigides Titanstentgerüst eingenäht.



Abb. 8 – Porcine Herzklappenprothese

Carpentier-Edwards S.A.V. – Porcine xenogene Prothese einer Mitralklappe chemisch und biologisch aufbereitet und gereinigt eingenäht in ein Edelstahlgerüst.

Die Arbeitsgruppe von Ruiz et al. zeigte 2005 einen innovativen Vorschlag um genau diesem Problem der Kalzifizierungsprozesse entgegenzuwirken. Sie verwendeten porcine Dünndarmsubmukosa als Klappenmaterial und implantierten es einer Serie von Schweinen. Beobachten konnten sie eine deutlich geminderte Immunantwort des Empfängers, was zum Einen eine sehr geringe Kalzifizierung zur Folge hatte und zum Anderen eine sehr gute Integritätstendenz der Klappenprothese mit nativem Herzgewebe. [23]

Das beherrschende Problem der neueren biologischen Prothesen ist aber eine progrediente Kalzifizierung der Klappen mit voranschreitendem Implantationsalter [24]. Ursache hierfür ist nach aktueller Meinung auch unser Immunsystem, welches die Klappe als körperfremdes Material erkennt und dementsprechend attackiert [25]. Die Folge ist eine deutlich eingeschränkte Funktionsleistung und nicht selten werden die Patienten reoperationspflichtig. Allgemeingültig geht man daher von einer Lebensdauer biologischer Prothesen von ca. 15 – 20 Jahren aus. Ein großer Vorteil der biologischen Varianten wiederum ist, dass sie den natürlichen Herzklappen in Bezug auf ihre Anatomie deutlich näherkommen als ihr mechanischer Gegenspieler und somit auch einen deutlich natürlicheren Blutfluss erlauben (deutlich weniger Verwirbelungen oder Turbulenzen). Ferner kann hier weitestgehend auf die risikobehaftete

durchgehende Antikoagulation, wie sie beim mechanischen Klappenersatz obligat ist, verzichtet werden.

Ableitend aus den erwähnten Erkenntnissen ist nun allgemeiner Konsens, dass Patienten >65 Lebensjahren und ohne bereits vorbestehende Indikation zur dauerhaften antikoagulativen Therapie vorwiegend biologische Herzklappen erhalten sollten. Jüngeren Patienten <65 Lebensjahre hingegen wird mehrheitlich eine Therapie mit mechanischen Klappenprothesen empfohlen. Überdies zeigten Weber und Kollegen erneut in einer aktuellen Studie, dass Patienten, die jünger als 60 Jahre sind, keinen signifikanten Nutzen einer biologischen Klappe haben [26].

1.4 Tissue Engineering

Resümierend lässt sich nun schlussfolgern: Trotz des immensen technischen und medizinischen Fortschrittes der letzten Jahrzehnte gibt es bis dato keine Herzklappenprothese vergleichbar in Funktionalität und Lebensdauer mit denen der nativen Klappen. Unzählige Arbeitsgruppen weltweit beschäftigen sich seit geraumer Zeit mit genau diesem Problem.

Ein Ansatz genau dieser aktuellen Forschung, den erwähnten Problemen der zurzeit zur Verfügung stehenden Alternativen entgegenzuwirken, ist die Gewebezüchtung (Tissue Engineering – Abb 9). Ziel des Tissue Engineering ist es, krankes Gewebe – später möglicherweise auch komplette Organe – durch körpereigenes gesundes Gewebe, welches zuvor in vitro gezüchtet wurde zu ersetzen. Bereits in den 80er und 90er Jahren als bewusst wurde, dass ein stetiger Mangel an Spenderorganen unausweichlich wird, begann die erste Arbeit in diesem Forschungszweig [27-29].

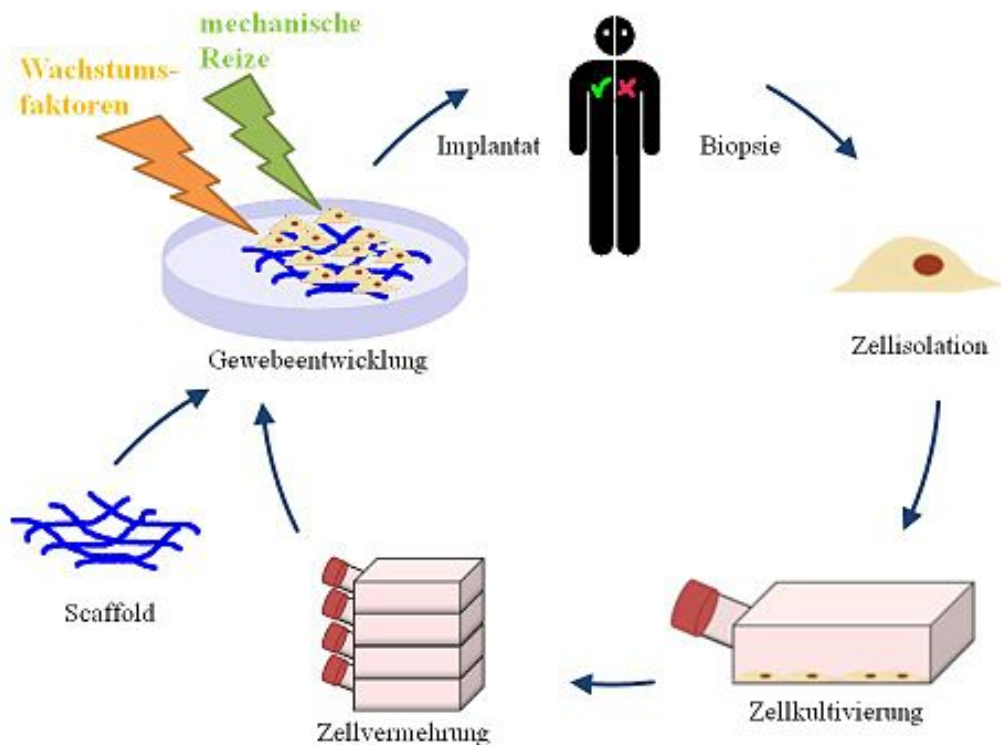


Abb. 9 – Tissue Engineering

Modell des Tissue Engineering. Extraktion von autologen Zellen und Isolation dieser. Anschließende Kultivierung und Vermehrung. Hierauf gegebenenfalls Aufbringen der autologen Zellen auf ein Gerüst und Anzuchten der Zellen mittels verschiedener Stimulatoren. Implantation des tissue-engineerten Implantates in den Zellspenderorganismus.

Prinzipiell findet zuerst eine Gewebeentnahme des Spender/Empfänger-Organismus statt. Anschließend wird diese Probe nun in vitro kultiviert und die Zellvermehrung angeregt. Abhängig von dem gewünschten Implantationsort trifft man schließlich die Wahl der Trägermatrix. In dem in dieser Arbeitsschrift dargelegten Fall des Pulmonalklappenersatzes entschied man sich für das dezellularisierte Kollagengerüst einer Schweineherzklappe. Diese wurde schließlich mit den zuvor entnommenen autologen Spenderzellen besiedelt und im letzten Schritt des Verfahrens dem Spender/Empfänger implantiert.

Klaren Nutzen dieses Ansatzes des Tissue Engineering erhofft man sich durch die ausgeschaltete Immunantwort des Empfängerorganismus, da dem Patienten fast ausschließlich körpereigenes Gewebe implantiert wird. Das Ausbleiben der gefürchteten Immunreaktion ermöglicht nun somit den Verzicht der Einnahme immunmodulierender Medikamente vor allem in der Transplantationsmedizin und in Bezug auf Herzklappen, welche durch das Verfahren von Tissue Engineering hergestellt wurden. Man geht von einer deutlich längere Lebensdauer dieser Herzklappen aus. Denn wie bereits unter 1.3.3 erwähnt, wird eine starke Korrelation zwischen Verkäl-

kung (und somit auch Lebensdauer) der Herzklappe und der Immunreaktion des Empfängers angenommen. Einen weiteren bedeutenden Nutzen dieser Methode vermutet man in der Fähigkeit des Gewebes, Organes oder wie hier relevant der Klappenprothese, mit dem Organismus zu wachsen. Vor allem bei Kindern und jungen Patienten könnte sich ein solches Vermögen als absolut bahnbrechend erweisen.

1.5 Fragestellung

Die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Optimierung und kritischen Betrachtung einer in unsere Arbeitsgruppe etablierten Applikationsmethode tissue-engineerter Pulmonalklappen am Schafmodell anhand angiographisch erhobener Bilddaten. Mittels dieser wurde eine Analyse bestimmter Gefäßdiameter, und eine retrospektive Lagekontrolle in Zusammenhang mit der Stentimplantation durchgeführt.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Material

2.1.1 Versuchstiere

Bei den in unserer Arbeitsgruppe verwendeten Versuchstieren handelte es sich um sowohl weibliche als auch männliche Schafe vom Typ Shropshire und EasyCare. Im Durchschnitt waren die Tiere ein Lebensjahr alt.

Tabelle 1 – Versuchstierübersicht

Übersicht der hier abgehandelten Versuchstiere mit relevanten Daten. Datum der Implantation an dem die Stentprothese in das Versuchstier eingebracht wurde. Follow-Up Untersuchungen in Form einer CT-Diagnostik fand bei drei Versuchstieren statt. Bei erfolgreichem primären Endpunkt fand die Explantation der Stentprothese statt.

Schafnummer	Datum Implantation	Datum Follow-Up	Datum Explantation
1/TE 35	17.05.2010		30.08.2010
2/ TE 36	25.05.2010		13.09.2010
3/ TE 37	PU		
4/ TE 38	10.01.2011	11.04.2011 (CT)	18.04.2011
5/ TE 39	PU		
6/ TE 40	PU		
7/ TE 41	28.03.2011	20.06.2011 (CT)	
8/ TE 42	04.04.2011	27.06.2011 (CT)	04.07.2011
9/ TE 43	PU		
10/ TE 44			
11/ TE 45	10.05.2011		12.09.2011
12/ TE 46	20.06.2011		31.10.2011
13/ TE 47	PU		
14/ TE 48	PU		
15/ TE 49	21.11.2011		10.12.2011
16/ TE 50	30.01.2012		
17/ TE 51	28.11.2011		
18/ TE 52	06.02.2012		14.05.2012
19/ TE 53	20.02.2012		10.03.2012

20/ TE 54	PU	
21/ TE 55	17.04.2012	
22/ TE 56	07.05.2012	21.06.2012

Bei den mit PU (Polyurethan) gekennzeichneten Versuchstieren fand eine Implantation einer speziellen Art von Herzklappenprothese statt, welche in diesem Arbeitsschritt keine Bearbeitung fand.

Bei folgenden Versuchstieren kam es zu einem vorzeitigen Versuchsabbruch aufgrund von Komplikationen, welche nachfolgend aufgeführt werden:

Tabelle 2 – Vorzeitiges Versuchsende
 Vielfältige Komplikationen führten zu vorzeitigem Versuchsabbrüchen.

Schafnummer	Datum Versuchsende	Überlebenszeit	Begründung
4	18.04.2011	3 Monate	Exitus am Tag der Explantation am ehesten wegen einer Endokarditis
10			Drei Stents in der Implantation. Vorzeitiges Versuchsende
15	10.12.2011	19 Tage	Migration des Stents - Stentquerlage im Ventrikel mit Obstruktion des RVOT
16	30.01.2012	0 Tage	Trikuspidalklappenverletzung bei Implant
17	28.11.2011	0 Tage	Stent an Pulmonalbifurkation
19	10.03.2012	18 Tage	Komplette Stenose der artifiziellen Klappe
20			Technische Schwierigkeiten - Keine Applikation des Stents möglich
21	17.04.2012	0 Tage	Stent an Pulmonalbifurkation
22	21.06.2012	45 Tage	Migration des Stents - Lage oberhalb der nativen Klappe

2.1.2 Verwendete Stents

Die hier verwendeten Stents bestanden ausschließlich aus dem Material Nitinol – eine Legierung aus 55% Nickel und 45% Titan. Entwickelt wurde diese 1958 im Na-

val Ordnance Laboratory, USA. Hersteller der von uns gebrauchten Nitinolstents ist die Firma Nitinol Devices + Components INC, Fremont, USA.

Die herausragende und einzigartige Eigenschaft der Nitinolstents ist die sogenannte Formgedächtnislegierung (shape-memory). Bei niedrigen Temperaturen, beispielsweise Raumtemperatur, lässt sich das Material verformen, in unserem Fall komprimieren und behält diese gewünschte Form. Sobald das Material nun implantiert wird und sich somit idealerweise auf 37 Grad Celsius Körpertemperatur erwärmt, strebt es danach, seine ursprüngliche Form (also diejenige vor unserer Manipulation) erneut einzunehmen. Somit expandiert der Stent selbständig im Gefäßsystem und ermöglicht so den Verzicht auf einen Ballon an der Katheterspitze inmitten des Stents als Expansionshilfe, wie es bei Edelstahlstents meist üblich ist. Bei voller Expansion des Nitinolstents erlangt der hier verwendete Stent einen Durchmesser von 22 bis 29mm und eine Höhe von 28mm, aufgebaut aus zwei Reihen von jeweils 14 Rauten.

Stentprototyp – Nachteil des allgemein gebräuchlichen Stents speziell in dieser Forschung ist die regelhafte Zylinderform. Diese entspricht nun leider sehr wenig der Anatomie des RVOT, welcher wiederum eher in Form eines Konus aufgebaut ist. Folge sind mehr oder minder ausgeprägte paravalvuläre Leckagen. Um diese zu vermeiden, entwickelten wir mithilfe der Firma OptiMed (Medizinische Instrumente GmbH, Ettlingen, Deutschland) Stents (Abb. 10), welche besser der Anatomie des RVOT entsprechen.

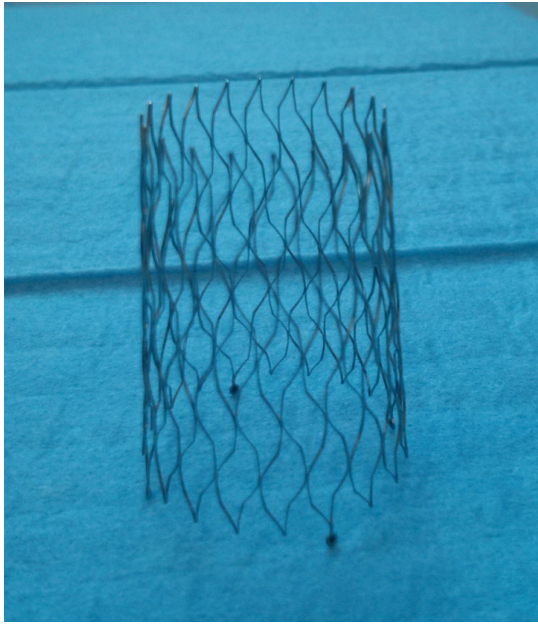


Abb. 10 – Konischer Stentprototyp

Der in dieser Arbeit verwendete Stent aus Nitinol ist ein Prototyp und entstand mithilfe der Firma OptiMed Medizinische Instrumente GmbH, Ettlingen, DE. Das der nativen Anatomie entsprechende konische Design, mit einer Diameter-Zunahme am subvalvulären Teil dient einer geringeren Migrationstendenz.

2.1.3 Applikationssystem

Als Applikationskatheter findet ein von Herrn Klaus Mück entwickeltes Kathetersystem (adaptiert nach Original der Firma OptiMed Medizinische Instrumente GmbH, Ettlingen, Deutschland) Verwendung.

Folgend wichtige Eckdaten dieses Systems: Gesamtlänge 120cm, verwendeter Anteil ca. 103cm, Außendurchmesser 22 French (6,7mm), Innendurchmesser/ Laderaumdurchmesser 18 French (6mm), Laderaumlänge (in welchen der Stent appliziert wird) 4,5cm. Das distale Ende formt eine aus Silikon bestehende, ovale, am ehesten einer Olive ähnelnde Struktur an der Katheterspitze (Abb. 11). Sinn dieser ist es, ein möglichst atraumatisches Vorschieben des Katheters im Gefäßsystem zu ermöglichen. Das proximale Ende bildet eine sogenannte „Pusher“-Applikation zum Öffnen der Ladekammer und somit Freisetzen des Stents (Abb. 12).



Abb. 11 – Applikationskatheter

Der hier verwendete Applikationskatheter hat einen Aussendurchmesser von 22 French. Die Ladekammer misst 18 French. Am weitest distal gelegenen Teil befindet sich die Olive, welche dem Gewebeschutz dient.



Abb. 12 – Applikationskatheter

Am proximalen Anteil des Applikationskatheters befindet sich der „Pusher“. Dieser dient der Öffnung der Ladekammer und somit der Applikation des Stents

2.2 Methoden

2.2.1 Tissue Engineering und Aufbereitung der Klappentragenden Stents

Schweineherzen wurden von einem lokalen Schlachter (Hofschlachtereier Muhs, Krummbek, Deutschland) und Schafsdünndarmsegmente von der Schlachtereier Demir GmbH in Wankendorf, DE bezogen. Aus dem Schweineherz wurde nun die Pulmonalklappe herausgetrennt und weitestgehend von Fett und Muskulatur befreit. Nur die Klappe an sich, ein Teil des Truncus pulmonalis, und ein kleiner subvalvulärer Ring aus Myokard blieben erhalten. Zum Schutz der Klappenprothesen vor insbesondere mechanischem Stress inmitten des Metallstents fand die Anwendung der bereits er-

wähnten Schafsdünndarmmukosa (Abb. 13) gebrauch. Vorweg wurde diese jedoch in mehreren Schritten aufbereitet.

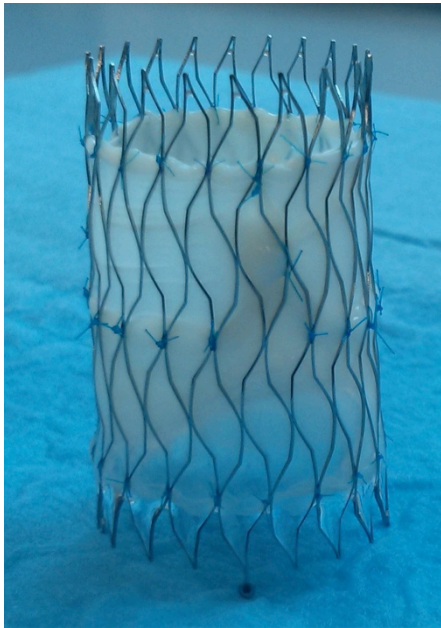


Abb. 13 – Stent mit zirkulärer Mukosa

In den Stent wurde zirkulär aufbereitete Schafsdünndarmmukosa eingenäht. Diese dient dem Schutz der Klappe vor mechanischem Stress.

Anfänglich wurde der Dünndarm mehrfach mit einer phosphatgepufferten Salzlösung (PBS) (PAA Laboratoris GmbH, Pasching, Österreich) gespült und 15 Minuten in Povidon-Iod Lösung (Mundipharma GmbH, Limburg/Lahn, Deutschland) inkubiert. Jetzt erst wurde die Dünndarmmukosa in den Nitinolstent eingenäht. Hieraufhin wurde nun auch die zuvor präparierte porcine Pulmonalklappe in dem Stent fixiert (Abb. 14).

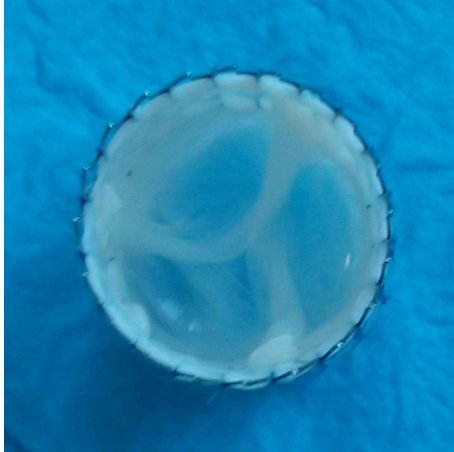


Abb. 14 – Klappentragender Stent

In den mit Schafsdünndarmmukosa ausgekleideten Stent wurde die biologisch dezellularisierte porcine Pulmonalklappe eingearbeitet.

Nach erneutem gründlichen Spülen mit PBS Lösung musste die Klappenprothese aus Stent, Mukosa und Pulmonalklappe noch ein 48stündiges Bad in einer Antibiotikallösung (standardisiertes Gemisch aus: 1,2mg Amikacin, 3mg Flucytosin, 1,2mg Vancomycin, 0,3mg Ciprofloxacin, 1,2mg Metronidazol und 1ml aqua ad injectionem) durchlaufen.

Schließlich fehlte noch der Dezellularisierungsprozess der Klappenprothese, um im späteren Verlauf eine Besiedelung mit den primären körpereigenen Zellen des Wirtes zu erlauben. Hierfür wurde das Konstrukt mit 0,05%iger Trypsin und 0,02%iger EDTA (Merck Millipore Biochrom AG, Berlin, Deutschland) Lösung bei 5% CO₂ für 12 Stunden inkubiert.

Ziel der vorangegangenen Arbeitsschritte war es, eine komplett dezellularisierte, sterile Pulmonalklappenprothese zu erhalten – fixiert in einem tragenden Gerüst.

Ein zweiter wichtiger Arbeitsprozess war die Zellisolierung und Ernte der Primärzellen. Für unsere Forschung relevant befanden wir, anfänglich Endothelzellen, isoliert aus der Arteria carotis und im weiteren Verlauf der Forschung dann ausschließlich sogenannte CD133+ Zellen aus Knochenmarkpunktionen stammend zu verwenden. Hierfür fand wahlweise eine Operation mit dem Ziel der Extirpation einer Arteria carotis (hieraus wurden nun endotheliale Zellen gewonnen) oder eine Knochenmarkpunktion. Da sich allerdings rasch eine Überlegenheit der weit weniger invasiven Knochenmarkpunktion herausstellte [30], verzichtete man fortan auf die Entnahme der

Arteria carotis. Das Punktat wurde nun mit sterilem PBS verdünnt und mit Ficoll (Copolymer aus Sacharose und Epichlohydrin) zusammen zur Trennung der mononukleären Zellen einer Dichtegradientenzentrifugation unterzogen. Hieraus wurden nun die für uns bedeutungsvollen CD133+ Zellen mittels Anti-CD133+ (Miltenyi Biotech GmbH, Bergisch Gladbach, Deutschland) und EasySep® (StemCell Technologies Inc., Vancouver, Kanada) gewonnen. Die isolierten Zellen wurden in einem Loch einer 96 Lochplatte mit dem Nährmedium M199 (Biochrom AG), 1%iger Penicillin-Streptomycin Lösung, 10%igem fetalem Kälberserum und rekombinantem Fibroblastenwachstumsfaktor (PeproTech, Rocky Hill, NJ, USA) inkubiert.

Zusammenfassend verfügte man bis dorthin über das dezellularisierte Klappengerüst und die Primärzellen, jedoch getrennt voneinander. Wie bereits erläutert, war es allerdings das Ziel, das Herzklappengerüst mit den Primärzellen zu kultivieren. Hierfür wurde die Prothese drei Tage mit den CD133+ Zellen besiedelt. Anschließend wurde der Stent in einem Bioreaktor (Abb. 15) bei konstanten Umgebungsbedingungen für 16 Tage inkubiert.



Abb. 15 – Bioreaktor

Der mit Endothelzellen besiedelte klappentragende Stent wurde in einem eigens entworfenen Bioreaktor einer künstlichen Strömung ausgesetzt - Ziel war die Simulation des physiologischen Blutstromes entlang der tissue-engineerten Klappenprothese.

Der Bioreaktor ermöglichte es, die Prothese einer künstlichen Strömung auszusetzen, vergleichbar mit den physiologischen Kreislaufverhältnissen. Ziel war es, die CD133+ Stammzellen zur Differenzierung in, Endothelzellen und glatte Muskelzellen anzuregen. Darauf folgend wurde der Stent erneut für drei Tage besiedelt.

2.2.2 Implantation

Am Tag der Implantation wurde das rechtzeitig zuvor mit Ketamin i.m. (Ketamin 10%, Bremer Pharma GmbH, Warburg, Deutschland) und Xylazin i.m. (Rompun, Bayer

AG, Leverkusen, Deutschland) prämedizierte Schaf vom Tierstall in unsere Forschungseinrichtung gebracht. Nach der Ankunft wurde umgehend eine periphere Ohrvene lokalisiert und nach Desinfektion mit einem Venenpunktionkatheter punktiert. Hierüber fand schließlich die Einleitung der Allgemeinanästhesie mittels Bolusgabe von Propofol 2% i.v. (Propofol®-Lipuro 2%, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) statt. Anknüpfend wurde das Tier zügig auf dem Tisch der Angiographieeinheit (Optimus M200, Philips Medizinsysteme, Hamburg, Deutschland) platziert und die Atemwege durch einen Trachealtubus gesichert, mithilfe dessen auch eine volumenkontrollierte maschinelle Beatmung (ca. 6L/min Atemminutenvolumen, ca. 12/min Atemfrequenz) ermöglicht wurde. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie und Analgesie dienten Propofol 2% i.v. im Perfusor und Ketamin i.m. als Boli. Volumen wurde mittels Ringerlösung substituiert und in hämodynamisch instabilen Situationen auch durch HAES (HAES-steril®, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg vor der Höhe, Deutschland) ergänzt.

Standardmäßig erhielt jedes Tier kurz vor Beginn des Eingriffes 1500 mg Cefuroxim i.v. (Cefuroxim Fresenius 1500 mg Pulver, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg vor der Höhe, Deutschland) mit Intention der antibiotischen Abschirmung. Zur Entlastung des Magens wurde das Schaf zudem mit einer großlumigen Magensonde versorgt .

Nach erfolgreicher Anästhesieeinleitung und Primärversorgung des Tieres erfolgte die Anlage von ausreichendem Monitoring zur Vitalparameterkontrolle. EKG-Elektroden und ein Pulsoxymetriesensor dienten der kontinuierlichen Ableitung der Herzströme respektive des peripheren Pulses und der Hämoxxygenierung.

Im Anschluss erfolgte schließlich die Vorbereitung für den eigentlichen Eingriff. Hierfür wurden beide Leistengegenden des Versuchstieres mittels Propanol-Wasserstoffperoxid-Tinktur (Kodan® Tinktur forte farblos, Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland) desinfiziert und das Schaf anschließend mit sterilen Tüchern abgedeckt. Nun lokalisierte der Operateur manuell die Arteriae femoralis auf beiden Seiten und platzierte per Punktion eine 5Fr Schleuse (Terumo Medical Corporation, Somerset, NJ, USA) in der linken Arteria femoralis. Diese ermöglichte wiederum eine kontinuierliche, invasive Blutdruckmessung. Hierauf folgte die Anlage einer 9Fr Schleuse in der rechten Vena femoralis, über welche mit Hilfe eines Angiographie-Ballonkatheters (7-F Arrow-Berman Angiographie Catheter, Teleflex Medical, Limerick, PA, USA) und gegebenenfalls eines Pigtail-Katheters (5-Fr Expo® Angio-

graphic Catheter, Boston Scientific, Natick, MA, USA) umfangreiche angiographische Messungen der Klappengröße und Beschaffenheit der Gefäßsituation stattfinden konnten. Zu diesem Zweck diente eine Hochdruck-Injektionsspritzenpumpe zur Kontrastmittelgabe (IMERON®, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland). Ferner wurden die Druckverhältnisse in Pulmonalarterie, rechtem Ventrikel und rechtem Atrium sowie auch in der Vena cava bestimmt. Zur eigentlichen Applikation der klappentragenden Stentprothese wurde nun ein Führungsdraht über die 9 Fr Schleuse in die rechte Vena femoralis eingelegt und simultan 5000 IE Heparin (Heparin-Natrium-ratiopharm®, ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) über die zuvor punktierte Ohrvene appliziert. Ziel der Heparinisierung war es, eine ausreichende Antikoagulation zu gewährleisten und so einer massiven koagulativen Reaktion des Schafblutes und der Instrumente als Fremdkörperoberflächen zuvorzukommen. Anschließend wurde die erwähnte 9 Fr Schleuse entfernt und durch eine deutlich großlumigere 22 Fr Schleuse (22-F Introducer Sheath, W. L. Gore & Associates Inc., Flagstaff, AZ, USA) ersetzt. Derweil wurde der Katheter mit dem Stent beladen. Zuerst wurde das Applikationsinstrument ausreichend mit steriler Kochsalzlösung gespült, um eine ausreichende Gleitfähigkeit zu erreichen. Hieraufhin wurde der klappentragende Stent insofern präpariert, dass man ihn ausreichend komprimierte (faltete), sodass er in der Ladekammer des Katheters mühelos Platz fand. Nun wurde noch mehrmals der problemlose Abwurf des Stents getestet, um in vivo technischen Komplikationen zuvorkommen zu können.

Nach abgeschlossener Vorbereitung folgte die eigentliche Applikation. Hierzu wurde der 20 Fr Katheter mithilfe des Führungsdrahtes und der liegenden 22 Fr Schleuse in das Gefäßsystem geschoben. Zuerst durch die Vena femoralis, dann antegrad in Richtung rechtes Herz durch die Vena iliaca und Vena cava inferior. Angekommen im rechten Vorhof galt es möglichst vorsichtig die Trikuspidalklappe in Richtung Herzkammer zu überwinden und den Stent bestenfalls exakt inmitten der nativen Pulmonalklappe zu positionieren - all dies mithilfe von intermittierender röntgenologischer Durchleuchtung des Tieres. Nach Erreichen der gewünschten Position wurde der Stent nun freigesetzt. Die zuvor in den Stent eingenähte und mit Spender-/Empfängerzellen besiedelte, porcine Klappenprothese sollte nun die Funktion der an die Gefäßwand gepressten, immobilisierten, nativen Klappe übernehmen. Hiernach folgte das vorsichtige Entfernen des Katheters und mittels Kontrastmittel erneute An-

giographie. Diese diente im Wesentlichen einer unmittelbaren Lagekontrolle des Stents und sollte indes auch die Funktionalität der Klappenprothese verifizieren (Abb. 16).



Abb. 16 – Angiographische Darstellung

Mittels Kontrastmittelinjektion und röntgenologischer Durchleuchtung des Herzens wurde eine Darstellung des rechten Herzens möglich. Links ist die native Situation sichtbar. Rechts stellt sich der implantierte Stent dar.

Nach erfolgreicher Intervention wurde das im Voraus applizierte Heparin mittels 5000 IE Protamin (Protamin VALEANT®, Meda Pharma GmbH & Co. KG, Bad Homburg vor der Höhe, Deutschland) antagonisiert und die Gefäßschleusen gefolgt von umgehender, manueller 20 minütiger Kompression beider Leisten entfernt. Anschließend wurden die Hautinzisionen mit jeweils einer Einzelknopfnahm versehen. Zur postoperativen Analgesie erhielten die Tiere ein Depot von 1,4 mg/kg KG Caprofen s.c. (Rimadyl Rind®, Pfizer GmbH Tiergesundheit, Berlin, Deutschland).

Nach hämodynamischer Stabilisierung des Tieres und steriler Wundversorgung fand die Extubation unter hinreichender Absaugung und gesicherter Spontanatmung statt.

2.2.3 Follow-Up Untersuchung

Unter Follow-Up Untersuchungen wurden die drei folgenden als relevant befunden: Echokardiographie (Ultrasound System Five, Vingmed Sound, Horten, Norwegen), Angiographie und die Computertomographie (CT) (Siemens Somatom 64, Siemens AG, München, Deutschland). Die Angiographie- und CT-Untersuchungen waren mit einer vorangegangene Allgemeinanästhesie (in der Durchführung nahe dem oben beschriebenen) der Versuchstiere identisch.

- Echokardiographie: Diese wurde unmittelbar nach Abschluss der Implantation und nach weiteren drei Monaten durchgeführt.
- Angiographie: Auch diese Untersuchung wurde stets kurz nach Implantation und drei Monate darauf durchgeführt.
- CT: Einige Versuchstiere wurden einer CT unterzogen.

2.2.4 Explantation/ primäres Versuchsende

Das Versuchsende der abgehandelten Versuchstiergruppe wurde für drei Monate nach erfolgreicher Klappenimplantation definiert. Falls der Exitus nicht ungewollt vor diesem Ende eintrat (bedingt durch diverse Komplikationen), wurden die Versuchstiere mittels 3 mal 20 mmol Kaliumchlorid i.v. euthanasiert und anschließend das Herz zur makro- und mikroskopischen Untersuchung der Klappenprothese sowie des umliegenden Gewebes und auch des Herzens in toto explantiert (Abb. 17).

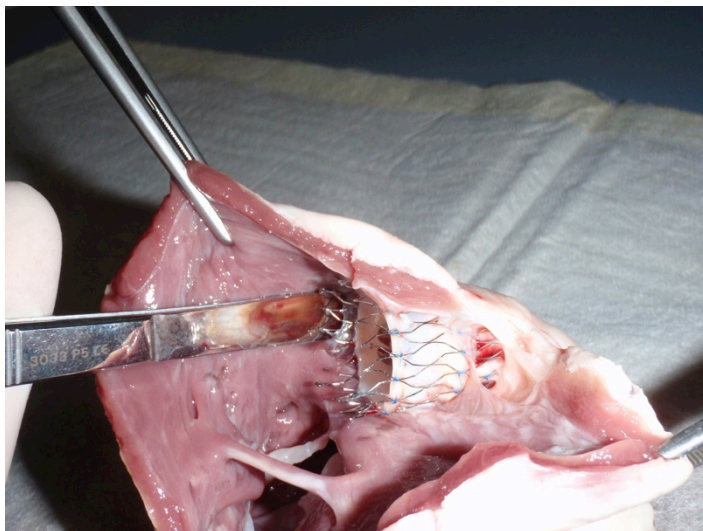


Abb. 17 – Post mortem Analyse

Beispielhaft an dem Herzen von Tier 1 wird hier die post mortem Analyse dargestellt. Der Stent wird herauspräpariert und die Klappenprothese sowohl makro-, als auch mikroskopisch untersucht.

2.2.5 Untersuchungsparameter

Absolut essentielle Grundlage einer jeden wissenschaftlichen Arbeit ist die Objektivität. Daher wird ein Teil der Methodik dieser Arbeit auf ein durch Herrn Dr. med.

Christopher Seitz eingeführtes Messprotokoll zur weitestgehend untersucherunabhängigen Datenerhebung zugreifen.

Analysiert wurden Datensätze, welche mittels kontrastmittelgestützter Angiographie entstanden. Hierzu wurden Aufnahmen vor der Implantation der Herzklappenprothese, unmittelbar danach und kurz vor der Explantation durchgeführt, an zuvor genau definierten Punkten vermessen und die Lokalisation des implantierten Stents ermittelt und beurteilt. Für diese Vermessung von Durchmessern anhand der zuvor angiographisch erhobenen Bilder wurden insgesamt fünf Messpunkte definiert (Abb. 18):

1. Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (RVOT) – Übergang von Ventrikel in subvalvuläre Region.
2. Annulär - Anheftungspunkt der pulmonalen Taschenklappen und somit repräsentativ für den Klappendurchmesser.
3. Subvalvuläres Stentende - Proximal der nativen Klappen gelegen.
4. Supravulvuläres Stentende - Distal der nativen Klappe gelegen.
5. Distale Pulmonalarterie.

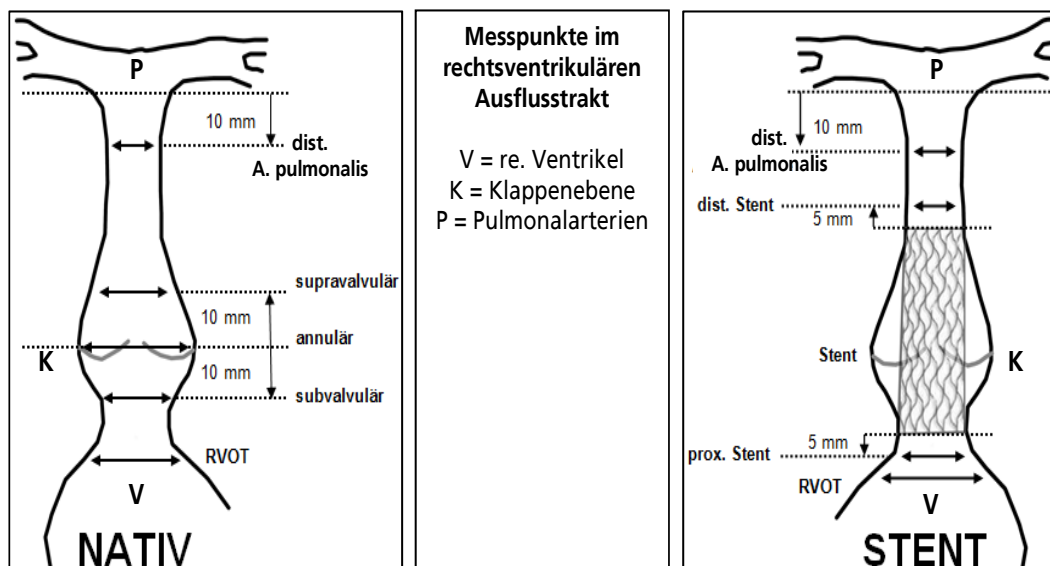


Abb. 18 – Skizze der Messpunkte

Es wurden vier Messpunkte festgelegt anhand welcher eine objektive Erhebung von Daten stattfand.

Bezüglich der Erfassung der Stentpositionen, ebenfalls anhand angiographischer Daten, wurden vier Alternativen festgelegt (Abb. 19):

1. Proximale Lage - Im RVOT befindlich.
2. Orthotope Lage - Stent hat hier die Position der nativen Klappe eingenommen.
3. Distale Lage - Im Truncus pulmonalis.
4. Bifurkale Lage - In der Bifurkation des Truncus pulmonalis in die Arteriae pulmonales.

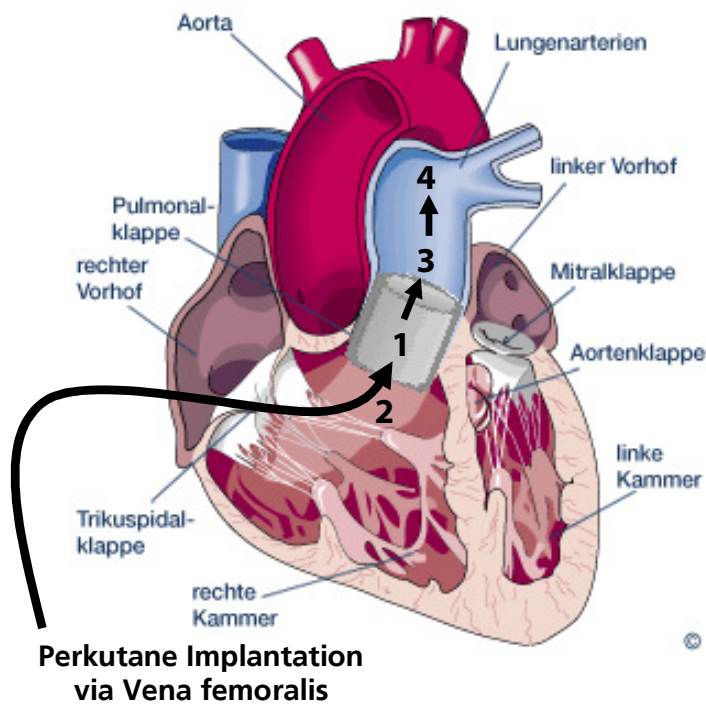


Abb. 19 – Variationen der Stentlokalisierung

Es wurde vier Lagen des implantierten Stents definiert. Subvalvulär, auf Klappenebene, supravulvulär und in den Truncus pulmonalis disloziert.

2.2.6 Kalibrierung

Die Bearbeitung der angiographischen Bilddateien erfolgte mit der Software Osirix DICOM Viewer des Entwicklers Antoine Rosset. Dieses Programm bot keine Möglichkeit der metrischen Vermessung. Somit erfolgte eine Kalibrierung anhand eines standardisierten Angiographiekatheters (siehe auch Dissertation von Dr. med. Christopher Seitz).

Hierzu wurde der Durchmesser des erwähnten Katheters in der Einheit, welche die Software vorgab – Pixel – an acht unterschiedlichen Stellen (Abb. 20) vermessen. Durch die große Anzahl der Messstellen am Katheter wurden Messungenauigkeiten reduziert.

Rechnung zur Kalibrierung -

$\bar{x} = 7,37 \text{ Pixel} = 7F \text{ Kathetherdicke} = 2,3 \text{ mm}$

$7,37 \text{ Pixel} = 2,3 \text{ mm}$

$1 \text{ Pixel} = 2,3 \text{ mm} / 7,37 \text{ Pixel} = 0,31 \text{ mm}$

$1 \text{ Pixel} = 0,31 \text{ mm}$

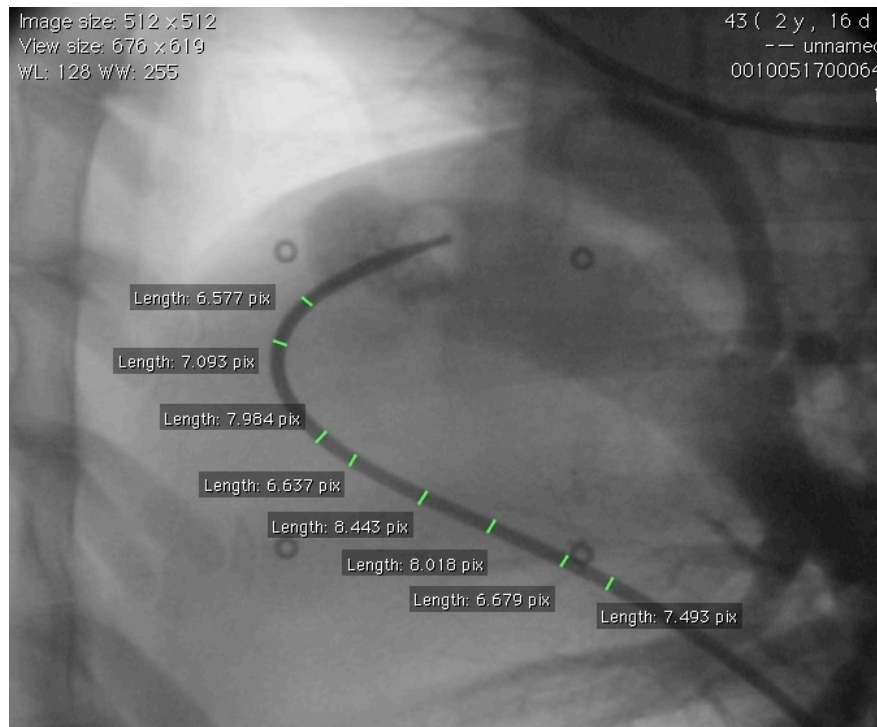


Abb. 20 – Kalibrieren

An acht Messstellen wurde die Dicke eines standardisierten Angiographiekatheters ermittelt. Hieraus konnte man die Umrechnung eines Pixels in mm ermitteln.

2.2.7 Statistik

Statistische Auswertungen dieser Arbeit beliefen sich auf Berechnungen von Mittelwerten, Standardabweichungen, dem Median, der Spannweite im Sinne von Maximum und Minimum und dem Wilcoxon-Test zur Signifikanzberechnung für abhängige Variablen. Für die Berechnungen und Erstellung von Grafiken und Tabellen wurde hier sowohl auf die Software Excel der Firma Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA, als auch auf das Statistikbearbeitungsprogramm SPSS Ver. 22 der Firma IBM Corporation, Armonk, NY, USA zurückgegriffen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Angiographische Parameter

Diese Arbeit befasst sich mit dem graphischen Vermessen vordefinierter Landmarken vor und nach Stentimplantation einer tissue-engineerten Pulmonalklappe bei Schafen. Vermessen wurde die native Pulmonalklappenregion während der Systole und Diastole.

3.1.1 Native Gefäßdiameter – Abb. 21 und Abb. 22

- **RVOT**

Der Mittelwert belief sich systolisch (sys) auf 20,8 mm und diastolisch (dia) auf 26,5 mm, bei einer Standardabweichung von $\pm 7,7 / 5,0$ mm (sys/dia). In der Gesamtheit aller Daten der 13 Versuchstiere ergab sich eine Spannweite der Diameter von minimal 11,2 / 15,5 mm (sys/dia) und maximal von 43,4 / 34,2 mm (sys/dia). Der Median konnte als 19,7 / 27,3 mm (sys/dia) ermittelt werden.

- **Subvalvulär**

Hier ergaben die Messungen einen Mittelwert von 24,8 / 30,8 mm (sys/dia). Die Standardabweichung wurde mit $\pm 5,2 / 4,1$ mm (sys/dia) berechnet. Die Spannweite der Diameter betrug minimal 20,2 / 23,1 mm (sys/dia) und maximal von 41,6 / 37,9 mm (sys/dia). Der Median lag bei 24,4 / 30,7 mm (sys/dia), n= 13 Tiere.

- **Valvulär**

Der Mittelwert der 14 Versuchstiere betrug 34,6 / 32,5 mm (sys/dia) bei einer Standardabweichung von $\pm 8,5 / 4,5$ mm (sys/dia). Das Minimum der Streuung belief sich hier auf 27,9 / 27,3 mm (sys/dia) und das Maximum auf 60,4 / 43,7 mm (sys/dia). Der Median betrug 31,3 / 31,3 mm (sys/dia), n= 14 Tiere

- **Supravalvulär**

Der Mittelwert berechnete sich als 27,9 / 26,3 mm (sys/dia) und die Standardabweichung als $\pm 2,5 / 3,9$ mm (sys/dia). Das Minimum belief sich auf

25,9 / 21,1 mm (sys/dia), das Maximum auf 36,1 / 34,9 mm (sys/dia). Der Median wurde als 27,3 / 25,5 mm (sys/dia) ermittelt, n= 14 Tiere.

- **Truncus pulmonalis**

Der Gefäßdurchmesser betrug hier im Mittel 20,5 / 16,7 mm (sys/dia). Die Standardabweichung betrug $\pm 1,7 / 2,8$ mm (sys/dia). Das Minimum betrug 18,1 / 12,2 mm (sys/dia) und das Maximum der Spannweite betrug 23,7 / 21,1 mm (sys/dia). Der Median betrug 20,4 / 17,2 mm (sys/dia), n = 14 Tiere.

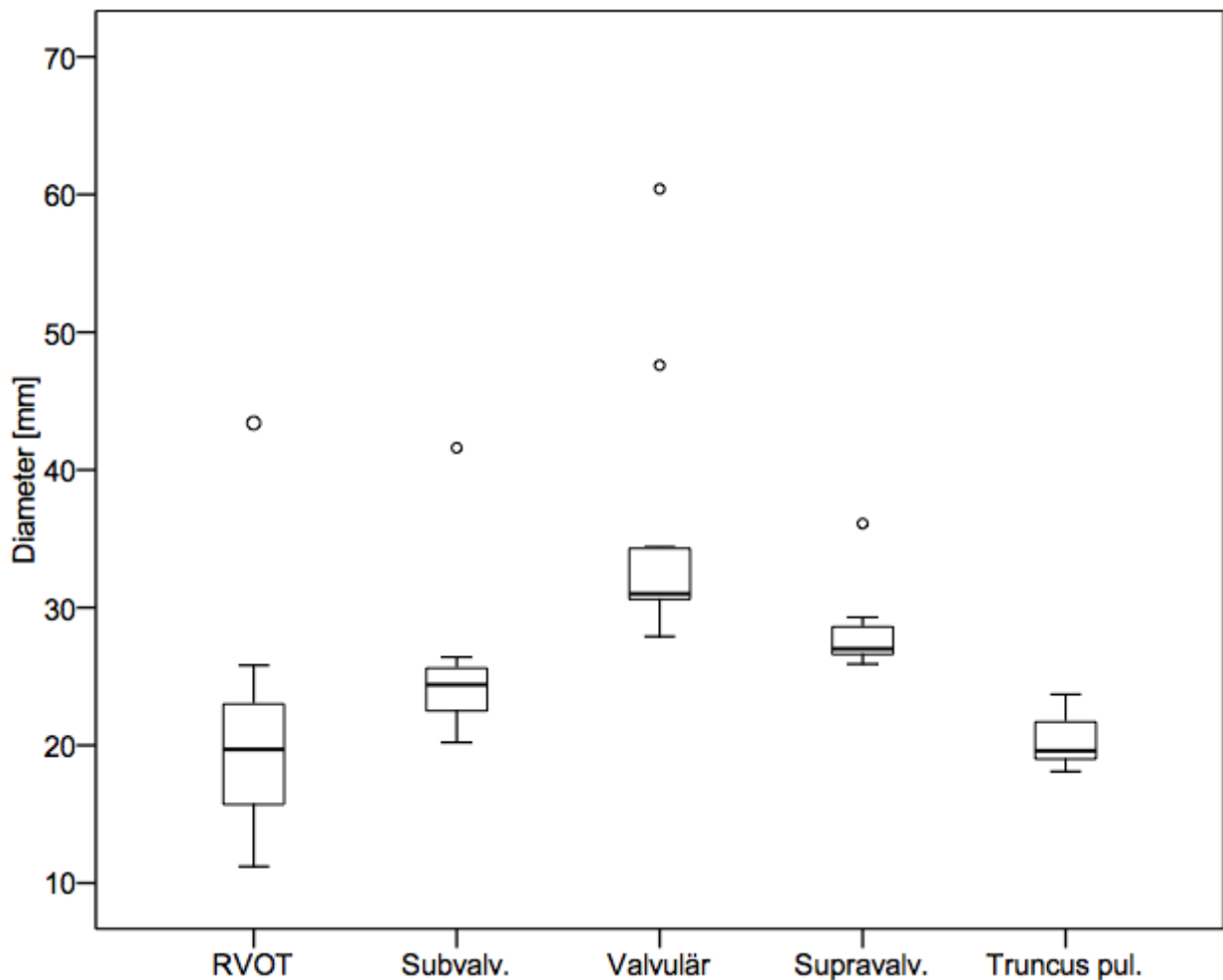


Abb. 21 – Native Gefäßdiameter, Systole

Die Abb. zeigt Box-and-Whisker Plots der nativen Gefäßdiameter vor Implantation des Stents in der Systole mit Median sowie 1. und 3. Quartil. Die Box veranschaulicht den Interquartilabstand.

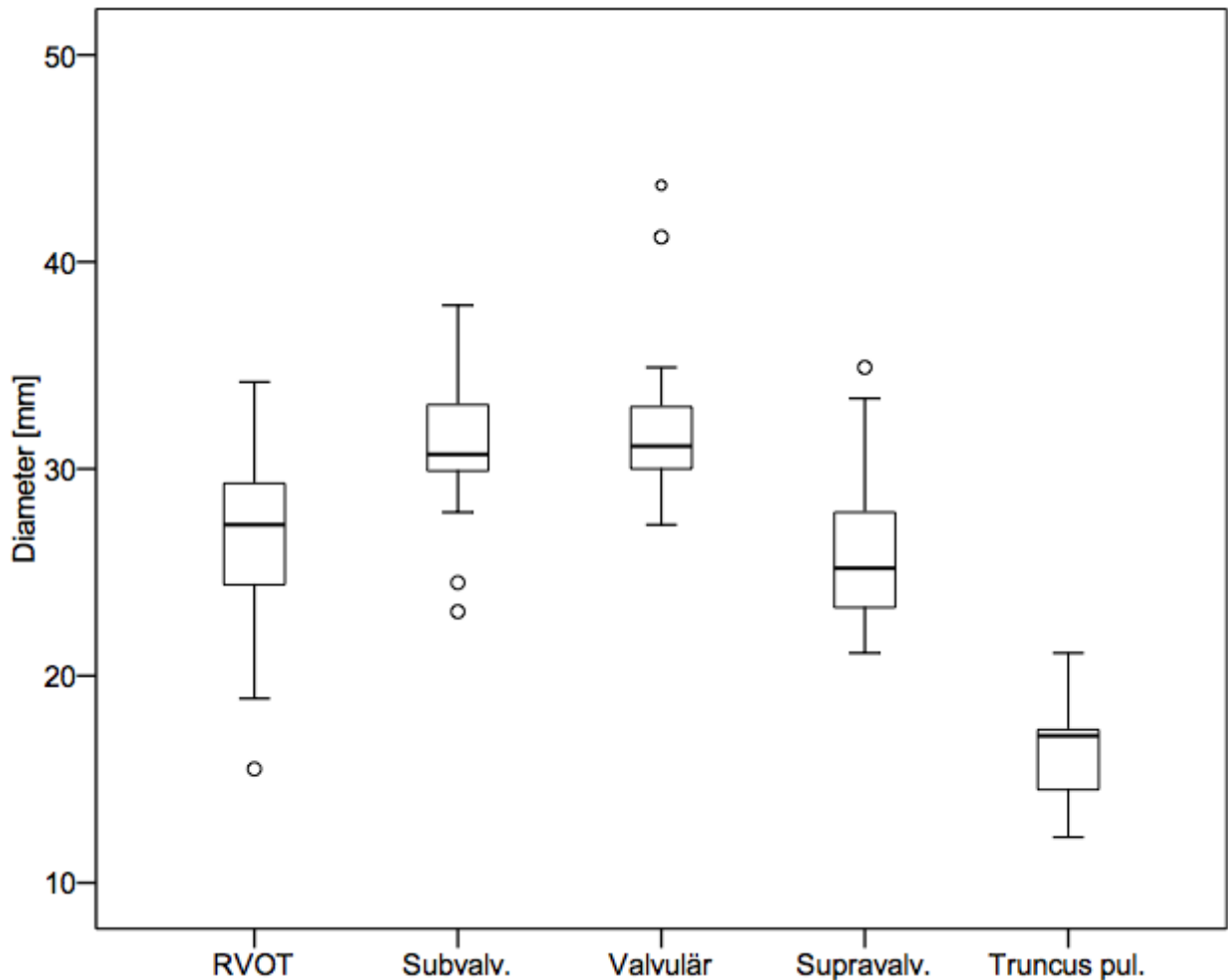


Abb. 22 – Native Gefäßdiameter, Diastole

Die Abb. zeigt Box-and-Whisker Plots der nativen Gefäßdiameter vor Implantation des Stents in der Diastole mit Median sowie 1. und 3. Quartil. Die Box veranschaulicht den Interquartilabstand.

3.1.2 Gefäßdiameter nach Stentimplantation – Abb. 23 und Abb. 24

Kurz nach Implantation der Stentprothese erfolgte eine wiederholte Angiographie. Die graphische Vermessung erfolgte an den standardisierten Landmarken im Abgleich mit den nativen Messergebnissen.

- **RVOT**

Bei Vermessung des RVOT wurde der Mittelwert als 19,5 / 22,7 mm (sys/dia) und eine Standardabweichung von $\pm 4,9 / 4,2$ mm (sys/dia) errechnet. Die Spannweite ergab ein Minimum von 11,2 / 17,0 mm (sys/dia) und ein Maximum von 26,8 / 29,0 mm (sys/dia). Der Median betrug 20,7 / 21,5 mm (sys/dia), n= 8 Tiere systolisch und n= 7 Tiere diastolisch.

- **Subvalvulär**

Hier belief sich der Mittelwert auf 24,3 / 31,4 mm (sys/dia) bei einer Standardabweichung von $\pm 2,9 / 2,7$ mm (sys/dia). Das Minimum betrug 19,3 / 27,6 mm (sys/dia) und das Maximum der Spannweite 27,6 / 35,3 mm (sys/dia). Der Median wurde als 25,0 / 30,5 mm (sys/dia) berechnet, n= 8 Tiere systolisch und n= 7 Tiere diastolisch.

- **Valvulär**

Der Mittelwert dieser Messung betrug 28,3 / 29,3 mm (sys/dia) und die Standardabweichung wurde als $\pm 7,7 / 1,7$ mm (sys/dia) berechnet. Das Minimum betrug 22,3 / 26,8 mm (sys/dia) und das Maximum 41,3 / 31,6 mm (sys/dia). Der Median betrug 27,8 / 29,5 mm (sys/dia), n= 8 Tiere systolisch und n= 7 Tiere diastolisch.

- **Supravalvulär**

Hier befand sich der Mittelwert bei 30,9 / 28,9 mm (sys/dia) bei einer Standardabweichung von $\pm 3,7 / 3,8$ mm (sys/dia). Als Minimum und Maximum wurden 25,3 / 22,8 mm (sys/dia) respektive 37,1 / 33,4 mm (sys/dia) ermittelt. Der Median zeigte sich als 30,5 / 28,9 mm (sys/dia), n= 8 Tiere systolisch und n= 7 Tiere diastolisch.

- **Truncus pulmonalis**

Der Mittelwert betrug 21,2 / 17,5 mm (sys/dia). Die Standardabweichung der erhobenen Messdaten wurde als $\pm 2,9 / 2,2$ mm (sys/dia) berechnet. Das Minimum betrug 16,6 / 22,8 mm (sys/dia), das Maximum 26,1 / 19,4 mm (sys/dia). Der Median betrug 20,6 / 16,0 mm (sys/dia), n= 8 Tiere systolisch und n= 7 Tiere diastolisch.

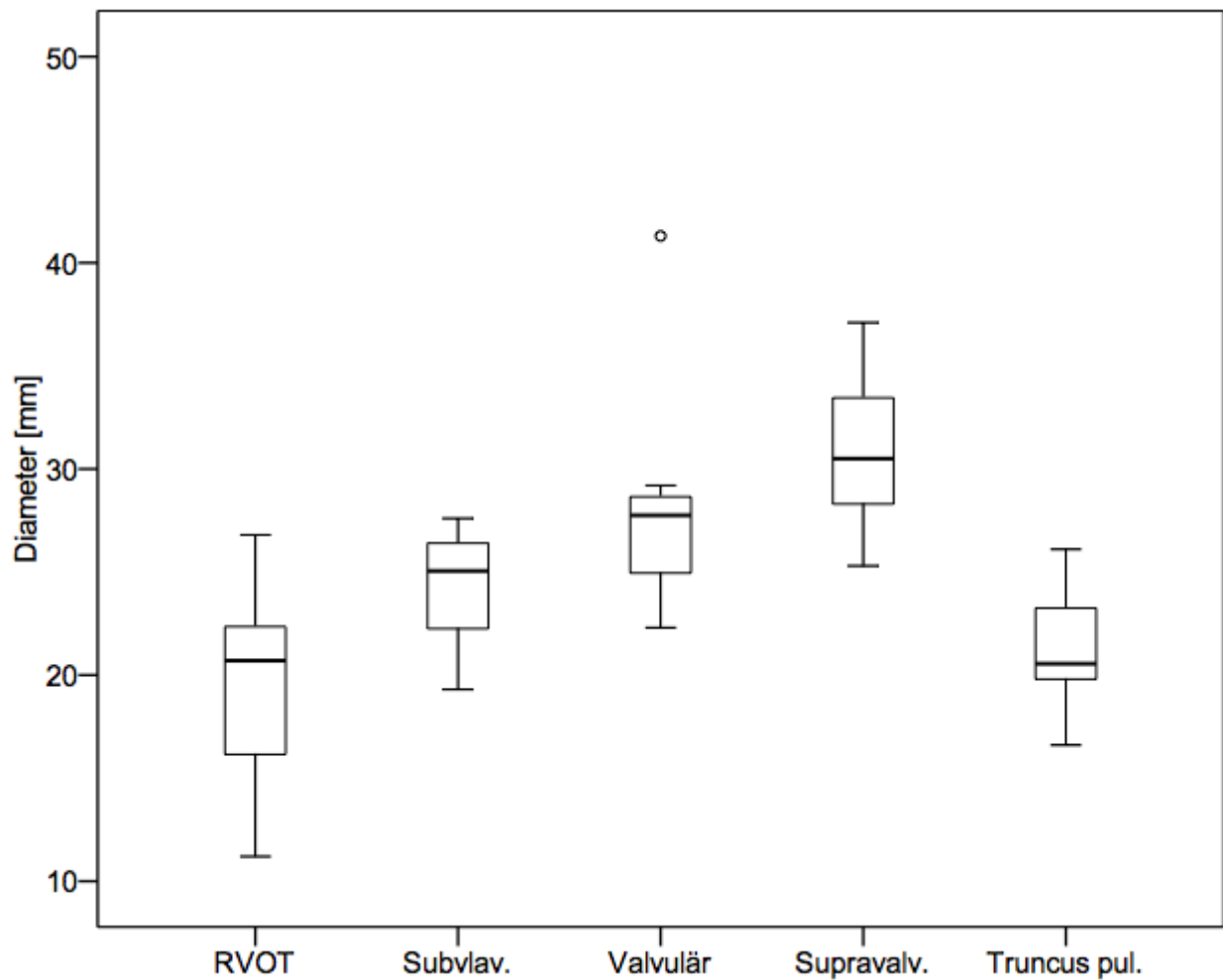


Abb. 23 – Gefäßdiameter nach Implantation, Systole

Die Abb. zeigt Box-and-Whisker Plots der Gefäßdiameter unmittelbar nach der Implantation des Stents in der Systole mit Median sowie 1. und 3. Quartil. Die Box veranschaulicht den Interquartilabstand.

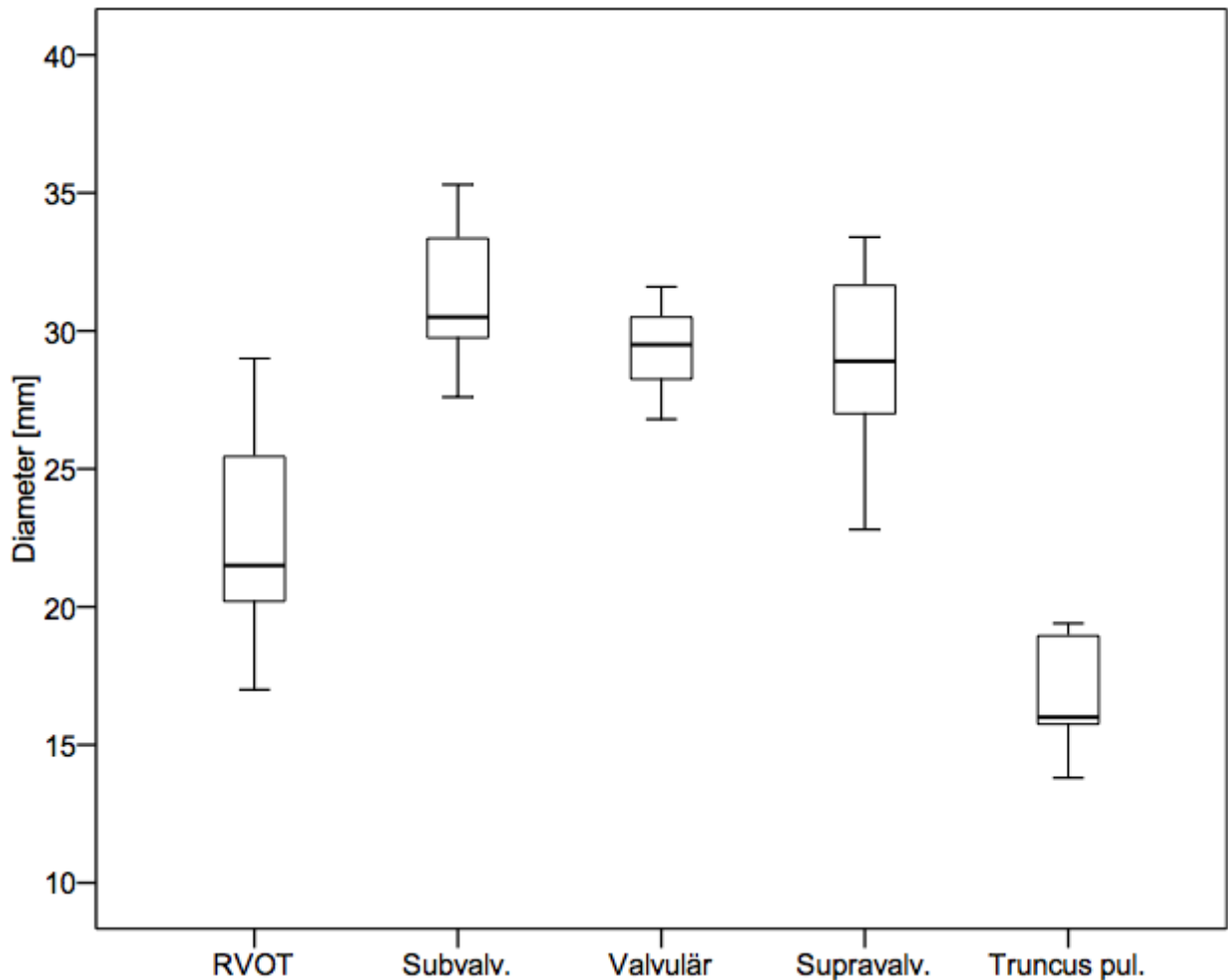


Abb. 24 – Gefäßdiameter nach Implantation, Diastole

Die Abb. zeigt Box-and-Whisker Plots der Gefäßdiameter unmittelbar nach der Implantation des Stents in der Diastole mit Median sowie 1. und 3. Quartil. Die Box veranschaulicht den Interquartilabstand.

3.1.3 Gefäßdiameter vor Explantation – Abb. 25 und Abb. 26

Vor dem geplanten Versuchsende erfolgte eine erneute Angiographie der Tiere mit dem Ziel einer Verlaufsbeobachtung.

- **RVOT**

Der Mittelwert der Diameter betrug 22,4 / 32,8 mm (sys/dia) bei einer Standardabweichung von $\pm 8,6 / 5,5$ mm (sys/dia). Das Minimum der Spannweite belief sich auf 12,8 / 28,0 mm (sys/dia) und das Maximum auf 29,5 / 38,8 mm (sys/dia). Der Median wurde als 24,9 / 31,5 mm (sys/dia) berechnet, n= 3 Tiere.

- **Subvalvulär**

Die Vermessung dieser Stelle erbrachte einen Mittelwert von 29,2 / 41,5 mm (sys/dia). Die Standardabweichung belief sich auf $\pm 6,9 / 9,0$ mm (sys/dia) und die Spannweite auf ein Minimum von 22,1 / 34,4 mm (sys/dia) und Maximum von 35,8 / 51,6 mm (sys/dia). Der Median betrug 29,7 / 38,4 mm (sys/dia), n= 3 Tiere.

- **Valvulär**

Die Messungen erbrachten einen Mittelwert von 27,1 / 30,5 mm (sys/dia) bei einer Standardabweichung von $\pm 2,8 / 5,7$ mm (sys/dia). Das Minimum dieser Messreihe war 23,8 / 26,4 mm (sys/dia) und das Maximum 29,0 / 37,0 mm (sys/dia). Der Median betrug 28,3 / 28,2 mm (sys/dia), n= 3 Tiere.

- **Supravalvulär**

Hier wurde ein Mittelwert des Diameters von 33,3 / 28,2 mm (sys/dia) errechnet. Die Standardabweichung betrug $\pm 0,7 / 1,6$ mm (sys/dia). Das Minimum betrug 32,6 / 26,5 mm (sys/dia) und das Maximum der Spannweite betrug 34,1 / 29,6 mm (sys/dia). Der Median wurde als 33,2 / 28,5 mm (sys/dia) berechnet, n= 3 Tiere.

- **Truncus pulmonalis**

Der Mittelwert der Gefäßdiameter des Truncus pulmonalis belief sich auf 25,8 / 14,4 mm (sys/dia) bei einer Standardabweichung von $\pm 2,0 / 2,4$ mm (sys/dia). Das Minimum betrug 24,1 / 12,5 mm und das Maximum betrug 27,9 / 17,1 mm (sys/dia). Der Median betrug 25,5 / 13,4 mm (sys/dia), n= 3 Tiere.

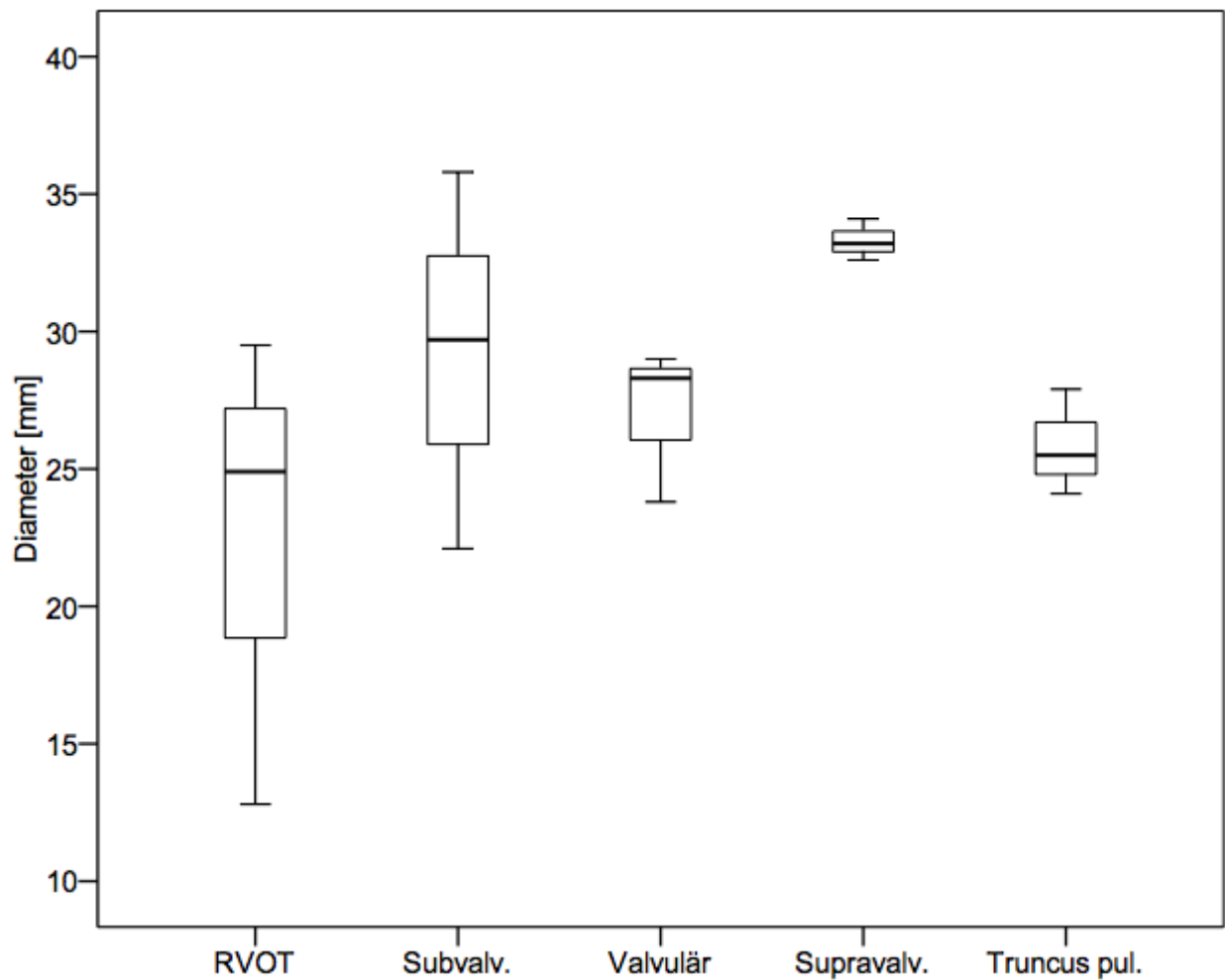


Abb. 25 – Gefäßdiameter vor Explantation, Systole

Die Abb. zeigt Box-and-Whisker Plots der Gefäßdiameter vor der Explantation des Stents in der Systole mit Median sowie 1. und 3. Quartil. Die Box veranschaulicht den Interquartilabstand.

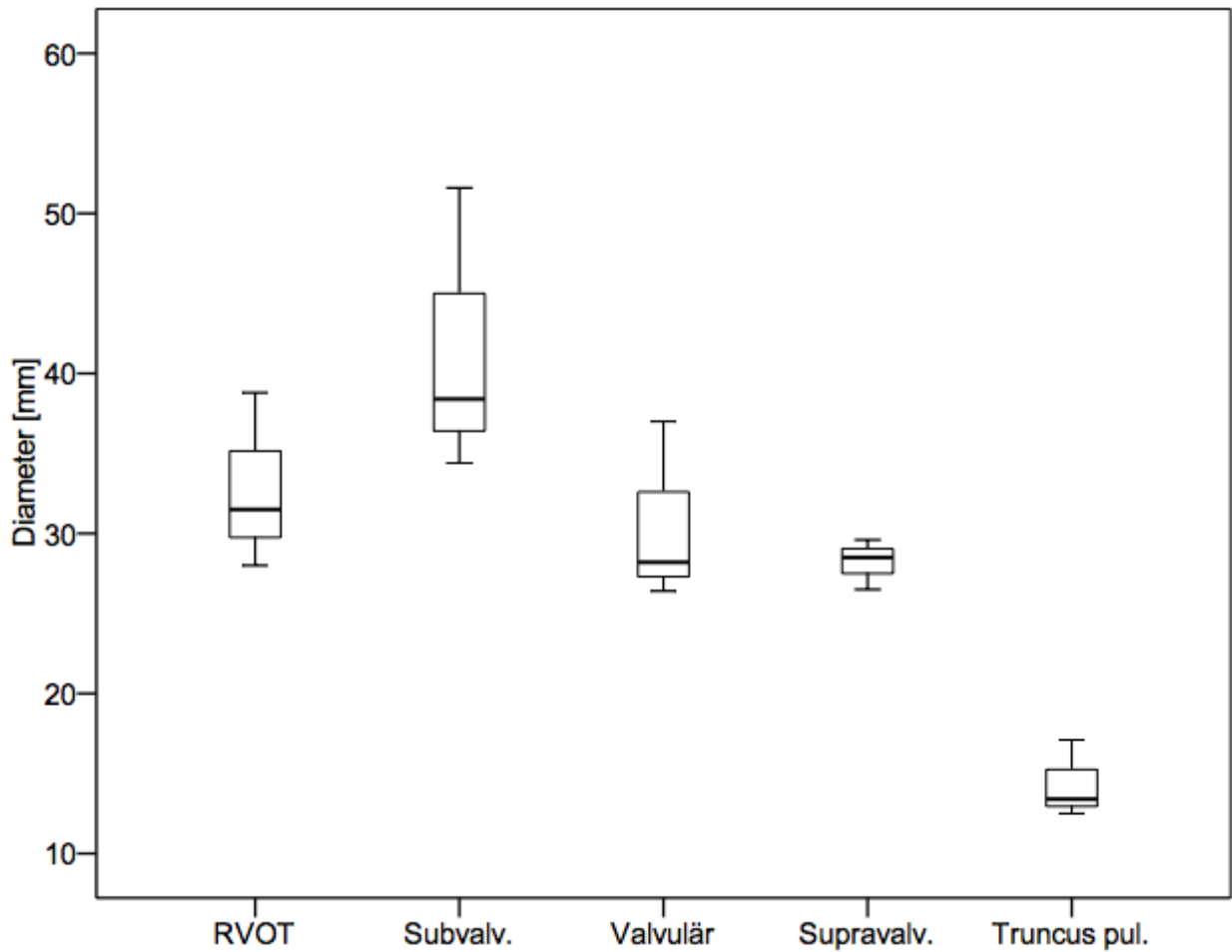
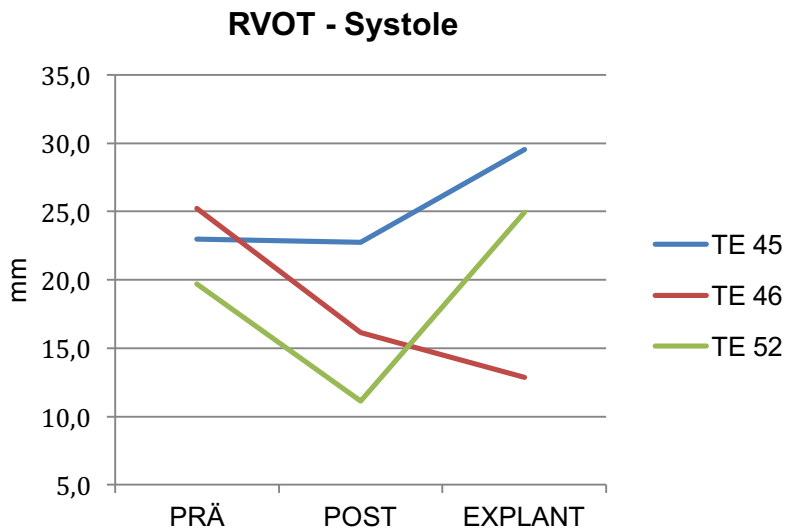
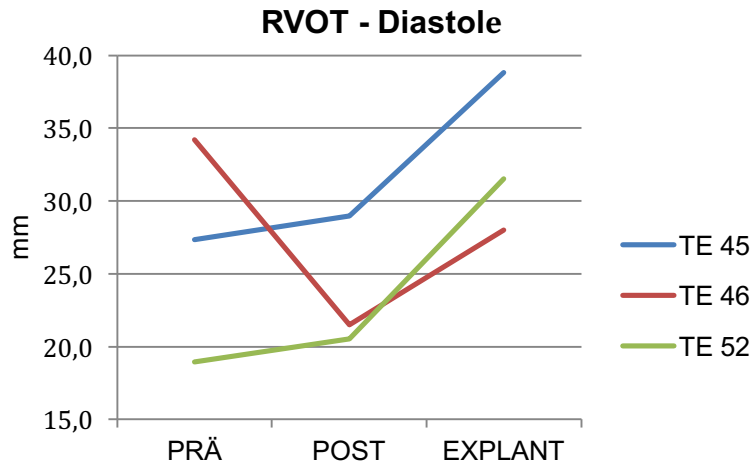


Abb. 26 – Gefäßdiameter vor Explantation, Diastole

Die Abb. zeigt Box-and-Whisker Plots der Gefäßdiameter vor der Explantation des Stents in der Diastole mit Median sowie 1. und 3. Quartil. Die Box veranschaulicht den Interquartilabstand.

3.1.4 Verlaufsbeobachtung des RVOT





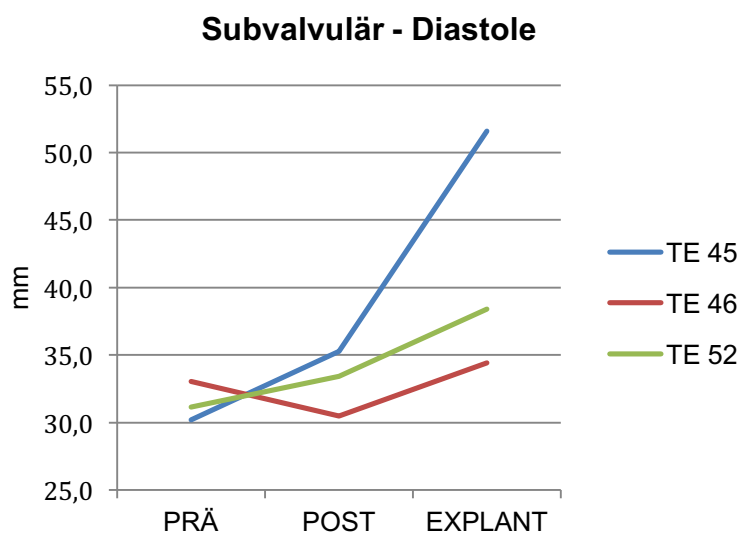
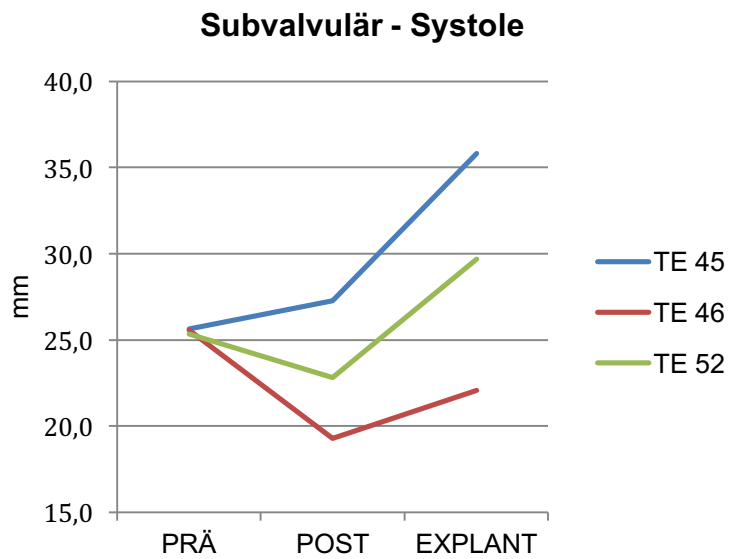
Hier kann im Kollektiv der drei Tiere eine Dilatation des RVOT über den Verlauf des Versuches beobachtet werden, auch wenn über alle Tiere gesamt gemittelt keine statistisch signifikante Größenzunahme besteht.

Tabelle 3 – p-Werte RVOT

Angabe der p-Werte ermittelt für die Diameterzunahme des gesamten Versuchstierkollektives. Es wurden sowohl die nativen Diameter mit den kurz nach Implantation erhobenen Diametern, diejenigen nach der Implantation mit denen vor der Explantation und die nativen Diameter mit denen vor Explantation verglichen. Die p-Werte wurden jeweils für die Systole und Diastole angegeben.

		p-Wert
Nativ / Implant	Systole	0.176
	Diastole	0.176
Implant / Explant	Systole	0.285
	Diastole	0.109
Nativ / Explant	Systole	1.000
	Diastole	0.285

3.1.5 Verlaufsbeobachtung der subvalvulären Ebene



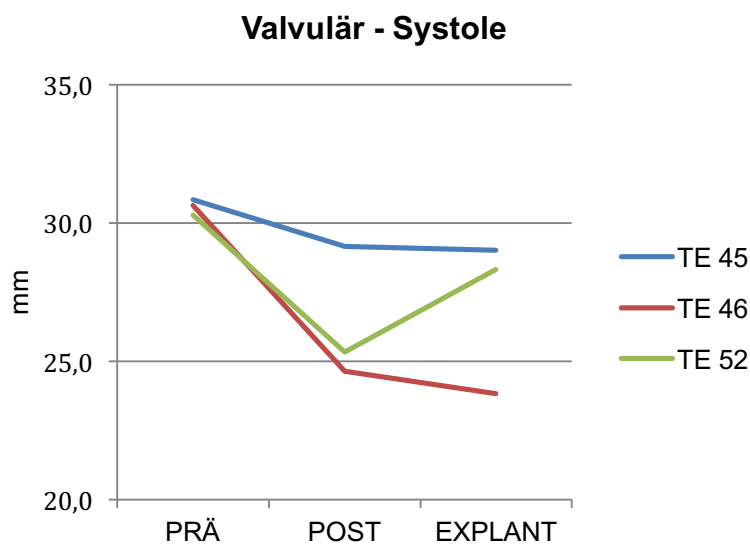
Auch wurde ein Diameterzuwachs über den Ablauf des Versuches beobachtet. Statistisch zeigt sich in der Gesamtheit der Ergebnisse keine signifikante Veränderung.

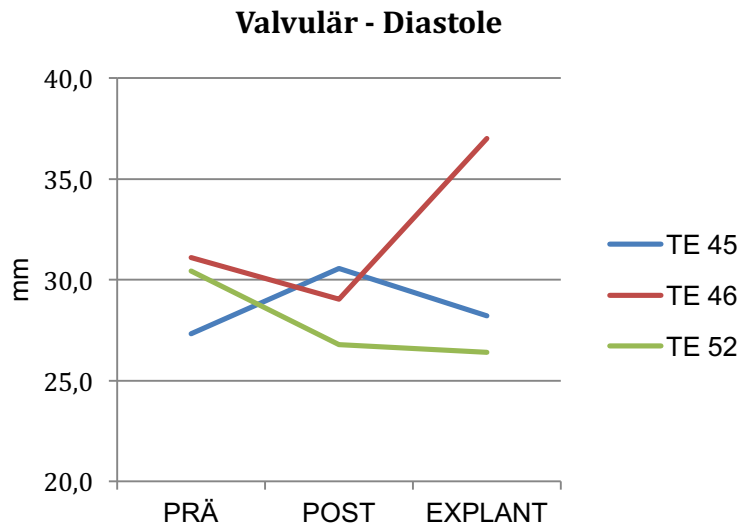
Tabelle 4 – p-Werte Subvalvulär

Angabe der p-Werte ermittelt für die Diameterzunahme des gesamten Versuchstierkollektives. Es wurden sowohl die nativen Diameter mit den kurz nach Implantation erhobenen Diametern, diejenigen nach der Implantation mit denen vor der Explantation und die nativen Diameter mit denen vor Explantation verglichen. Die p-Werte wurden jeweils für die Systole und Diastole angegeben.

		p-Wert
Nativ / Implant	Systole	0.484
	Diastole	0.866
Implant / Explant	Systole	0.109
	Diastole	0.109
Nativ / Explant	Systole	0.285
	Diastole	0.109

3.1.6 Verlaufsbeobachtung der valvulären Ebene





Die valvuläre Ebene ist bei den hier graphisch dargestellten drei Versuchstieren hinsichtlich einer Diameterschwankung wenig betroffen. Es können nahezu Verlaufskonstante Ergebnisse beobachtet werden.

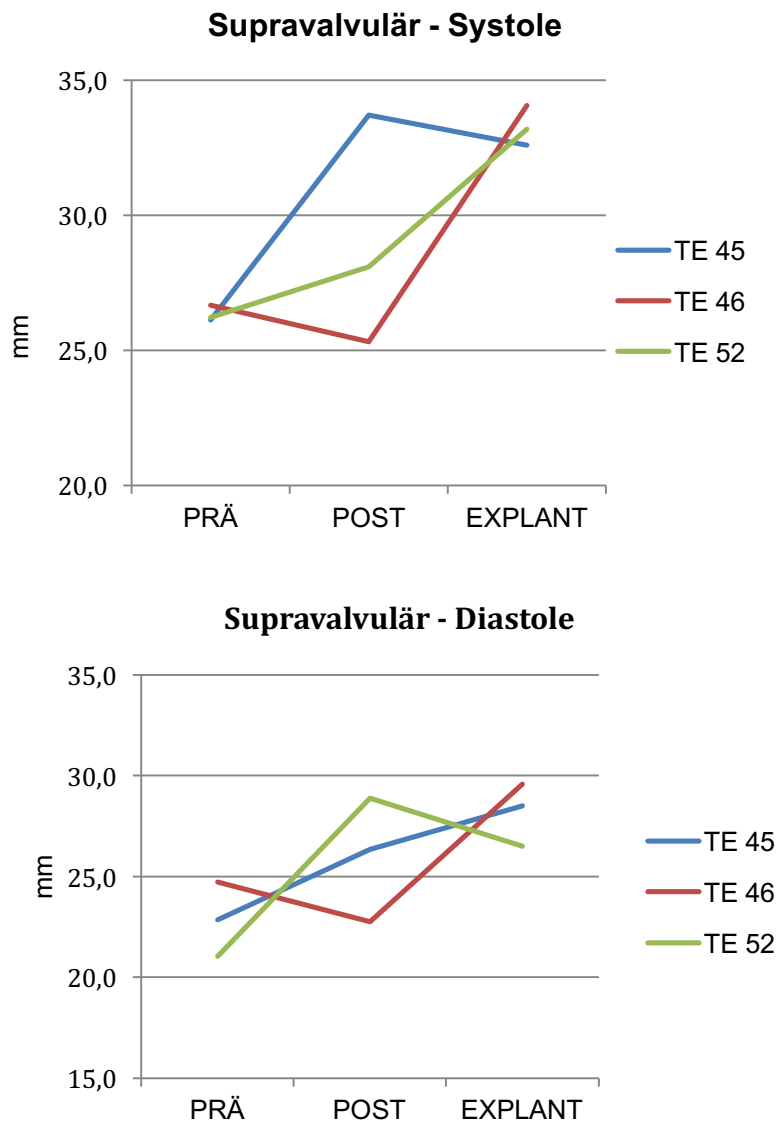
Im Kollektiv aller Versuchstiere zeigen die nach der Implantation ermittelten Durchmesser der Systole eine statistisch signifikante ($p = 0,012$) Größenprogredienz auf valvulärer Ebene.

Tabelle 5 – p-Werte Valvulär

Angabe der p-Werte ermittelt für die Diameterzunahme des gesamten Versuchstierkollektives. Es wurden sowohl die nativen Durchmesser mit den kurz nach Implantation erhobenen Durchmessern, diejenigen nach der Implantation mit denen vor der Explantation und die nativen Durchmesser mit denen vor Explantation verglichen. Die p-Werte wurden jeweils für die Systole und Diastole angegeben.

		p-Wert
Nativ / Implant	Systole	0.012
	Diastole	0.108
Implant / Explant	Systole	0.285
	Diastole	1.000
Nativ / Explant	Systole	0.109
	Diastole	0.593

3.1.7 Verlaufsbeobachtung der supra-avalvulären Ebene



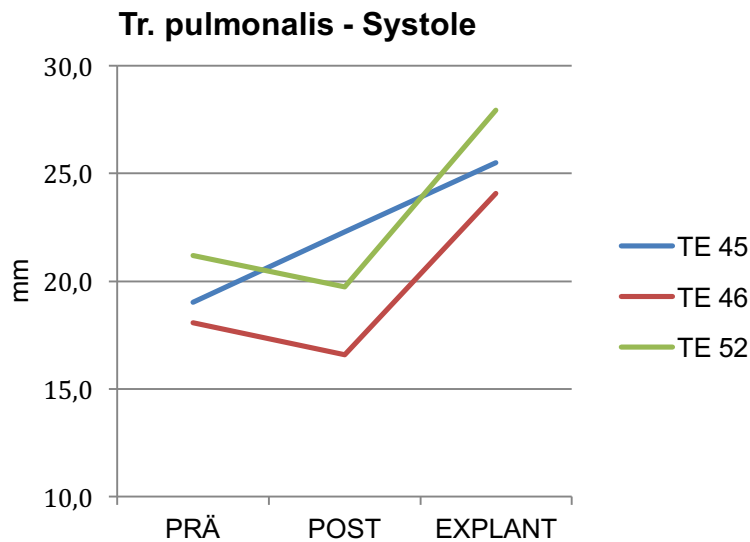
Die Expansionskraft des Stents führt auch auf supra-avalvulärer Ebene zu einer Zunahme des Diameters, je länger dessen Verweildauer intrakardial ist. Die statistische Auswertung über das Tierkollektiv ergibt keine signifikante Veränderung des Diameters.

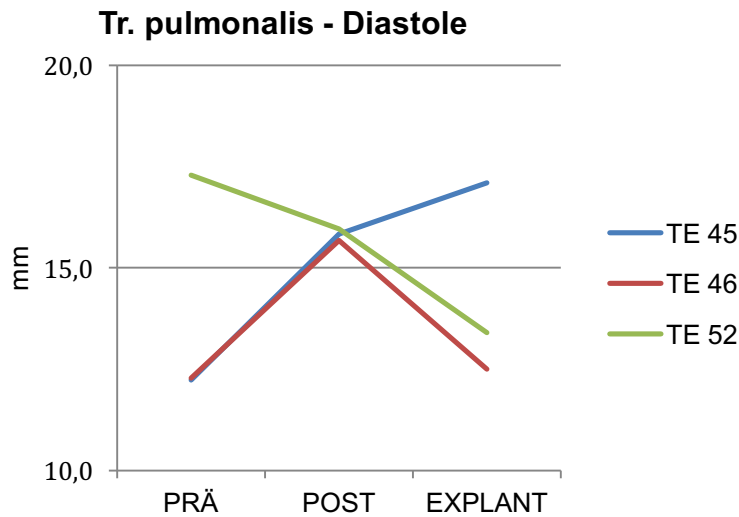
Tabelle 6 – p-Werte Supravalvulär

Angabe der p-Werte ermittelt für die Diameterzunahme des gesamten Versuchstierkollektives. Es wurden sowohl die nativen Diameter mit den kurz nach Implantation erhobenen Diametern, diejenigen nach der Implantation mit denen vor der Explantation und die nativen Diameter mit denen vor Explantation verglichen. Die p-Werte wurden jeweils für die Systole und Diastole angegeben.

		p-Wert
Nativ / Implant	Systole	0.141
	Diastole	0.176
Implant / Explant	Systole	0.285
	Diastole	1.000
Nativ / Explant	Systole	0.109
	Diastole	0.109

3.1.8 Verlaufsbeobachtung des Truncus pulmonalis





Der Truncus pulmonalis zeigte keine relevante Veränderung des Diameters während des Versuchsablaufs.

Tabelle 7 – p-Werte Truncus pulmonalis

Angabe der p-Werte ermittelt für die Diameterzunahme des gesamten Versuchstierkollektives. Es wurden sowohl die nativen Diameter mit den kurz nach Implantation erhobenen Diametern, diejenigen nach der Implantation mit denen vor der Explantation und die nativen Diameter mit denen vor Explantation verglichen. Die p-Werte wurden jeweils für die Systole und Diastole angegeben.

		p-Wert
Nativ / Implant	Systole	0.400
	Diastole	0.499
Implant / Explant	Systole	0.109
	Diastole	0.285
Nativ / Explant	Systole	0.109
	Diastole	0.593

3.2 Stentposition und –funktion

Tier 1 – Es wurde nur anhand des nativen Herzens eine Angiographie durchgeführt. Auf Grund eines Datenverlustes stehen keine weiteren Daten zur Verfügung und weitere Messungen konnten nicht erfolgen.

Tier 2 – Bei diesem Versuchstier konnte eine orthotope Lage des Stents bei einer guten Klappenfunktion beobachtet werden. Es trat eine mäßige, katheterinduzierte Insuffizienz auf (Abb. 27). Eine Beurteilung der Stentposition im Verlauf des Versuches war zwecks mangelnder Bilddatei nicht möglich.

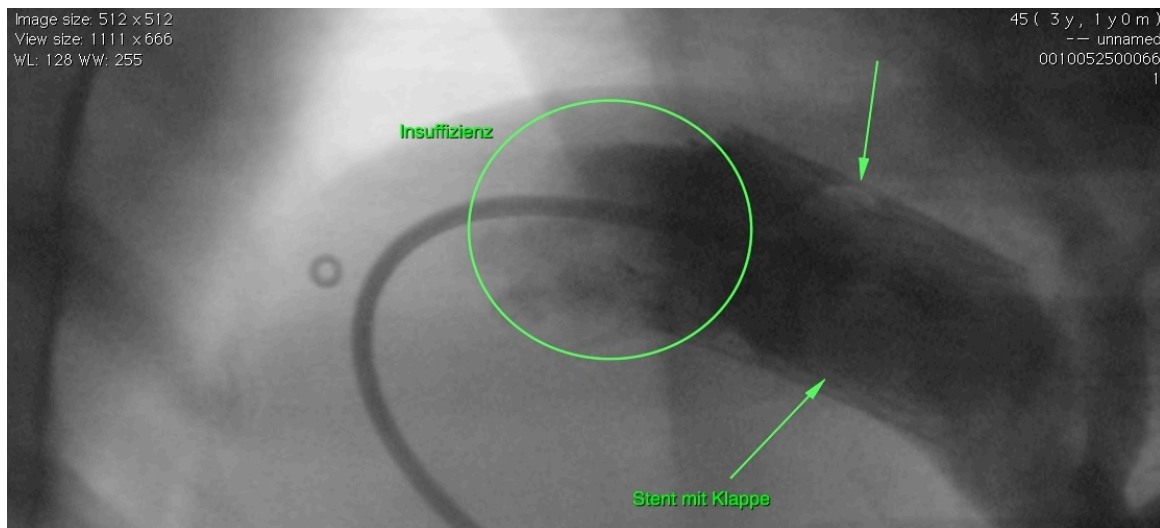


Abb. 27 – Tier 2

Angiographie kurz nach der Implantation. Stent in orthotoper Position mit geringgradigem Kontrastmittelreflux über die Klappenprothese.

Tier 4 – Es zeigte sich eine orthotope Lage des implantierten Stents (Abb. 28). Es trat ein geringfügiger iatrogenen Kontrastmittelreflux über der implantierten Klappe auf. Resultierend aus einer akuten, fulminanten Endokarditis des Tieres musste der Versuch am Tag der Implantation durch Euthanasie des Schafes beendet werden. Bei Explantation und anschließender makroskopischer Begutachtung des Herzens zeigte sich ein lädiertes Trikuspidalsegel.

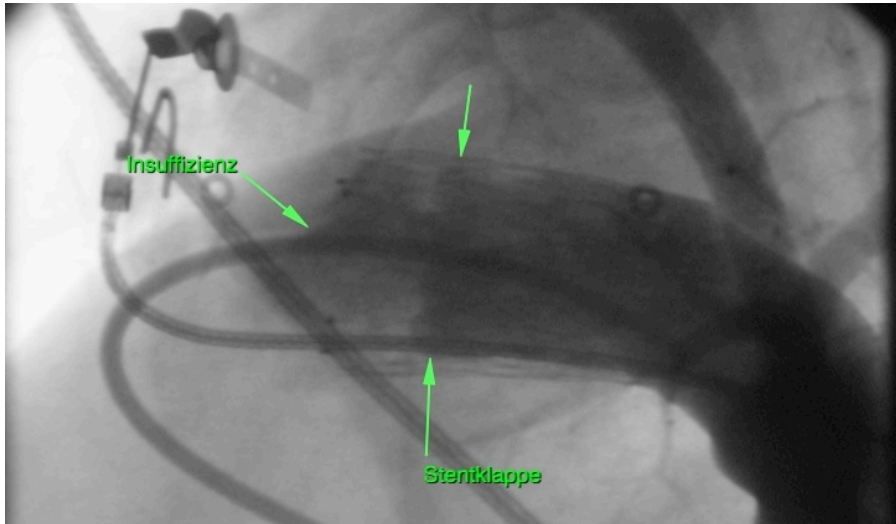


Abb. 28 – Tier 4

Angiographie unmittelbar nach der Implantation. Orthotope Stentlage mit Kontrastmittelreflux – Katheterinduziert.

Tier 7 – Bei der Implantation konnte der Stent nicht in einer orthotopen Lage positioniert werden (Abb. 29). Der Stent wurde im RVOT platziert – Stentposition II. Dies wird auf den Angiographiebildern der Implantation bei genauer Betrachtung deutlich. Hier können zwei Klappen beobachtet werden. Zum einen die native Klappe oberhalb des Stents und zum anderen die in den Stent eingenähte Prothesenklappe.

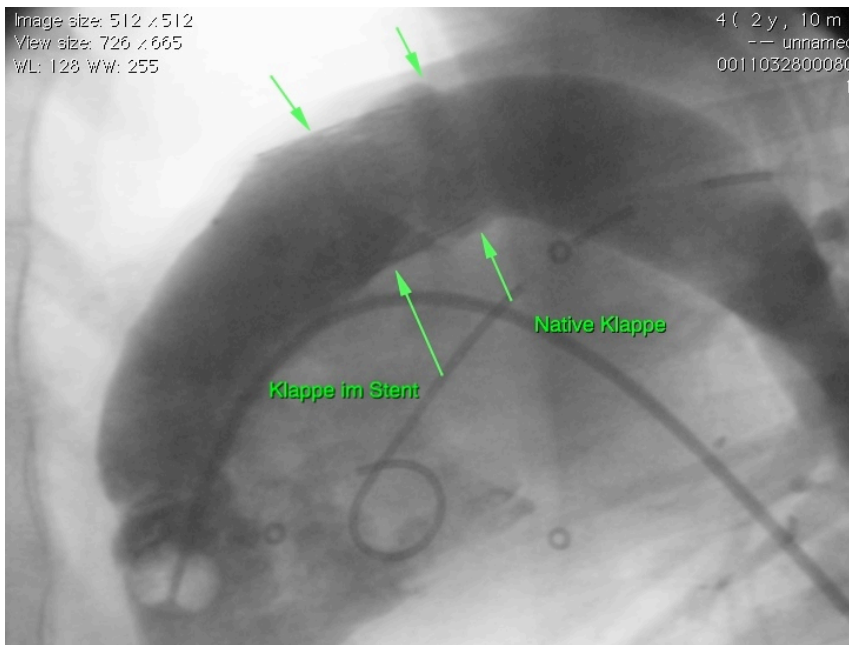


Abb. 29 – Tier 7

Angiographie nach der Implantation. Stentposition II – in den RVOT disloziert.

Tier 8 – Dieses Schaf erhielt aufgrund von Komplikationen während der Implantation zwei Stents in Reihe geschaltet mit jeweils einer funktionierenden tissue-engineerten Klappe (Abb. 30). Bei beiden Klappen war keine Insuffizienz kurz nach der Implantation zu beobachten. Bis hin zum geplanten Versuchsende konnte eine sowohl ausreichende Suffizienz als auch eine unveränderte Lage beider Klappenprothesen beobachtet werden.

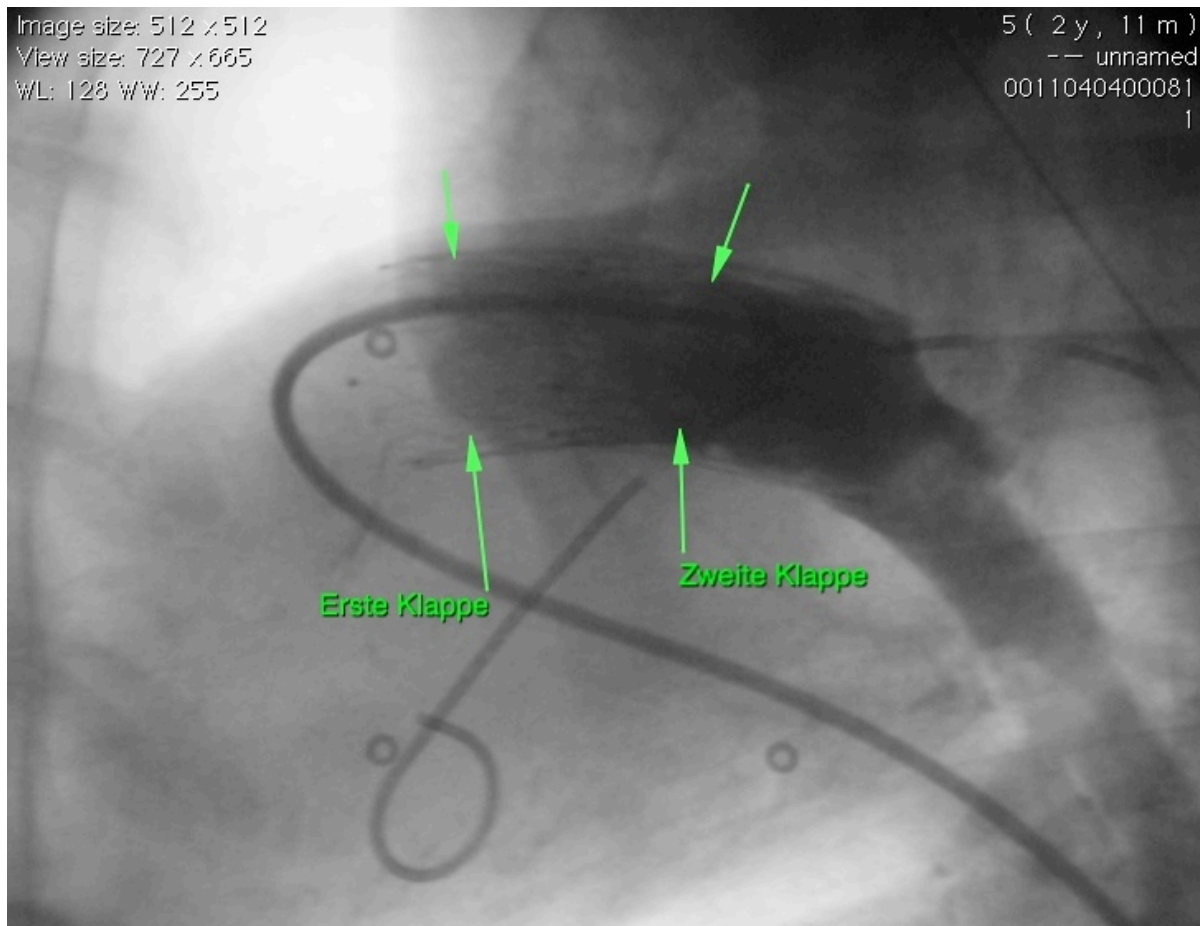


Abb. 30 – Tier 8

Angiographie unmittelbar nach der Implantation. Es wurden auf Grund technischer Schwierigkeiten zwei Stents implantiert. Es zeigte sich keine Insuffizienz der Klappenprothesen im Sinne eines Kontrastmittelrefluxes.

Tier 10 – Es kam zu Komplikationen während der Implantation des ersten Stents. Hierauf wurde ein weiterer Stent implantiert (Abb. 31). Im Verlauf kam es zu einer Dekompensation des Tieres, am ehesten als Folge einer kardialen Insuffizienz, verursacht durch eine erhebliche Trikuspidalinsuffizienz. Es erfolgte die Euthanasie des Tieres vor dem Versuchsende.

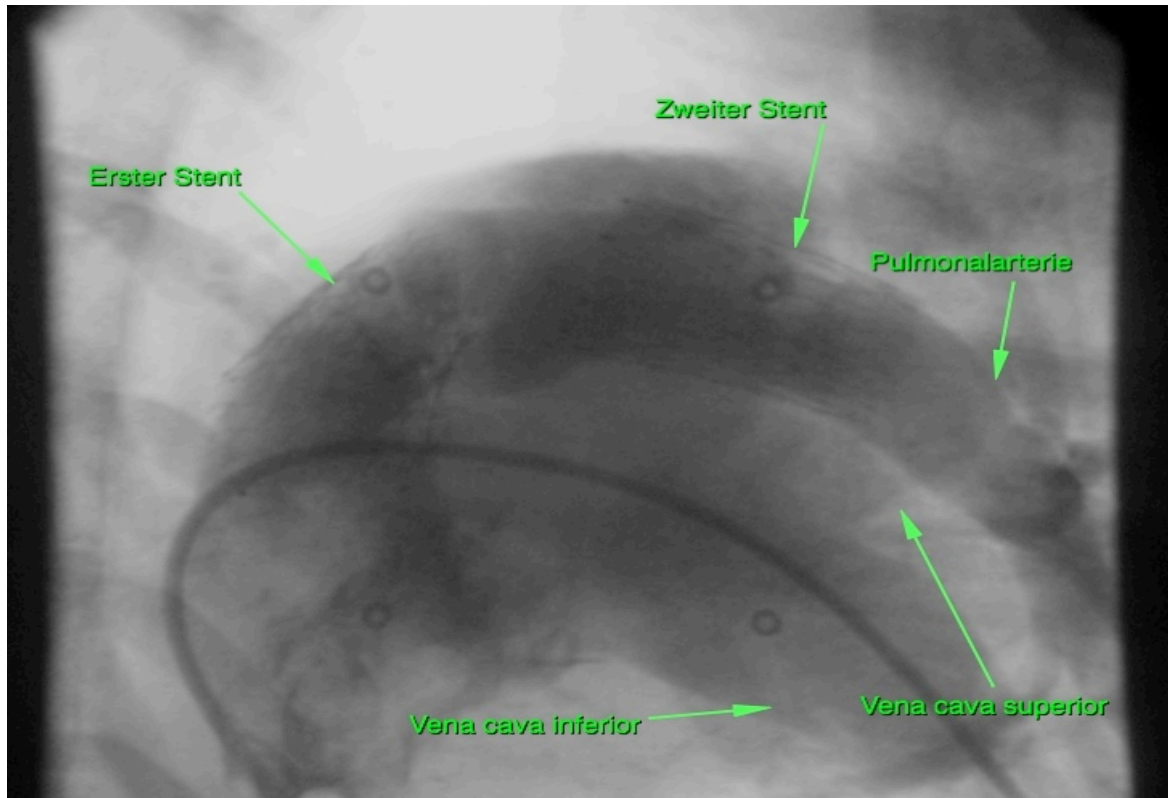


Abb. 31 – Tier 10

Angiographie nach der Stentimplantation. Komplikationen nach Implantation des ersten Stents führten zu einer weiteren Stentimplantation. Es ist eine deutliche Insuffizienz der nativen Trikuspidalklappe sichtbar – Kontrastmittelreflux in die Venae cavae inferior er superior. Physiologischerweise sollte ein solches Ausmaß an Kontrastmittelrückstrom bei suffizienter AV-Klappe nicht möglich sein.

Tier 11 – Die Implantation dieser Prothese gelang ohne Komplikationen und somit konnte bei diesem Tier eine orthotopie Lage des Stents (Abb. 32) beobachtet werden – Stentposition I. Eine leichtgradige Kontrastmittelinsuffizienz kurz nach der Implantation ist erneut auf eine katheterbedingte, iatrogene Undichtigkeit der Klappenprothese zurückzuführen.

Die Angiographie kurz vor der Explantation zeigte eine progressive Insuffizienz der Klappenprothese bei orthotoper Stentlage. Klinisch gab es kein Korrelat der ausgeprägten Klappenpathologie. Das Versuchstier galt allzeit als kompensiert. Der Versuch konnte nach drei Monaten post implantationem regelrecht beendet werden.

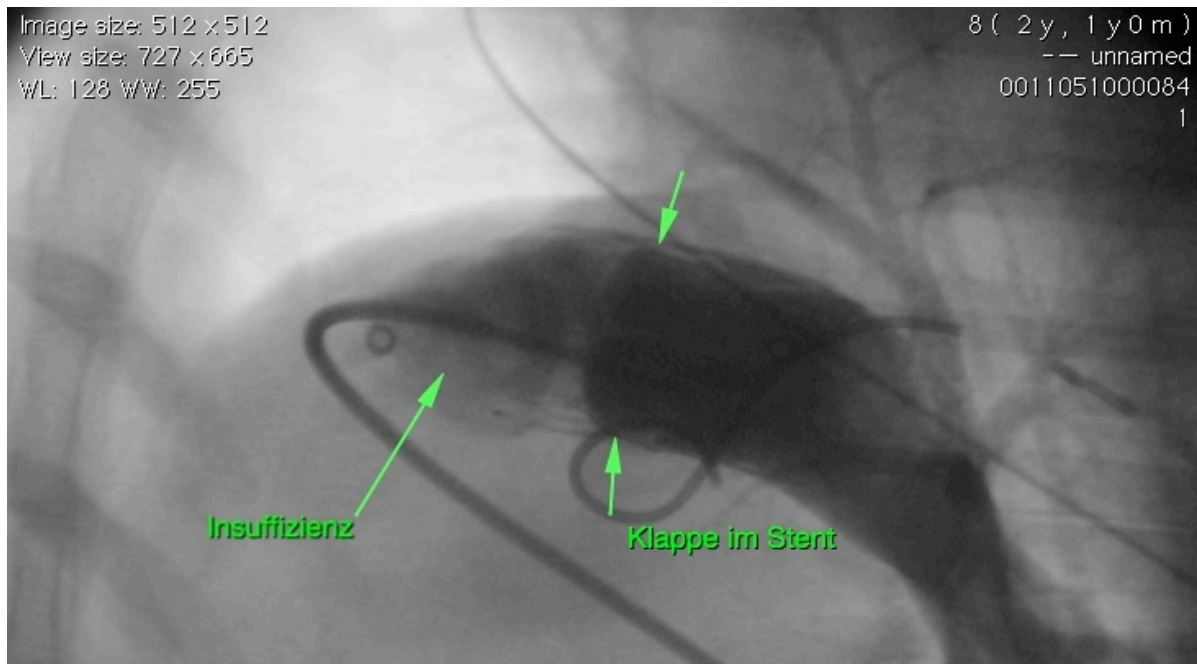


Abb. 32 – Tier 11

Angiographie nach der Stentimplantation. Orthotope Lage des Stents mit geringfügigem, katheterinduziertem Kontrastmittelreflux über die Pulmonalklappenprothese.

Tier 12 – Der Stent wurde auch bei diesem Tier in orthotoper Lage implantiert und es ist keine nennenswerte Insuffizienz der Klappenprothese aufgezeichnet worden (Abb. 33). Die Angiographie vor Versuchsende zeigte eine signifikante Migration des Stents in Richtung des rechten Ventrikel / RVOT – Stenposition II (Abb. 34).

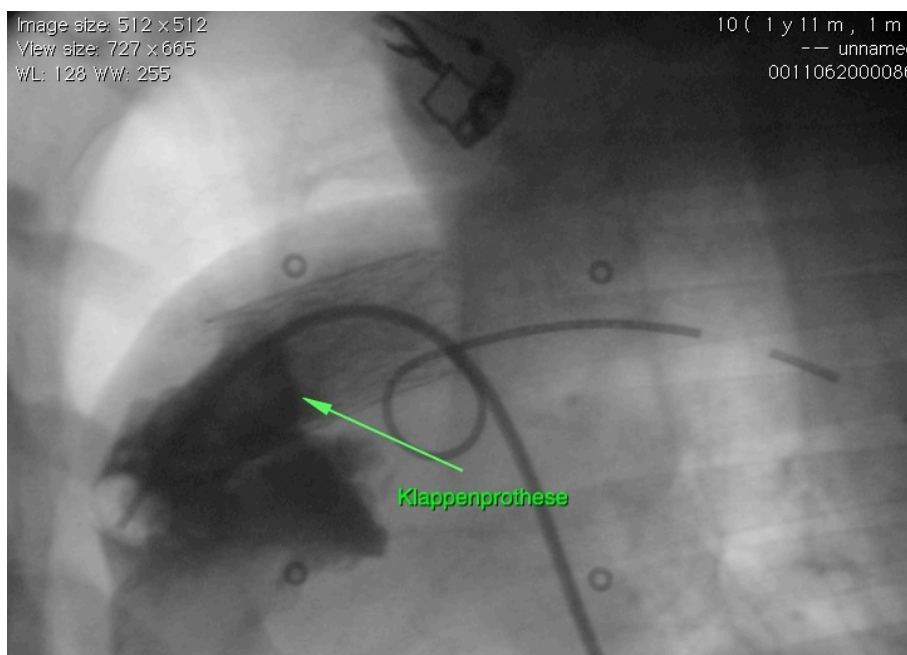


Abb. 33 – Tier 12

Angiographie nach der Implantation in der Diastole mit orthotoper Stentposition. Kein Reflux eruierbar.

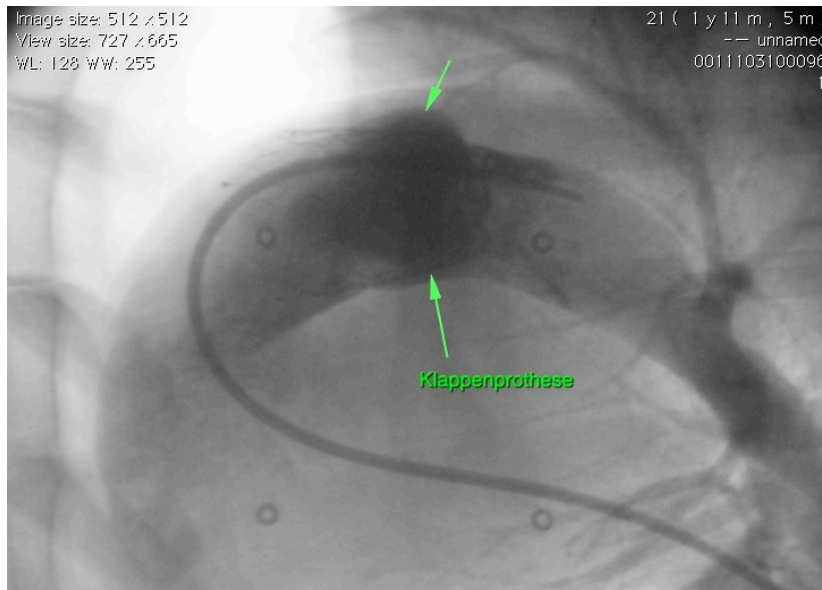


Abb. 34 – Tier 12

Angiographie vor der Explantation. Stentmigration in den RVOT – Stentposition II.

Tier 15 – Während der Implantation kam es zu Komplikationen, welche eine vollkommene Fehllage der Stentprothese zur Folge hatten – Stentposition II (Abb. 35). Der dislozierte Stent verhinderte eine ausreichende Passage des RVOT und somit suffiziente Auswurfleistung des rechten Herzens. Es erfolgte die Euthanasie des Versuchstieres bei voranschreitender klinischer Dekompensation.

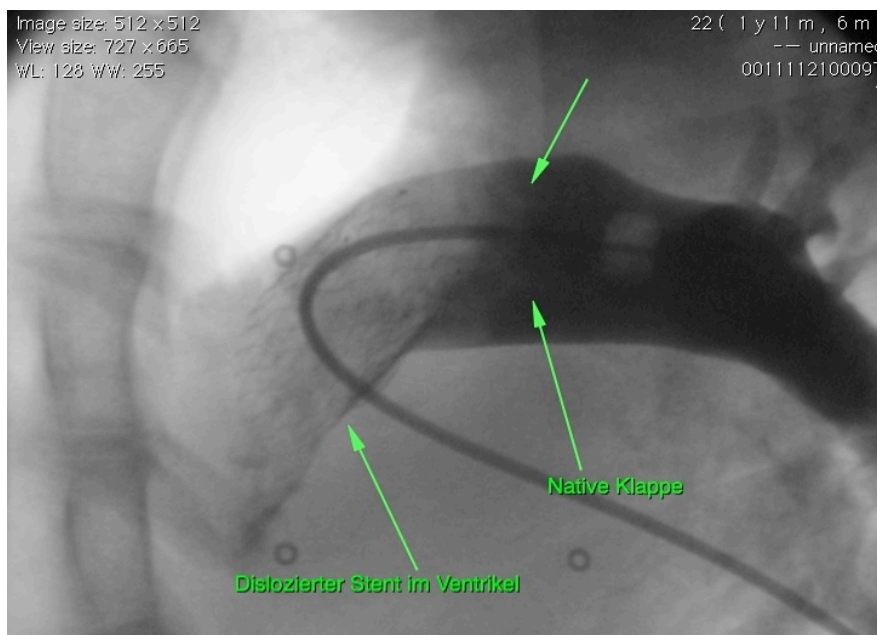


Abb. 35 – Tier 15

Angiographie nach Implantation. Der Stent dislozierte unmittelbar in den rechten Ventrikel/ RVOT – Stentlage II bereits nach Implantation.

Tier 16 – Aufgrund einer Trikuspidalklappenverletzung des Versuchstieres (Abb. 36) bei orthotoper Stentlage – Stentposition I – erfolgte die Euthanasie des Schafes im kurzfristigen Verlauf.

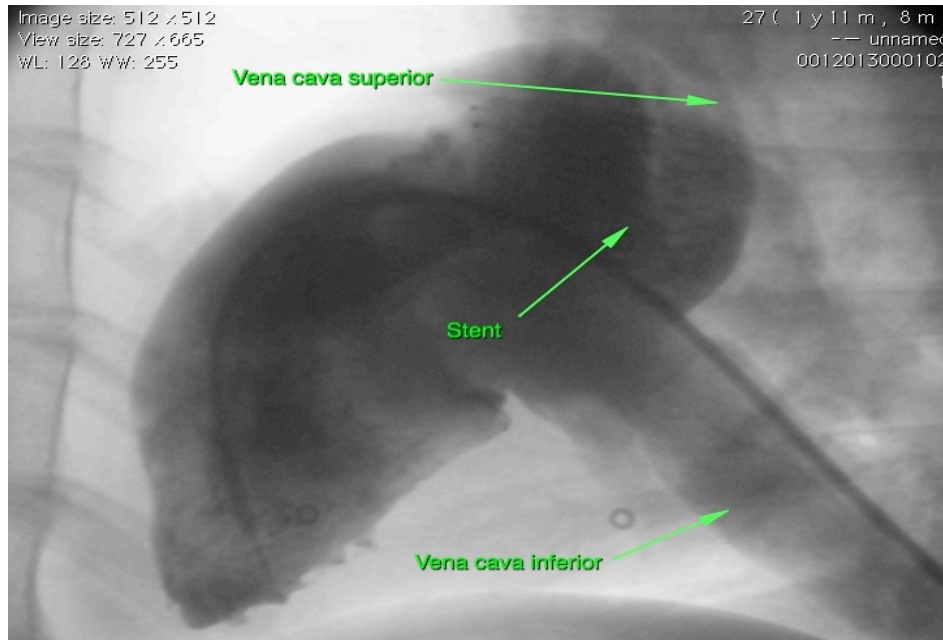


Abb. 36 – Tier 16

Angiographie nach der Implantation. Stentlage orthotop – Position I. Ausgeprägter Kontrastmittelreflux bei iatrogenen Lädierung der nativen Mitralklappe. Physiologisch sollten weder Vena cava inferior noch superior mit Kontrastmittel gefüllt sein. Da dies hier jedoch der Fall war, spricht es für eine iatrogen herbeigeführte Trikuspidalinsuffizienz.

Tier 17 – Eine Dislokation des Stents in Richtung Pulmonalisbifurkation (Abb. 37) – Stentposition IV – führte zu einem frühen Versuchsabbruch bereits während der Implantation durch Euthanasie des Schafes bei laufender Allgemeinanästhesie. Versuche einer manuellen Repositionierung in eine orthotope Lage blieben erfolglos.

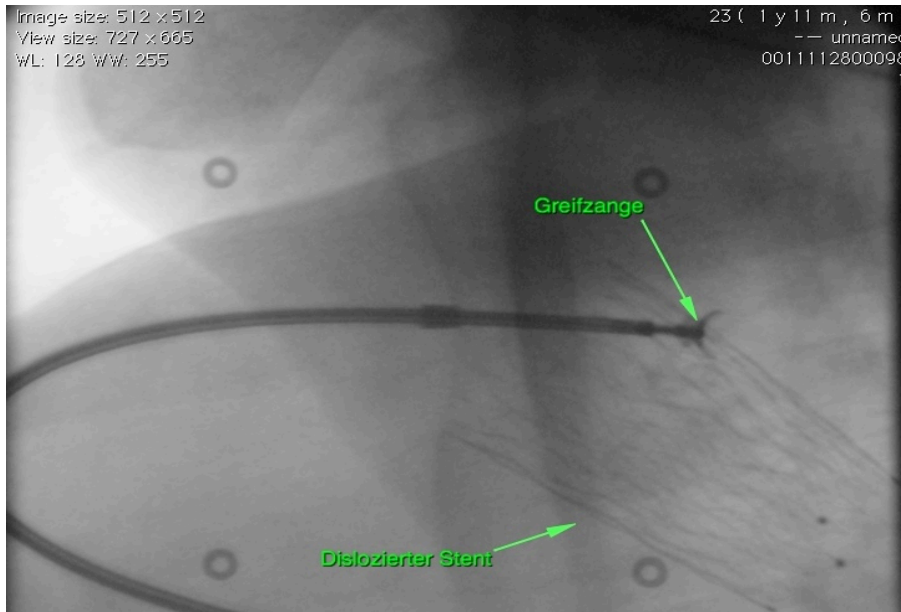


Abb. 37 – Tier 17

Angiographie post implantationem. Der Stent dislozierte unmittelbar nach Abwurf in den Truncus pulmonalis – Stentposition IV. Eine Korrektur mittels Greifzange gelang nicht.

Tier 18 – Die Implantation der Klappenprothese dieses Tieres verlief problemlos. Anhand kontrastmittelgestützter Angiographie ließ sich eine orthotope Lage – Stentposition I – mit minimaler Klappeninsuffizienz verifizieren (Abb. 39). Im Verlauf zeigte sich die Insuffizienz als progredient bei unveränderter Prothesenlage (Abb. 40).

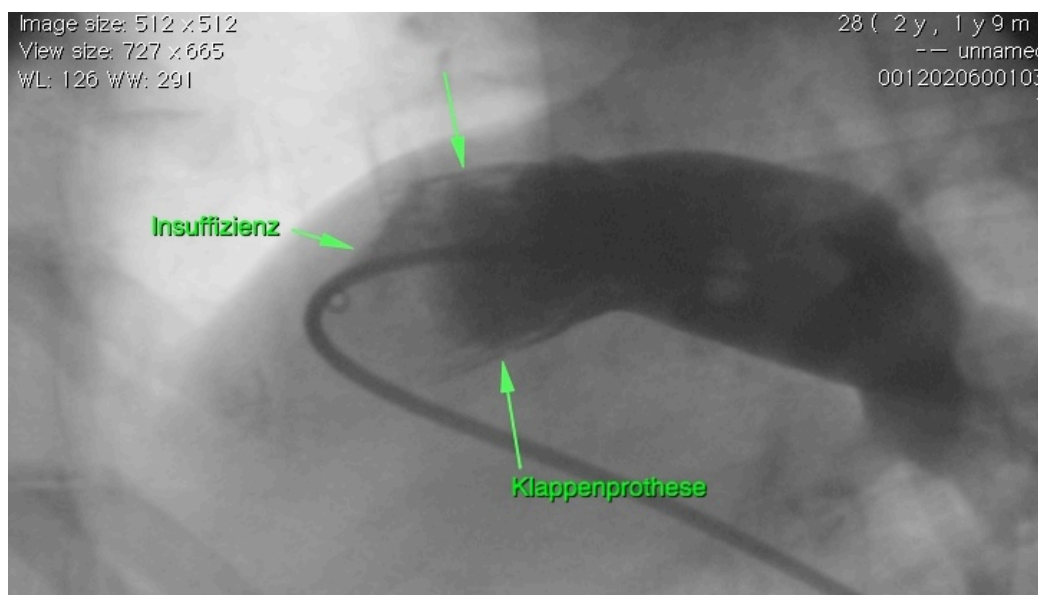


Abb. 39 – Tier 18

Angiographie nach der Implantation, Es konnte eine orthotope Lage der Klappenprothese erreicht werden – Stentposition I. Ferner zeigte sich eine geringfügige, katheterinduzierte Insuffizienz der tissue-engineerten Pulmonalklappe.

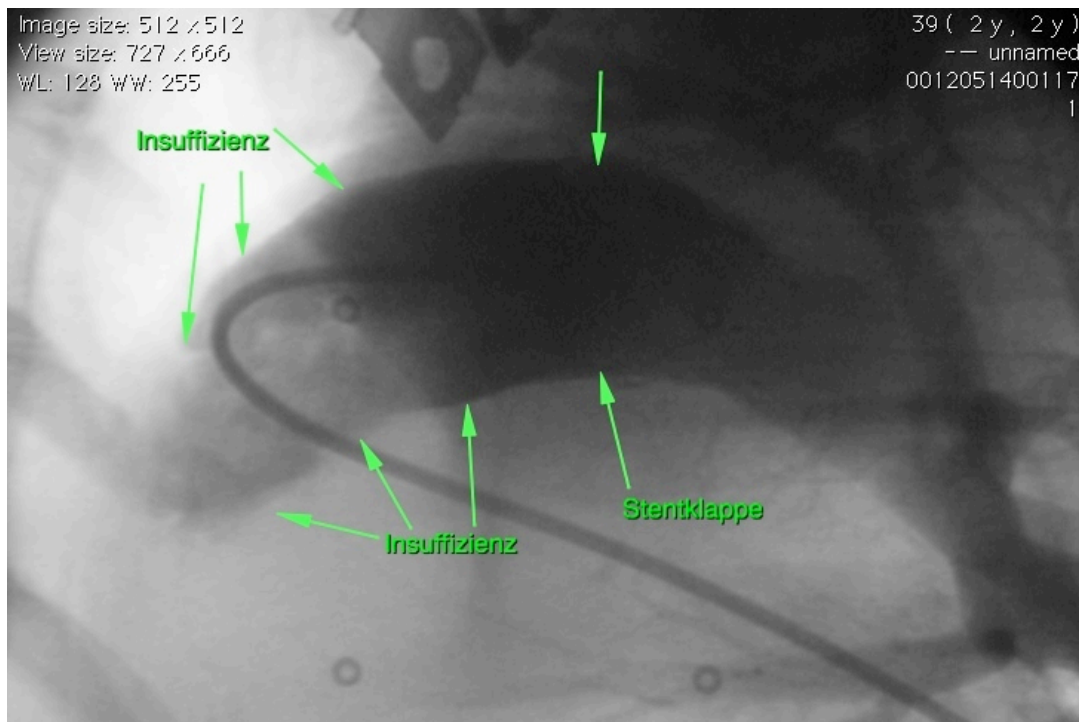


Abb. 40 – Tier 18

Angiographische Darstellung vor der Explantation. Es konnte eine progrediente Insuffizienz der Pulmonalklappenprothese über den Versuchszeitraum beobachtet werden.

Tier 19 – Nach Implantation zeigte sich der Stent in orthotoper Position I. Es zeigte sich keine Insuffizienz über der Klappenprothese.

Eine progrediente Kalzifikation der Klappenprothese führte zu einer kompletten Stenose der Klappe im Verlauf. Bei schlechtem Allgemeinzustand des Schafes und eingeschränkter, stenosebedingter hämodynamischer Leistung erfolgte die mittelfristige Euthanasie vor Erreichen des primären Versuchsendes.

Tier 20 – Aufgrund technischer Schwierigkeiten mit dem Applikationskatheter während der Implantation wurde diese Versuchsreihe ohne die Implantation eines tissue-engineerten Stents abgebrochen.

Tier 21 – Der implantierte Stent dislozierte kurz nach Implantation in Richtung RVOT – Stentposition II. Die manuelle Reposition des Stents misslang. Es erfolgte die kurzfristige Euthanasie des Tieres.

Tier 22 – Der Stent dislozierte unmittelbar nach Implantation in den Truncus pulmonalis – Stentposition III (Abb. 41). Bei progredienter Allgemeinzustandsverschlechterung

rung des Tieres erfolgte die mittelfristige Euthanasie. Der primäre Versuchsendpunkt wurde nicht erreicht.

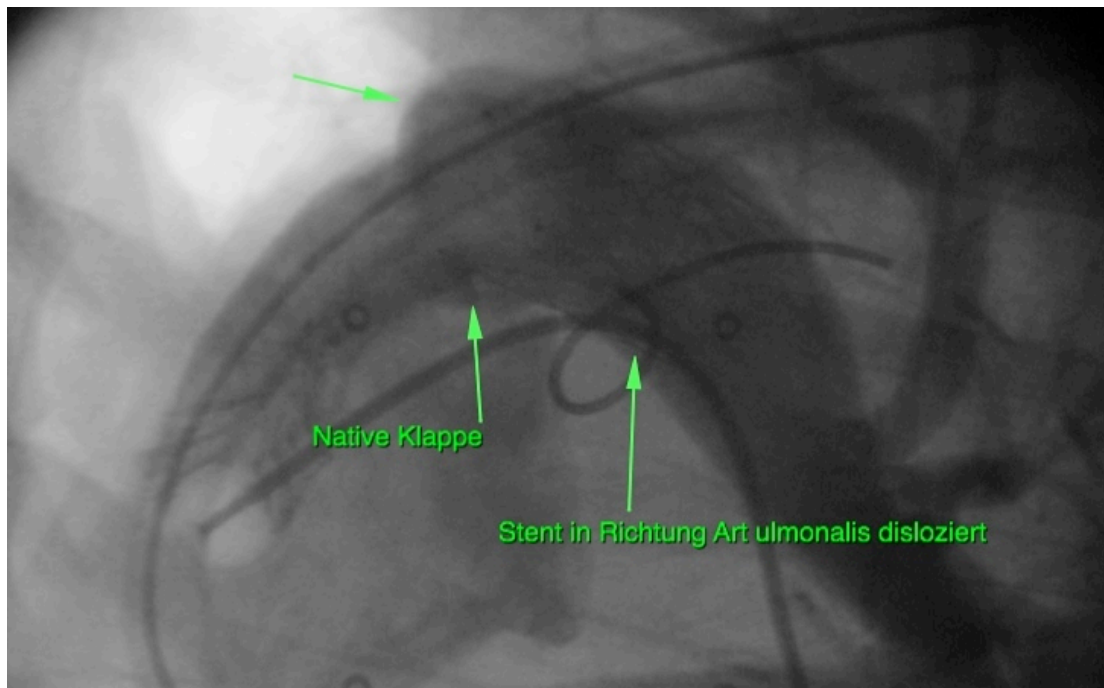


Abb. 41 – Tier 22

Angiographie nach der Implantation. Der Stent ist in den Truncus pulmonalis disloziert – Stentposition III.

Tabelle 8 – Übersicht der Funktion und Position

0°-Keine; 1-Orthotop; 2-Proximal der nativen Klappen; 3-Distal der nativen Klappe; 4-An der Pulmonalisbifurkation. I°-Leicht, II°-Mittelschwer, III°-Schwer

Schaf	Insuffizienz		Stentposition	
	Nach Implantation	Vor Explantation	Nach Implantation	Vor Explantation
1				
2	I°		1	
4	I°		1	
7			2	
8				
11	I°	II°	1	1
12	0°		1	2
15			2	
19			1	
17			4	
18	I°	II°	1	1
19	0°		1	
21			2	
22			3	

4 DISKUSSION

Im Rahmen der tierexperimentellen Studie der Arbeitsgruppe „Perkutaner transluminaler Pulmonalklappenersatz tissue-engineerter Herzklappen am Schafmodell“ des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, Campus Kiel, ergab sich die Möglichkeit, vorliegende Dissertationsschrift zu verfassen. In dieser wurde auf die vorweg angiographisch ermittelten anatomischen Verhältnisse im Zusammenhang mit der Implantation einer tissue-engineerten, klappentragenden Stentprothese in Position der nativen Pulmonalklappe eingegangen. Ziel war es Funktion und Lage aus zuvor angiographisch erhobenen Bilddaten mittels standardisierter Vermessung einzelner Landmarken und deren Verlaufsbeobachtung vor Implantation, unmittelbar danach und kurz vor Versuchsende zu prüfen. Dies war eine Fortführung der Arbeiten meiner Vorgänger Frau Dr. med. Alkje Twellmeyer und Herrn Dr. med. Christopher Seitz.

4.1 Angiographische Messungen

Im folgenden Abschnitt soll auf mehrere Punkte eingegangen werden. Zum einen wie sich die anatomischen Gegebenheiten des nativen Herzens während Systole und Diastole verhielten und zum anderen sollte ein Aufschluss erbracht werden, ob sich Veränderungen nach Implantation der Herzklappenprothese ergaben.

Hierzu fanden an insgesamt 14 Tieren standardisierte kontrastmittelgestützte angiographische Darstellungen in biplanarem Modus des rechten Herzens statt.

4.1.1 Native Gefäßsituation

Valvuläre Ebene

Der Annulus pulmonalis gilt als wesentliche Struktur mit Sitz der Pulmonalklappe. Idealerweise stellte dieser Annulus pulmonalis auch den Ort der erstrebten Position der tissue-engineerten Herzklappe dar und somit war es von entscheidender Bedeutung, Kenntnisse betreffend seiner nativen Beschaffenheit in Bezug auf die Herzaktionen – Systole und Diastole – zu erlangen.

Im Mittel konnte an dieser Stelle eine Dilatation des Diameters von mehr als zwei Millimeter zwischen Diastole und Systole beobachtet werden. Bedenkt man nun den histologischen Aufbau des ringförmigen klappentragenden Herzskeletts, welches

vorwiegend aus rigiden fibrösen Bausteinen besteht, ist diese Flexibilität durchaus beachtenswert.

Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass der Annulus pulmonalis als wesentliche Struktur des rechten Herzens eine unerwartete Elastizität aufwies, welche bei einem Stentdesign unbedingt berücksichtigt werden muss.

Sub- und Supravalvulär

Auch hier ist eine deutliche Diskordanz der Mittelwerte von Systole und Diastole zu beobachten. Im Mittel maß der Diameter subvalvulär diastolisch 6mm mehr als in der Systole. Supravalvulär verhielt sich der Umfangzuwachs jedoch gegenläufig. Der diastolisch gemessene Mittelwert lag ca. 2mm unter dem systolischen Mittelwert.

Erklären lassen sich die Ergebnisse anhand der Hämodynamik im Zusammenspiel mit den Herzaktionen. Die Diastole steht für die Phase der Ventrikelfüllung und somit auch eine Volumenzunahme. Folgerichtig ist in dieser Phase, verglichen mit der Systole, auch eine Diameter-Zunahme der subvalvulären Ebene zu verzeichnen. Dagegen geht die Systole (Austreibungsphase) mit einem Druckanstieg in dem vom Herzen abführenden Gefäßsystem einher. Entsprechend misst man zu supravalvulär systolisch auch größerer Diameter, verglichen mit der Diastole.

RVOT und Truncus pulmonalis

Der Physiologie gemäß verhalten sich die Diameterzuwächse bzw. -abnahmen dieser beiden Messpunkte der nativen Gefäßsituation, wie zu erwarten war, ebenfalls regelrecht. Der RVOT zeigte eine Diameterabnahme des mittleren Umfanges von der Diastole hin zur Systole von ca. -5,5mm und der Truncus pulmonalis eine physiologische Zunahme des Diameters von durchschnittlich 4mm.

4.1.2 Gefäßdiameter unmittelbar nach Implantation

Valvuläre Ebene

Vergleicht man die gemessenen Werte des Diameters allein von der Diastole hin zur Systole miteinander, so ergab sich ein Abfall des Querschnittes von -1mm. Da dies nicht der zu erwartenden Physiologie entspricht, unter deren man aller Voraussicht nach einen größeren Klappendiameter erwarten hätte und dies sich auch nicht durch die Stentimplantation erklären ließ, werden Messungenauigkeiten als Ausgang dieses Phänomens gedeutet. Die Evaluation der kurz nach Implantation ermittelten Di-

ameter und der nativen Parameter ergab eine Abnahme des gemessenen Diameters von -6,6mm / -3,3mm (sys/dia). Aufgrund der Expansionskraft des Stents hätte man hier aber eher eine Zunahme des Diameters erwartet. Daher bleibt fraglich, ob auch hierfür Messtoleranzen verantwortlich waren, oder ob dieses Ergebnis wiederum aufgrund der geringen Fallzahl als nicht valide einzuschätzen ist.

Sub- und Supravalvulär

Die Reflexion der Ergebnisse führte zur Schlussfolgerung, dass die an diesen Punkten ermittelten Differenzen zwischen den systolisch und diastolisch gemessenen Parametern allesamt in Bezug auf ihr Verhalten hinsichtlich der Herzaktionen physiologisch nachvollziehbar waren. Die Auswertung der Datengruppen „Nativ“ und „Post Implantation“ miteinander lieferten folgende Erkenntnisse:

Subvalvulär -0,8mm / +0,4mm (sys/dia) und Supravalvulär +2,9mm/+2,6mm (sys/dia). Anhand der Zahlen lässt sich nun für die subvalvuläre Ebene eine gewisse Starrheit der Gefäßwand ableiten. Die Implantation des Stents schien vor allem in dieser Gegend wenig Einfluss bezüglich einer Diameterzunahme zu haben. Insbesondere die Topographie dieser Region – Angrenzung des subvalvulären Bereichs an den muskulären Ventrikel – könnte eine Erklärung dieser Rigidität sein, wohingegen der supravalvuläre Bereich eine im Vergleich zu Subvalvulär eine unverkennbare elastischere Komponente aufwies. Dies könnte durch eine sehr hohe gefäßbedingte Compliance-Reserve begründet sein. Der implantierte Stent schien somit an dieser Stelle seine Expansionskraft voll ausspielen zu können.

RVOT und Truncus pulmonalis

Auch hier zeigte sich kein Einfluss des Stents auf die hämodynamisch beeinflussten Diameterwerte der Systole und Diastole. Unterschiede zwischen Systole und Diastole entsprachen erneut der Physiologie, wie in der nativen Gefäßsituation.. Die Betrachtung der neu erlangten Messwerte nach der Stentimplantation und der zuvor vermessenen Diameter zeigten im Mittel folgende Unterschiede: RVOT -1,4mm / -3,8mm (sys/dia) und Truncus pulmonalis -0,8mm / -1,1mm. Die Interpretation dieser Werte ist schwierig, da am ehesten eine Zunahme des RVOT-Diameters zu erwarten gewesen wäre.

4.1.3 Gefäßdiameter vor Explantation

Da nur bei einer sehr geringen Anzahl von X Versuchstieren eine Explantation vollzogen werden konnte, sei auf die verminderte Aussagekraft dieser Ergebnisbetrachtungen hingewiesen.

Die Gefäßabschnittdiameter der vermessenen Landmarken verhielten sich im Mittel bis auf die valvuläre Ebene allesamt entsprechend der Physiologie. Die Vermessung des Pulmonalklappendiameters führte wiederholt zu unsinnigen Ergebnissen – der vermessene Klappendiameter stellte sich diastolisch um mehr als 3 mm größer als systolisch dar.

Beim Vergleich der Daten „Post Implantation“ und „Prä Explantation“ fiel eine deutliche Zunahme aller gemessenen Diameter auf. Zu deuten ist dieses Ergebnis am ehesten als Ausdruck einer weitreichend progredienten Volumenmehrbelastung des rechten Herzens während des Versuchszeitraums, was wiederum am ehesten bedingt durch exzessive stenotische Verkalkungen der Klappenprothese mit der Folge einer im Verlauf auftretenden schwerwiegenden Herzinsuffizienz sein könnte.

4.2 Position des Stents und Funktionalität der Klappe

Eine erfolgreiche Klappenimplantation in orthotoper Lage konnte zu Anfang bei sieben von 14 Tieren nachvollzogen werden. Bei drei Versuchstieren (Tiere 11, 12, 18) gelang eine Explantation. Wie bereits unter 2.1.1 beschrieben kam es infolge mannigfaltiger Komplikationen zu vorzeitigen Versuchsabbrüchen. Bei den Schafen 11 und 18 zeigte die Evaluation der Angiographiedaten eine orthotope Lage des Stents kurz vor der Explantation. Bei Schaf Nummer 12 ließ sich eindeutig eine Stentdislokation in den RVOT ausmachen.

4.2.1 Position

In Anbetracht der hohen Anzahl deplatzierter Stents gleich zu Anfang der Implantation schien das hier angewandte perkutane Verfahren noch verbesserungswürdig. Es gilt, einen klappentragenden Stent an exakt der Position der nativen Pulmonalklappe freizusetzen - Abweichungen dieser Position wären ungünstig. Das Freisetzen auf Höhe des Annulus pulmonalis bei schlagendem Herzen ist technisch anspruchsvoll. Physiologischerweise befindet sich die Klappenebene des Herzens mit jedem Herzschlag in Bewegung und demnach ändert sich die Abwurfstelle des Stents entlang

der Herzachse kontinuierlich. Gleich mehrere Ansätze, speziell dieses Problem betreffend, sind in der Literatur vorzufinden:

Beispielsweise beschrieben Dorros et al 1996 [31] die Möglichkeit, eine iatrogene temporäre Asystolie bei Stentapplikationen im Bereich der Aortenklappe mittels Adenosin herbeizuführen. Durch seine negativ chronotrope (Verlangsamung der Herzfrequenz) und negativ dromotrope (Verlangsamung der AV-Überleitung) Wirkung, führt Adenosin zu einem kurzzeitigen kardialen Arrest - vorteilhaft für eine störungsfreie Stentimplantation. Einen weiteren Vorstoß stellte das „Rapid Pacing“ dar. Hierzu wurde eine einzelne Herzschrittmacherelektrode im Rahmen des Eingriffes in einen Herzventrikel gelegt und über dieselbe eine Überstimulation des Myokards auf etwa 220 bis 240 Schläge pro Minute eingeleitet. Folge war eine vergleichbar mit dem Kammerflimmern deutlich geminderte Auswurfleistung des Herzens. Etwa Daehnert et al [32] belegten in ihrer Arbeit einen Nutzen bezüglich dieses Vorgehens im Rahmen einer Ballondilatation bei kongenitalen Aortenstenose.

Heutzutage findet immerhin fast ausschließlich das „Rapid Pacing“ Anwendung, da es sich als besser steuerbar herausstellte und mit weit weniger Komplikationen gerechnet werden muss.

Fraglich hingegen bleibt das Verfahren der Angiographie als valide bildgebende Methode. Ein entscheidender Nachteil dieses Vorgehens ist das Phänomen der biplanaren Momentaufnahme. Da es allein auf der röntgenologischen Darstellung von zuvor injiziertem Kontrastmittel in das Gefäßsystem beruht, erlaubt es lediglich eine kurze, zeitlich begrenzte, eindimensionale Darstellung der Gefäßsituation und zwar nur solange, bis nachströmendes Blut den kontrastmittelgefluteten Gefäßabschnitt bereinigt hat. In der Konsequenz ergibt sich ein lediglich ungenauer einmaliger Einblick in die Herzanatomie. Ideal wäre aber eine unterbrechungsfreie Einsicht, um somit weitaus präzisere Aussagen bezüglich der anatomischen und hämodynamischen Verhältnisse treffen zu können. So ließe sich vor allem die entscheidende Frage der exakten Positionierung wesentlich einfacher beantworten.

Eine weitere Komplikation der Kontrastmittelangiographie ist die mögliche akute Niereninsuffizienz, bedingt durch die hohe Nephrotoxizität des Kontrastmittels. Vor allem bei den mittlerweile häufig zum Einsatz kommenden TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) Klappenersatzverfahren ist man auf eine große Menge Kontrastmit-

tel angewiesen, um die exakte Positionierung beim Abwurf des klappentragenden Stents gewährleisten zu können.

Ein Gegenvorschlag, um all diese Probleme zu umgehen stellt nach Meinung von Huber et al. die Sonographie dar [33]. 2004 gelang ihnen erstmals erfolgreich ein komplett sonographie-gestützter, minimalinvasiver Aortenklappenersatz am Schweinemodell unter Zuhilfenahme einer speziellen intravaskulären Sonographiesonde (IVUS) und eines apikal injizierten, intrakardialen Ultraschalls (AcuNav). Kurz darauf belegten Ferrari et al. die Umsetzbarkeit dieser Vorgehensweise am Menschen im Zusammenspiel mit der transösophagealen Sonographie in Aortenposition [34, 35] und später auch für das minimalinvasive Pulmonalklappenersatzverfahren [36]. Hiermit ließ sich exakt die genaue Position des nativen Annulus pulmonalis und somit auch der erwünschte Ort des Stents ermitteln. Folge war eine präzise Positionierung der Klappenprothese mit einem für den Patienten optimalen Ergebnis.

4.2.2 Funktion

Die Suffizienz der Klappenprothesen erwies sich über den Versuchszeitraum als mäßig zufriedenstellend. Allerdings ließen sich nur zwei Schafe bezüglich der Klappenfunktion auch bis zum Ende des Versuches beurteilen, was die Validität dieser Aussage einschränkte.

Bei einigen Versuchstieren konnte eine geringe Insuffizienz unmittelbar nach Implantation der Klappe beobachtet werden. Allerdings wurde diese vermutlich iatrogen herbeigeführt, da der kontrastmittelinjizierende Katheter ein vollständiges suffizientes Schließen der Pulmonalklappe verhinderte. Durch das geringgradige Leck kam es zu diesem Kontrastmittelrückfluss über die Klappe..

4.3 Der perfekte Stent

4.3.1 Anatomie und Hämodynamik

Heutzutage bedient man sich der Echokardiographie um eine solide Evaluation des RVOT und seiner angrenzenden Strukturen sowie einer sicheren Befestigung des Stents zu gewährleisten. Da dies in Abhängigkeit von einer Reihe anatomischer Variationen des rechten Herzens steht, schränken spezielle Abweichungen die Patientenselektion ein. Gegenwärtig gilt ein Maximaldiameter von 22mm des RVOT als

Obergrenze für Patienten, welche für ein perkutanes Klappenersatzverfahren in Frage kommen. Maßgeblich verantwortlich hierfür sind technische Aspekte des perkutanen Verfahrens.

Eine sehr viel präzisere Methode der Echokardiographie gegenübergestellt entwickelte die Arbeitsgruppe von Schievano et al. [37]. Sie nutzten eine Kombination aus dreidimensionaler Magnetresonanztomographie und Echokardiographie, um ein präzises Bild des menschlichen RVOT und Truncus Pulmonalis zu erstellen (Abb. 42). Hieraus gelang ihnen eine computergestützte Produktion von realen 3D Modellen aus Kunststoff (Rapid Prototyping).

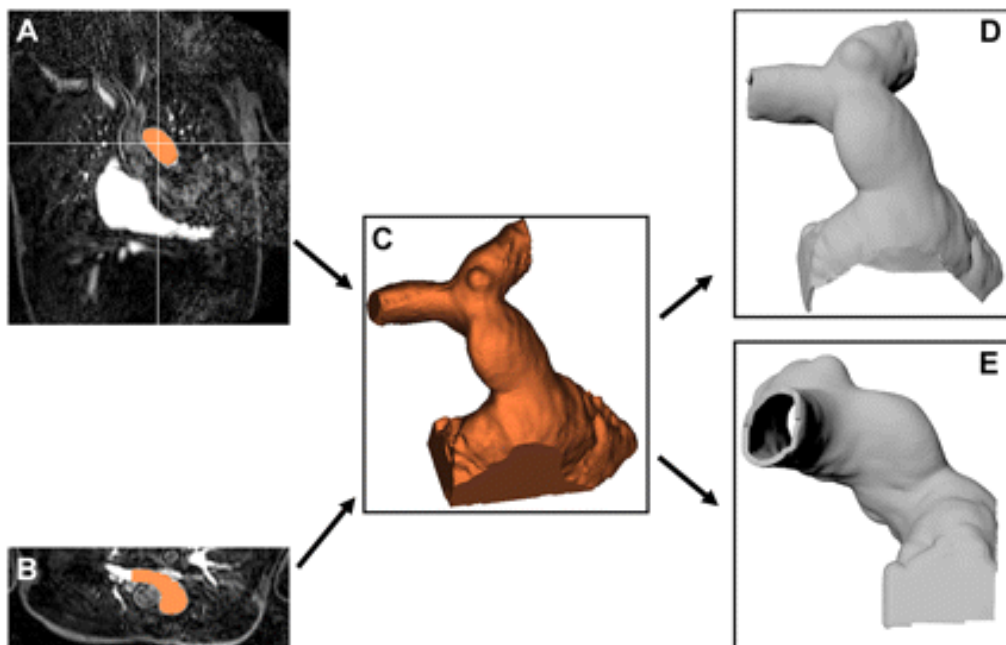


Abb. 42 – 3D Darstellung des RVOT

A zeigt eine koronare Schnittebene des Herzens und B die zugehörige axiale Ebene einer Magnet-Resonanz-Bildgebung. Kombiniert man Bild A und B entsteht computergestützt Bild C, ein dreidimensionales Modell des Truncus pulmonalis. Dies dient als Basis zur Fertigung eines der individuellen Anatomie entsprechenden Kunststoffprototypen – D (anterior) und E (lateral) [37].

Diese künstlich geschaffenen Abbilder des rechten Herzens ermöglichten der Arbeitsgruppe ein Stentdesign zu entwerfen, welches an die individuelle Anatomie des jeweiligen Patienten angepasst werden konnte. Zudem bietet dieses Verfahren eine Hilfestellung bei der Patientenauswahl, welche für diese minimalinvasive Therapie in Frage kommen. Ein Nachteil dieser Methode bestand in der Starrheit der Kunststoffmodelle, da hierdurch eine Aussage bezüglich der vaskulären Hämodynamik er-

schwert wurde. Diese Beurteilung ist allerdings wichtig, da nach Heim et al. die angemessene Berücksichtigung systolischer und diastolischer Herzaktionen und die hiermit verknüpfte Hämodynamik der Herzgefäßstrukturen in Bezug auf ein kompetentes Stentdesign bei Aortenklappenprothese absolut unverzichtbar sind [38].

Als ein entscheidendes Merkmal des Prothesendesigns befindet man heutzutage die Expansionskraft, also den Anpressdruck des Stents an die Gefäßwand. Diese Kraft sollte ein notwendiges Mindestmaß erreichen, sodass eine gewisse Ortsständigkeit gesichert bleibt und das Auftreten paravalvulärer Lecks minimiert werden kann. Allerdings sollte dieser Druck bestimmte Maxia nicht übersteigen, da dies, wie bereits von Chen et al. [39] in Bezug auf Stents in Koronarien dargelegt, negative hämodynamische Auswirkungen wie zum Beispiel eine Hyperplasie der Gefäßwand zur Folge haben könnte.

Maßgeblich wird der Anpressdruck derweil durch das Zusammenspiel von Systole und Diastole und dem sich daraus ergebenden Gefäßdiameter beeinflusst. Somit gilt es, einen Stent zu entwickeln, welcher vor allem in der Systole (großer Diameter des Annulus pulmonalis) ein ausreichendes Maß an Anpressdruck entwickeln kann, aber dessen Druck in der Diastole (kleiner Diameter des Annulus pulmonalis) ein gewisses Maximum nicht übersteigt. Als derzeit geeignetes Material für solche Stents kommt elastisches Nitinol in Betracht. Eine Nickel-Titan-Legierung mit der herausragenden einzigartigen Eigenschaft eines Formgedächtnisses. Erwähnt sei jedoch auch ein umstrittener Kritikpunkt dieses Materials: Korrosion. Diese kann in vivo zu erhöhten Nickelwerten in dem umliegenden Gewebe führen und so laut Shih et al. [40] eine zytotoxisch Wirkung hervorrufen. Sie beschrieben im Jahr 2000 eine in vitro beobachtete wachstumshemmende Wirkung auf glatte Muskelzellen mit solch erhöhter Nickelkonzentration.

Ist der Diameter des Stents für den nativen Annulus pulmonalis (engster, und somit wichtigster Punkt bezüglich der Stentfixierung) zu klein, wird es aller Voraussicht nach zu einer Migration des Stents entweder in Richtung RVOT oder in Richtung Truncus pulmonalis kommen. Ein Stentdiameter, welcher sich wiederum als zu groß erweist, könnte wie zuvor erwähnt Verletzungen der angrenzenden Gefäßstrukturen oder eine sich negativ auf die Hämodynamik auswirkende Hyperplasie der Gefäßwand zur Folge haben.

Gegenwärtig existieren eine Vielzahl von verschiedenen Herangehensweisen, um das Problem speziell der Stentmigration zu umgehen. Ein Ansatz besteht in einem der Herzanatomie und -hämodynamik weitestgehend gerecht werdenden Stentdesign. Hiermit beschäftigte sich beispielsweise eine Arbeitsgruppe von Zong et al. [41]. Diese entwickelte ein spezielles einer Trompete ähnelndes Design einer Pulmonalklappenstentprothese (Abb. 43), implantierte dieses transkutan bei Schafen und erzielte hiermit sehr zufriedenstellende Sechs-Monats-Ergebnisse.

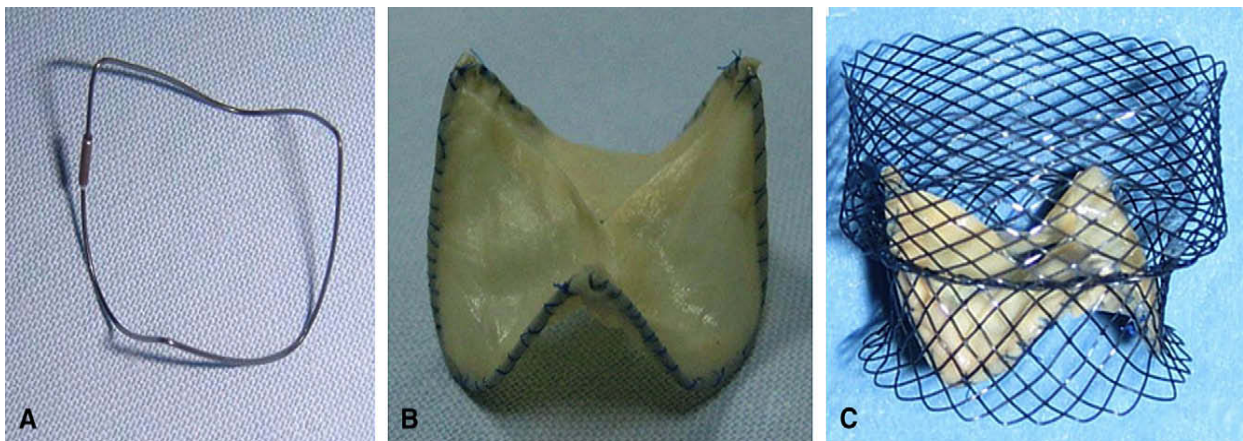


Abb. 43 – Stentprototyp der Arbeitsgruppe Zong et al. [41]

Prototyp eines trompetenförmigen Pulmonalklappenstents. A: Nitinolring als Basis der Konstruktion. B: Schweineperikard in Nitinolring eingenäht. C: Trompetenähnliches Stentdesign – die Basis wird proximal der nativen Pulmonalklappe im RVOT platziert.

Ein weiterer Ansatz wurde durch eine Forschungsgruppe von Ferrari et al. [42] dargeboten. Diese entwickelte schon 2004 einen Nitinolstent, welcher mit speziellen Widerhaken ausgestattet war. Die Implantation dieses Stents fand bei Schweinen in der Aortenklappenposition statt und lieferte sehr gute Ergebnisse bezüglich Ortsständigkeit und Klappenfunktion.

4.3.2 Technische Aspekte

Als eine der Hauptkomplikationen von Stents des rechten Herzens ist in der Literatur immer wieder die Stentfraktur erwähnt. Schon 2006 beschrieben Peng et al. [43] eine Prävalenz von 43% bei einer retrospektiven 15-jährigen Betrachtung einer Kohorte mit 155 Patienten. Diese erhielten einen Bare-Metal-Stent, welcher mittels Ballondilatation im RVOT implantiert wurde. Ursächlich für jene Frakturen schien ihrer Meinung nach bei diesen Patienten die topographische Nähe des rechten Herzens zum knöchernen Sternum. Angesichts der nun andauernden Herzaktion in Verbindung mit der

angrenzenden knöchernen Struktur führte dies wohl zu einer Art Ermüdungserscheinung des Materials. Dessen ungeachtet konnten Stentfrakturen auch bei Stents unter Verwendung für ein Pulmonalklappenersatzverfahren, beobachtet werden: Nordmeyer et al. [44] berichteten 2007 von einer Prävalenz von 21% (26 von 123 Patienten). Auslöser für solche Frakturen führten die Forscher wiederum insbesondere auf einen Mangel an Verkalkung der nativen Pulmonalklappe zurück. Patienten mit weniger exzessiv verkalkten Klappen waren ihrer Meinung nach deutlich häufiger von Stentfrakturen betroffen. Ihre Ergebnisse lieferten nun Grund zur Annahme, dass dieser Mangel an Verkalkung und die damit einhergehende erhöhte Elastizität der nativen Klappe eine nicht ausreichende Stabilität für die klappentragende Stentprothese bieten konnte. Dementsprechend war eine gesteigerte Materialbeanspruchung die Folge.

Auch wenn die beschriebenen Frakturen (s.o.) meist klinisch stumm verliefen, befand man sie doch in aller Regel als therapiebedürftig um eventuellen Komplikationen zuvorzukommen. Die Arbeitsgruppe von Nordmeyer et al. [45] etablierte eine Methode des Stent-in-Stent-Verfahrens. In den defekten Stent wurde mittels des gleichen perkutanen Verfahrens erneut ein klappentragender Stent eingesetzt. Ferner zeigten Eicken et al. [46] als weiteren Ansatz anhand ihrer Ergebnisse einen klaren Vorteil des sogenannten Pre-Stentings, um so den Frakturen vorzubeugen. Noch vor Implantation der Pulmonalklappenstentprothese versahen sie den RVOT mit einem stark rigiden Bare-Metal-Stent, um so dessen Plastizität zu mindern und die Wahrscheinlichkeit von Stentfrakturen des wichtigen Pulmonalklappenstents zu mindern.

4.4 Limitationen der Studie

Eine Limitation dieser Arbeit ist die geringe Fallzahl von Versuchstieren dieser Studie welche überlebt haben, um nach mehreren Monaten Aussagen bezüglich der Diameter nach Stentimplantation zu machen. was Anlass zu einer vorbehaltlichen Betrachtung der hier gewonnenen Einsichten bieten sollte. Versuchsreihen an einer größeren Kohorte menschlicher Patienten scheinen für einen Erfolg dieses hier aufgeführten Verfahrens unabdingbar.

Zusätzlich muss erwähnt werden, dass der Pulmonalklappenersatz in dieser Studie lediglich bei gesunden Versuchstieren durchgeführt wurde Allerdings werden in aller

Regel kranke Patienten, häufig mit kongenitalen Herzfehlern, von einer solchen Methode des Klappenersatzes profitieren. Hierbei werden sich vielfältige Varianten von Anomalien des RVOT und des Annulus Pulmonalis wiederfinden, was eine erneute Herausforderung für eine erfolgreiche Intervention und ein universell anwendbares Stentdesigns bedeuten könnte.

In dieser Studie kam ein 20F Applikationskatheter mit einem Durchmesser von 6,7 mm zum Einsatz, welcher eine bedeutsame Limitation darstellt. Vorausgesetzt, dass es auch ein wenig intravasaler Manövrierfähigkeit bei der Stentapplikation bedarf, lässt sich schlussfolgern, dass nur großlumige Gefäße für das perkutane Klappenersatzverfahren in Betracht gezogen werden könnten. Da allerdings zumeist Kinder und junge Patienten mit kongenitalen Herzanomalien Therapie bedürfen und diese entsprechend ihres jungen Alters wenige für diese Kathetergröße in Frage kommende großlumige Gefäße aufweisen, ist hier Limitation der Studie gegeben. Als Ausweg hierfür käme ein alternativer Zugang in Frage. Wie unter 1.3.2 beschrieben und ebenfalls durch Simpson und Kollegen [47] anhand eines Fallbeispiels eines 16-jährigen Patienten berichteten Ereignisses, besteht die Möglichkeit eines subxyphoidalen transapikalen Eintritts in das Herz, welcher jedoch eine deutlich invasivere Methode darstellt. Ferner besteht die Möglichkeit der Größenreduktion des Applikationssystems. Ruiz et al. [23] gelang die Implantation eines selbstentworfenen quadratischen Stents im Schweinemodell lediglich mittels eines 8F Katheterapplikationssystems – somit bestünde auch die Möglichkeit der Applikation bei entsprechend jüngeren Patienten.

Gerade jüngere Patienten profitieren von einer solchen Therapie, befinden sich aber je nach Alter noch im Wachstum. Kindern metallene starre Stentgebilde zu implantieren stellt ein Problem dar, da der Stent kein Wachstumsvermögen mit dem nativen Herzen aufzeigen. Es bedarf weiterer intensiver Forschung und zukunftsweisenden Lösungen, um das Wachstumsunvermögen der Klappenprothesen und speziell der Stents an die spezifischen Gegebenheiten des kindlichen Herzens anzupassen.

4.5 Ausblick und Fortschritt

Ein grundlegendes Problem des gegenwärtigen Stentdesigns ist die geringe Anwendbarkeit bei einem großen Patientenkollektiv. Bisweilen ist die Dienlichkeit der zurzeit mehrheitlich angewendeten Methode auf Patienten beschränkt, bei denen ein Maximaldiameter des RVOT 22mm nicht überschreitet. So profitieren lediglich 15% aller Patienten durch dieses moderne Verfahren [48]. Grund hierfür ist wie bereits erwähnt die Diameterlimitation der heute zur Verfügung stehenden Klappenprothesen. In aller Regel werden hierfür Venenklappen einer bovinen Vena jugularis verwendet, welche größenlimitiert sind. Um dieses Problem zu umgehen, sollte ein Ansatz zukünftiger Forschung die Entwicklung universell anwendbarer Stentprothesen sein. Hiermit beschäftigt sich eine Arbeitsgruppe vom Capelli et al. [49]. Ein zuvor durch sie und die Firma Medtronic (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) entwickelter Stent mit der Form einer Sanduhr (große Diameter sowohl proximal als auch distal und ein geringerer Diameter des Stentbauches, Abb. 44) diene ihrer Meinung nach als optimale Alternative. Die größeren Diameter an den Stentenden sollten dem Aufbau so optimalen Halt auch in einem deutlich dilatierteren RVOT und Pulmonalissegment bieten können. Das Mittelstück des Stents bleibt in einem vergleichsweise geringeren Diameter und erlaubt nach wie vor den Einsatz der heute gängigen Klappenprothesen.

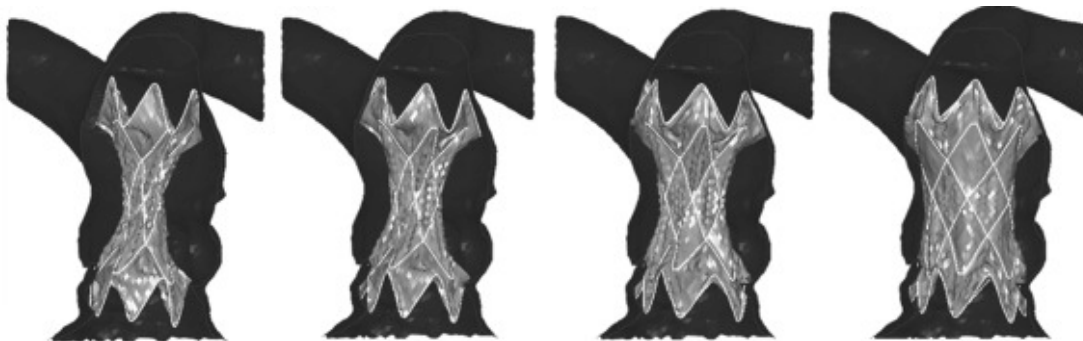


Abb. 44 – Modell eines Stents von Capelli et al. [49]

Es handelt sich um einen Pulmonalklappenstent, welcher in Form einer Sanduhr entwickelt wurde. Proximal und distal der Pulmonalklappe weist der Stent einen größeren Diameter auf, sodass eine bessere Ortsständigkeit in vivo gewährleistet werden soll. Mit der Zeit expandiert der Stent weiter und passt sich so noch besser den anatomischen Gegebenheiten an.

Die Arbeitsgruppe unterzog das hier erwähnte Stentdesign einem neuartigen computergestützten Berechnungsverfahren (Finite-Elemente-Methode), was bereits im Ingenieurwesen als Standardmethode der Festkörperberechnung gilt und belegten an-

hand ihrer hiermit erzielten Ergebnisse, dass eine theoretisch wirksame Intervention bei Verwendung dieser Stentform bei sogar bis zu 70% aller Patienten möglich sein könnte [49].

Ein weiteres Problem ist, dass die heutzutage implantierten Metallstents kein Wachstumsvermögen aufweisen – wie bereits unter 4.4 beschrieben. Somit ist es ausgeschlossen, jungen, sich noch im Wachstum befindende Patienten mit den derweil zu Verfügung stehenden minimalinvasiven Therapiemethoden auch langfristig ohne erneute Interventionen behandeln zu können. Eine Chance, solchen Patientengruppen eine dauerhafte, ohne erneuten Eingriff anbieten zu können, besteht in der Entwicklung sogenannter „Biodegradable-Stents“. Derartige Stents besitzen die Eigenschaft einer über einen gewissen Zeitraum fortschreitenden Autolyse unter Zuhilfenahme körpereigener Zellen. Fortan wäre auch die Disposition des Formgedächtnisses, wie es bei Nitinol-Stents bereits vorzufinden ist, begehrenswert. Pionierarbeit leistete diesseits eine Arbeitsgruppe von Venkatraman et al. [50]. Sie lieferte genau auf diesem Gebiet entscheidende erste Ergebnisse., da es ihnen gelang, einen aus Polylaktiden (chemisch aneinander gebundene Milchsäuremoleküle) bestehenden „Biodegradable-Stent“ mit Formgedächtnis zu entwickeln, welcher nun auch bei 37°C Körpertemperatur seine maximale Expansionskraft entfaltet. Bisweilen war stets eine Ballonexpansion, oder eine Zuhilfenahme hoher Wärmeenergie (bis zu 70°C) nötig um eine Stentexpansion an gewünschter Stelle in vivo herbeizuführen. Diesen Fortschritt bewältigten sie durch eine spezielle Art der Herstellung, da sie sich auf eine Doppelschichtung zweier Moleküle beschränkten: dem Polylactide (PLA) und dem Polylactid-co-Glykolid (PLGA). Anzumerken bleibt, dass der Einsatz dieses Stents bisweilen leider nur in linearen Gefäßen, wie zum Beispiel Koronarien oder anderen peripheren Gefäßen möglich ist.

Auch das Tissue Engineering selber unterliegt einem konstanten Fortschritt. Der konventionellen Methode der Gewebezüchtung (unter 1.4 eingehend beschrieben) steht ein neuer Ansatz gegenüber. Goldstein et al. zeigten anhand ihrer Arbeit aus dem Jahre 2000 einen völlig neuen Weg auf [51]. Zu Anfang dezellularisierten sie porcine Herzklappen, um diese dann als Xenografts in vitro an Schafen und wenigen menschlichen Patienten zu testen. Sie verzichteten vollends auf eine vorherige Besiedlung der Klappen mit Spender-/Empfängerzellen wie es beim herkömmlichen Tissue Engineering der Fall ist und es gelang ihnen unter Verwendung dieser Ar-

beitsweise gute Ergebnisse zu erzielen und somit einen Gegenvorschlag zu der bis dato etablierten Methode aufzuzeigen. Die histologische Evaluation ergab eine zufriedenstellende Besiedlung der Klappenprothesen durch körpereigene Zellen und eine Immunantwort mit ihren weitreichenden Folgen blieb aus.. Eine aktuelle Arbeit von Cebotari et al. [52] präsentierte Ergebnisse einer 5 Jahre Follow-up Untersuchung von 38 Patienten welchen eine dezellularisierte Pulmonalklappe implantiert wurde. Verglichen mit einem Kollektiv, welchen bereits tissue-engineerte Klappen implantiert wurden zeigten sich bezüglich der Hämodynamik sogar überlegenere Ergebnisse.

Dessen ungeachtet findet auch das konventionelle Tissue Engineering weiter Anklang und führt auch in manchen Fällen zu guten Ergebnissen. Cebotari et al. zeigten zwei pädiatrische Patienten, beide an der Fallotschen Tetralogie leidend, wurden 2002 einem transkutanen Pulmonalklappenersatzverfahren mittels einer zuvor autolog tissue-engineerten Herzklappe behandelt. Beide Patienten wurden nach der Implantation über einen Zeitraum von 2,5 Jahren beobachtet und erreichten zufriedenstellende Follow-up Ergebnisse, zudem konnte ein Mitwachsen der Klappe beobachtet werden. Im Verlauf wuchs der Annulus pulmonalis Diameter entsprechend dem Körperwachstum der Patienten stetig mit [53].

4.6 Schlussfolgerung

Die vorliegende Abhandlung soll einen Einblick in den aktuellen Fortschritt unserer Arbeitsgruppe bezüglich des minimalinvasiv perkutanen Pulmonalklappenersatzes tissue-engineerter Herzklappen gewähren. Hier dargelegt werden konnte, dass nach wie vor ein großer Verbesserungsbedarf der Applikationsmethode besteht und weitere Arbeit in ein optimiertes Stentdesign fließen sollte. Vermutlich gilt es auch, alternativen Bildgebungsverfahren zum Zeitpunkt der eigentlichen Implantation, wie zum Beispiel der Sonographie, mehr Beachtung zu schenken, sodass zukünftig eine weit weniger fehleranfällige Stentimplantation erreicht werden könnte.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung. Diese Arbeit handelt vom Verfahren des minimalinvasiven Pulmonalklappenersatzes durch zuvor tissue-engineerte Herzklappen. Ziel soll eine kritische Betrachtung von Lage und Funktion der klappentragenden Stentprothese, unter Nutzung kontrastmittelgestützter Angiographie, nach einem definierten Versuchszeitraum sein.

Methoden. 14 Schafe der Rassen Shropshire und EasyCare wurden einer minimalinvasiven transfemorale Implantation eines herzklaappentragenden Nitinol Stents in der nativen Pulmonalklappenposition des rechten Herzens unterzogen. Die zu implantierenden Herzklappen wurden zuvor mittels Tissue Engineering behandelt. Dieses beinhaltet eine Besiedelung einer zuvor komplett dezellularisierten porcinen Herzklappe mit autologen Zellen des Empfängertieres, welche mit Hilfe einer Knochenmarkbiopsie erhalten wurden. Unmittelbar vor der Implantation, kurz darauf und vor dem geplanten Versuchsende fanden angiographische Darstellungen des Herzens und speziell der Stentprothese im biplanaren Modus statt. Exakt definierte metrische Auswertungen dieser Bilddatensätze wurden durchgeführt.

Ergebnisse. Auf supra-valvulärer Ebene konnte eine Einflussnahme der Expansionskraft des implantierten Stents auf die Gefäßwand festgestellt werden. Die restlichen Ebenen (RVOT, sbvalvulär, valvulär und Truncus pulmonalis) des rechten Herzens zeigten keine messbaren Veränderungen des radiären Stentexpansionsdruckes. Bei drei von insgesamt 14 Tieren ergab sich die Möglichkeit einer angiographischen Verlaufsbeobachtung über den gesamten Versuchszeitraum von drei Monaten. Eine kurz vor Explantation veranlasste Angiographie zeigte eine orthotope Lage zweier Nitinolstents. Der dritte Stent migrierte in den RVOT. Die Funktion der Klappenprothesen konnte als suffizient bewertet werden.

Schlussfolgerung. Eine hohe Fehlerrate der Implantation und die somit begrenzte Anzahl verwertbarer Ergebnisse zeugen für einen hohen Schwierigkeitsgrad eines solchen kathetergestützten minimalinvasiven Verfahrens. Es scheint unverkennbar, dass möglicherweise Abwandlungen des etablierten Verfahrens in Betracht gezogen werden sollten, um langfristig eine stabile und sichere Art der Applikation gewährleisten zu können.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Lüllmann- Rauch, R. and F. Paulsen, *Taschenlehrbuch Histologie*. Vol. 4. 2012: Georg Thieme Verlag.
2. Reaven, G.M., *The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round?* J Intern Med, 2011. **269**(2): p. 127-36.
3. Vahanian, A., et al., *Changing demographics of valvular heart disease and impact on surgical and transcatheter valve therapies*. Int J Cardiovasc Imaging, 2011.
4. Soler-Soler, J. and E. Galve, *Worldwide perspective of valve disease*. Heart, 2000. **83**(6): p. 721-5.
5. Carapetis, J.R., et al., *The global burden of group A streptococcal diseases*. Lancet Infect Dis, 2005. **5**(11): p. 685-94.
6. Sitzmann, F.C., *Pädiatrie*. Duale Reihe. Vol. 3. 2007: Georg Thieme Verlag.
7. Monro, J., *The changing state of surgery for adult congenital heart disease*. Heart, 2005. **91**(2): p. 139-40.
8. Ross, D.N., *Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft*. Lancet, 1967. **2**(7523): p. 956-8.
9. Chambers, J.C., et al., *Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease: long-term results of the pioneer series*. Circulation, 1997. **96**(7): p. 2206-14.
10. Carr-White, G.S., et al., *Incidence, location, pathology, and significance of pulmonary homograft stenosis after the Ross operation*. Circulation, 2001. **104**(12 Suppl 1): p. I16-20.
11. Andersen, H.R., L.L. Knudsen, and J.M. Hasenkam, *Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs*. Eur Heart J, 1992. **13**(5): p. 704-8.
12. Bonhoeffer, P., et al., *Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction*. Lancet, 2000. **356**(9239): p. 1403-5.
13. Bonhoeffer, P., et al., *Percutaneous insertion of the pulmonary valve*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(10): p. 1664-9.
14. Nashef, S.A., et al., *European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE)*. Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **16**(1): p. 9-13.
15. Vasques, F., et al., *Immediate and late outcome of patients aged 80 years and older undergoing isolated aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 48 studies*. Am Heart J, 2012. **163**(3): p. 477-85.
16. Laborde, J.C., et al., *Complications at the time of transcatheter aortic valve implantation*. Methodist DeBakey Cardiovasc J, 2012. **8**(2): p. 38-41.
17. Cribier, A., et al., *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description*. Circulation, 2002. **106**(24): p. 3006-8.

18. Messori, A., S. Trippoli, and F. Biancari, *Early and intermediate survival after transcatheter aortic valve implantation: systematic review and meta-analysis of 14 studies*. *BMJ Open*, 2013. **3**(1).
19. Cannegieter, S.C., F.R. Rosendaal, and E. Briet, *Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses*. *Circulation*, 1994. **89**(2): p. 635-41.
20. Casselman, F.P., et al., *Repeated thromboembolic and bleeding events after mechanical aortic valve replacement*. *Ann Thorac Surg*, 2001. **71**(4): p. 1172-80.
21. Rahimtoola, S.H., *Choice of prosthetic heart valve in adults an update*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(22): p. 2413-26.
22. Grabenwoger, M., et al., *Impact of glutaraldehyde on calcification of pericardial bioprosthetic heart valve material*. *Ann Thorac Surg*, 1996. **62**(3): p. 772-7.
23. Ruiz, C.E., et al., *Transcatheter placement of a low-profile biodegradable pulmonary valve made of small intestinal submucosa: a long-term study in a swine model*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005. **130**(2): p. 477-84.
24. Chan, V., et al., *Long-term evaluation of biological versus mechanical prosthesis use at reoperative aortic valve replacement*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012. **144**(1): p. 146-51.
25. Human, P. and P. Zilla, *Characterization of the immune response to valve bioprostheses and its role in primary tissue failure*. *Ann Thorac Surg*, 2001. **71**(5 Suppl): p. S385-8.
26. Weber, A., et al., *Ten-year comparison of pericardial tissue valves versus mechanical prostheses for aortic valve replacement in patients younger than 60 years of age*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012. **144**(5): p. 1075-83.
27. Langer, R. and J.P. Vacanti, *Tissue engineering*. *Science*, 1993. **260**(5110): p. 920-6.
28. Vacanti, J.P., et al., *Selective cell transplantation using bioabsorbable artificial polymers as matrices*. *J Pediatr Surg*, 1988. **23**(1 Pt 2): p. 3-9.
29. Weinberg, C.B. and E. Bell, *A blood vessel model constructed from collagen and cultured vascular cells*. *Science*, 1986. **231**(4736): p. 397-400.
30. Boldt, J., et al., *Percutaneous tissue-engineered pulmonary valved stent implantation: comparison of bone marrow-derived CD133+ cells and cells obtained from carotid artery*. *Tissue Eng Part C Methods*, 2013. **19**(5): p. 363-74.
31. Dorros, G. and J.M. Cohn, *Adenosine-induced transient cardiac asystole enhances precise deployment of stent-grafts in the thoracic or abdominal aorta*. *J Endovasc Surg*, 1996. **3**(3): p. 270-2.
32. Daehnert, I., et al., *Rapid right ventricular pacing is an alternative to adenosine in catheter interventional procedures for congenital heart disease*. *Heart*, 2004. **90**(9): p. 1047-50.
33. Huber, C.H., et al., *Ultrasound navigation through the heart for off-pump aortic valved stent implantation: new tools for new goals*. *J Endovasc Ther*, 2004. **11**(4): p. 503-10.
34. Ferrari, E., et al., *A fully echo-guided trans-apical aortic valve implantation*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009. **36**(5): p. 938-40.

35. Ferrari, E., et al., *Transapical aortic valve implantation without angiography: proof of concept*. Ann Thorac Surg, 2010. **89**(6): p. 1925-32.
36. Ferrari, E., et al., *Imaging for trans-catheter pulmonary stent-valve implantation without angiography: role of intravascular ultrasound*. Eur J Cardiothorac Surg, 2011. **40**(2): p. 522-4.
37. Schievano, S., et al., *Percutaneous pulmonary valve implantation based on rapid prototyping of right ventricular outflow tract and pulmonary trunk from MR data*. Radiology, 2007. **242**(2): p. 490-7.
38. Heim, F., et al., *A novel heart valve stent design: mechanical interaction with the aortic root*. Comput Methods Biomech Biomed Engin, 2012. **15**(2): p. 157-65.
39. Chen, H.Y., et al., *Effects of stent sizing on endothelial and vessel wall stress: potential mechanisms for in-stent restenosis*. J Appl Physiol, 2009. **106**(5): p. 1686-91.
40. Shih, C.C., et al., *The cytotoxicity of corrosion products of nitinol stent wire on cultured smooth muscle cells*. J Biomed Mater Res, 2000. **52**(2): p. 395-403.
41. Zong, G.J., et al., *Use of a novel valve stent for transcatheter pulmonary valve replacement: an animal study*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **137**(6): p. 1363-9.
42. Ferrari, M., et al., *Transarterial aortic valve replacement with a self expanding stent in pigs*. Heart, 2004. **90**(11): p. 1326-31.
43. Peng, L.F., et al., *Endovascular stenting of obstructed right ventricle-to-pulmonary artery conduits: a 15-year experience*. Circulation, 2006. **113**(22): p. 2598-605.
44. Nordmeyer, J., et al., *Risk stratification, systematic classification, and anticipatory management strategies for stent fracture after percutaneous pulmonary valve implantation*. Circulation, 2007. **115**(11): p. 1392-7.
45. Nordmeyer, J., et al., *Percutaneous pulmonary valve-in-valve implantation: a successful treatment concept for early device failure*. Eur Heart J, 2008. **29**(6): p. 810-5.
46. Eicken, A., et al., *Percutaneous pulmonary valve implantation: two-centre experience with more than 100 patients*. Eur Heart J, 2011. **32**(10): p. 1260-5.
47. Simpson, K.E., et al., *Successful subxyphoid hybrid approach for placement of a Melody percutaneous pulmonary valve*. Catheter Cardiovasc Interv, 2011. **78**(1): p. 108-11.
48. Schievano, S., et al., *Variations in right ventricular outflow tract morphology following repair of congenital heart disease: implications for percutaneous pulmonary valve implantation*. J Cardiovasc Magn Reson, 2007. **9**(4): p. 687-95.
49. Capelli, C., et al., *Patient-specific reconstructed anatomies and computer simulations are fundamental for selecting medical device treatment: application to a new percutaneous pulmonary valve*. Philos Trans A Math Phys Eng Sci, 2010. **368**(1921): p. 3027-38.
50. Venkatraman, S.S., et al., *Biodegradable stents with elastic memory*. Biomaterials, 2006. **27**(8): p. 1573-8.
51. Goldstein, S., et al., *Transpecies heart valve transplant: advanced studies of a bioengineered xeno-autograft*. Ann Thorac Surg, 2000. **70**(6): p. 1962-9.

52. Cebotari, S., et al., *Use of fresh decellularized allografts for pulmonary valve replacement may reduce the reoperation rate in children and young adults: early report*. *Circulation*, 2011. **124**(11 Suppl): p. S115-23.
53. Cebotari, S., et al., *Clinical application of tissue engineered human heart valves using autologous progenitor cells*. *Circulation*, 2006. **114**(1 Suppl): p. I132-7.

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 - Das Herz	1
http://www.transplantation-verstehen.de/dotAsset/25070.jpg Modifiziert	
Abbildung 2 - Entwicklung verschiedener Typen von Herzklappenfehlern	3
Soler-Soler, J. and E. Galve (2000). "Worldwide perspective of valve disease." Heart 83(6): 721-725. Modifiziert	
Abbildung 3 - Fallot Tetralogie	5
http://t0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcQeqSCqALIGjnH-bHD7xIsg-PTmVg1vZ6dMJBLzpdDnCin2myer4QMhNQ Modifiziert	
Abbildung 4 - Katheter mit Stent	7
AnnCardAnaesth_2012_15_1_54_91484_u3.jpg Modifiziert	
Abbildung 5 - Kathetergestützte Stentimplantation in Aortenklappenposition.....	8
http://cxcontent.comrz.com/AcuCustom/Sitename/DAM/014/TAVI-with-Sapien_Main.jpg Modifiziert	
Abbildung 6 - Mechanische Herzklappe (St. Jude Medical Bileaflet)	9
http://www.heart-valve-surgery.com/Images/st-jude-mechanical-valve.jpg Modifiziert	
Abbildung 7 - Perikard – Herzklappe (Carpentier-Edwards PERIMOUNT).....	10
http://3.bp.blogspot.com/gGws28vBGfQ/T7U3EL5JLHI/AAAAAAAAAJa4/YikqtBKv6F8/s1600/edwards_lifesciencescarpetier_edwards_perimount_magna_ease_aortic_heart_valve.jpg Modifiziert	
Abbildung 8 - Porcine Herzklappenprothese (Carpentier-Edwards S.A.V.)	11
http://ht.edwards.com/scin/edwards/de/sitecollectionimages/products/porcine-valves/2650_258.png Modifiziert	
Abbildung 9 - Modell des Tissue Engineering	13
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/be/Tissue_engineering_deutsch.jpg/480px-Tissue_engineering_deutsch.jpg Modifiziert	
Abbildung 10 - Konischer Stentprototyp	18
Abbildung 11 - Applikationskatheter (Olive und Ladekammer)	19
Abbildung 12 - Applikationskatheter (Pusher)	19
Abbildung 13 - Stent mit eingenähter Schafsdünndarmmukosa	20
Abbildung 14 - Stent mit porciner tissue-engineerter Pulmonalklappe.....	21

Abbildung 15 - Bioreaktor	23
Abbildung 16 - Vor Implantation (links) vs. Nach Implantation (rechts).....	26
Abbildung 17 - Beurteilung von Herzstruktur und Klappenprothesen- beschaffenheit post explantationem (beispielhaft an Tier 1)	27
Abbildung 18 - Skizze der Messpunkte	28
Modifiziert nach Dr. med. Christopher Seitz	
Abbildung 19 - Variationen der Stentlokalisierung	29
http://www.onmeda.de/krankheiten/herz_kreislauf/herz/anatomie_herz.html?gfx=2	
Modifiziert nach Dr. med. Christopher Seitz	
Abbildung 20 - Kalibrieren.....	30
Abbildung 21 - Native Gefäßdiameter Systole.....	32
Abbildung 22 - Native Gefäßdiameter Diastole.....	33
Abbildung 23 - Gefäßdiameter nach Implantation, Systole.....	35
Abbildung 24 - Gefäßdiameter nach Implantation, Diastole.....	36
Abbildung 25 - Gefäßdiameter vor Explantation, Systole.....	38
Abbildung 26 - Gefäßdiameter vor Explantation, Diastole.....	39
Abbildung 27 - Tier 2 mit Stent in orthotoper Position	47
Abbildung 28 - Tier 4 mit geringfügigem Kontrastmittelreflux.....	48
Abbildung 29 - Tier 7 mit Stentposition 2 (Lage im RVOT)	48
Abbildung 30 - Tier 8 mit zwei implantierten Stents	49
Abbildung 31 - Tier 10 mit Kontrastmittelreflux	50
Abbildung 32 - Tier 11 mit orthotoper Stentlage.....	51
Abbildung 33- Tier 12 mit optimaler Stentposition kurz nach Implantation	51
Abbildung 34 - Tier 12 mit Stentmigration in den RVOT	52
Abbildung 35 - Tier 15 mit disloziertem Stent im rechten Ventrikel.....	52
Abbildung 36 - Tier 16 mit iatrogenem Trikuspidalklappentrauma	53
Abbildung 37 - Tier 17 mit disloziertem Stent in Arteria pulmonalis	54

Abbildung 38 - Tier 18 mit Stentposition 1 (orthotop).....	54
Abbildung 39 - Tier 18 mit progredienter Prothesenklappeninsuffizienz	55
Abbildung 40 - Tier 22 mit distal disloziertem Stent im Truncus pulmonalis	56
Abbildung 41 - 3D Darstellung des RVOT mittels MRT	64
Zong, G. J., et al. (2009). "Use of a novel valve stent for transcatheter pulmonary valve replacement: an animal study." J Thorac Cardiovasc Surg 137(6): 1363- 1369.	
Modifiziert	
Abbildung 42 - A: Nitinolring B: Schweineperikard in Nitinolring eingenäht	
C: Trompetenähnliches Stentdesign	66
Zong GJ, Bai Y, Jiang HB, Li WP, Wu H, Zhao XX, et al. Use of a novel valve stent for transcatheter pulmonary valve replacement: an animal study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;137(6):1363-9.	
Modifiziert	
Abbildung 43 - Modelle der Stentprothesen- Spezielle Sanduhrform	69
Capelli, C., et al., Patient-specific reconstructed anatomies and computer simulations are fundamental for selecting medical device treatment: application to a new percutaneous pulmonary valve. Philos Trans A Math Phys Eng Sci, 2010. 368(1921): p. 3027-38.	
Modifiziert	

8 Anhang

8.1 Native Gefäßdiameter

Tabelle 4 - Gefäßdiameter - systolisch

Die Gefäßdiameter werden in Millimeter angegeben.

Schaf	RVOT	Subvalv.	Valvulär	Supravalv.	Tr. pulm.
TE 35			35,7	28,1	20,4
TE 36	25,8	22,5	31,5	25,9	19,6
TE 38	43,4	41,6	47,6	36,1	23,7
TE 41	22,5	26,4	34,4	28,6	21,7
TE 42	19,2	24,4	30,8	26,6	19,3
TE 45	23,0	25,6	30,9	26,1	19,0
TE 46	25,2	25,6	30,6	26,7	18,1
TE 49	15,3	21,8	27,9	29,3	18,8
TE 50	20,7	24,5	31,0	27,0	18,7
TE 51	11,2	23,0	34,3	26,6	19,4
TE 52	19,7	25,3	30,3	26,2	21,2
TE 53	16,1	22,3	60,4	28,4	22,9
TE 55	15,7	20,2	29,6	27,6	20,5
TE 56	14,4	22,8	33,3	29,3	21,8
Mittelwert	20,9	25,1	34,9	28,0	20,4
Median	19,7	24,4	31,3	27,3	20,0
Maximum	11,2	41,6	60,4	36,1	23,7
Minimum	43,4	20,2	27,9	25,9	18,1
SD	8,0	5,3	8,7	2,6	1,7

Tabelle 5 - Gefäßdiameter - diastolisch

Die Gefäßdiameter werden in Millimeter angegeben.

Schaf	RVOT	Subvalv.	Valvulär	Supra-valv.	Tr. pulm.
TE 35			32,6	25,9	17,3
TE 36	22,7	23,1	29,4	25,2	14,5
TE 38	30,6	37,9	43,7	33,4	21,1
TE 41	32,5	33,9	34,9	27,5	17,1
TE 42	27,3	30,5	30,0	23,8	17,4
TE 45	27,3	30,2	27,3	22,9	12,2
TE 46	34,2	33,1	31,1	24,7	12,3
TE 49	29,0	37,0	41,2	34,9	15,9
TE 50	28,1	33,0	31,1	23,3	15,1
TE 51	15,5	24,5	33,0	26,0	14,1
TE 52	18,9	31,1	30,4	21,1	17,3
TE 53	24,4	30,7	31,6	27,9	19,7
TE 55	29,3	29,9	28,4	22,5	18,8
TE 56	24,7	27,9	32,2	29,1	17,3
Mittelwert	26,5	31,0	32,6	26,3	16,4
Median	27,3	30,7	31,3	25,5	17,2
Maximum	34,2	37,9	43,7	34,9	21,1
Minimum	15,5	23,1	27,3	21,1	12,2
SD	5,2	4,3	4,6	4,0	2,6

8.2 Gefäßdiameter nach Implantation

Tabelle 6 - Gefäßdiameter - systolisch

Die Gefäßdiameter werden in Millimeter angegeben.

Schaf	RVOT	Subvalv.	Valvulär	Supra-valv.	Tr. pulm.
TE 36	26,8	27,6	27,7	37,1	19,9
TE 38	21,7	24,6	41,3	28,5	24,2
TE 41	21,9	25,5	28,1	31,3	20,0
TE 42	19,7	25,5	22,3	29,7	21,1
TE 45	22,8	27,3	29,2	33,7	22,3
TE 46	16,2	19,3	24,6	25,3	16,6
TE 52	11,2	22,8	25,3	28,1	19,7
TE 53	16,1	21,7	27,8	33,2	26,1
Mittelwert	19,5	24,3	28,3	30,9	21,2
Median	20,7	25,0	27,8	30,5	20,6
Maximum	26,8	27,6	41,3	37,1	26,1
Minimum	11,2	19,3	22,3	25,3	16,6
SD	4,9	2,9	5,7	3,7	2,9

Tabelle 7 - Gefäßdiameter - diastolisch

Die Gefäßdiameter werden in Millimeter angegeben.

Schaf	RVOT	Subvalv.	Valvulär	Supra-valv.	Tr. pulm.
TE 36	27,5	33,3	29,5	33,4	13,8
TE 38	19,9	29,4	30,4	27,6	19,1
TE 41	23,4	27,6	31,6	30,2	19,4
TE 45	29,0	35,3	30,6	26,4	15,8
TE 46	21,5	30,5	29,0	22,8	15,7
TE 52	20,5	33,4	26,8	28,9	16,0
TE 53	17,0	30,1	27,5	33,1	18,8
Mittelwert	22,7	31,4	29,3	28,9	17,5
Median	21,5	30,5	29,5	28,9	16,0
Maximum	29,0	35,3	31,6	33,4	19,4
Minimum	17,0	27,6	26,8	22,8	13,8
SD	4,2	2,7	1,7	3,8	2,2

8.3 Gefäßdiameter vor Explantation

Tabelle 8 - Gefäßdiameter - systolisch

Die Gefäßdiameter werden in Millimeter angegeben.

Schaf	RVOT	Subvalv.	Valvulär	Supra-valv.	Tr. pulm.
TE 45	29,5	35,8	29,0	32,6	25,5
TE 46	12,8	22,1	23,8	34,1	24,1
TE 52	24,9	29,7	28,3	33,2	27,9
Mittelwert	22,4	29,2	27,1	33,3	25,8
Median	24,9	29,7	28,3	33,2	25,5
Maximum	29,5	35,8	29,0	34,1	27,9
Minimum	12,8	22,1	23,8	32,6	24,1
SD	8,6	6,9	2,8	0,7	2,0

Tabelle 9 - Gefäßdiameter - diastolisch

Die Gefäßdiameter werden in Millimeter angegeben.

Schaf	RVOT	Subvalv.	Valvulär	Supra-valv.	Tr. pulm.
TE 45	38,8	51,6	28,2	28,5	17,1
TE 46	28,0	34,4	37,0	29,6	12,5
TE 52	31,5	38,4	26,4	26,5	13,4
Mittelwert	32,8	41,5	30,5	28,2	14,4
Median	31,5	38,4	28,2	28,5	13,4
Maximum	38,8	51,6	37,0	29,6	17,1
Minimum	28,0	34,4	26,4	26,5	12,5
SD	5,5	9,0	5,7	1,6	2,4

Danksagung

Danken möchte ich in erster Linie Herrn Prof. Dr. med. Lutter für die Überlassung des hier abgehandelten Promotionsthemas. Er stand mir stets mit seinem umfassenden Fachwissen und ausgiebigen Erfahrung zur Seite.

Des Weiteren gilt mein ausdrücklicher Dank der gesamten Forschungsgruppe für experimentelle Herzchirurgie der Universitätsklinik Kiel und hier insbesondere Frau Dr. rer. nat. Metzner, welche mich über all die Jahre klaglos begleitet hat.

Auch all den Anderen: Jessica, Martin, Telse uvm.

Außerdem danke ich zutiefst meinen Freunden und gleich Kollegen Thomas Bott und Tobias Drenck. Nicht selten wurden intensive und zugleich lehrreiche Diskussionen über zahlreiche Themen diese Dissertationsschrift betreffend geführt. Vielen Dank euch beiden!

Nicht fehlen darf selbstverständlich meine Frau Yasmin Hendricks und mein zwischenzeitlich geborener Sohn Teddy, welche mich stets verständnisvoll und geduldig begleitet haben.

LEBENS LAUF

Persönliche Angaben

Geburtsdatum	23.12.1984
Geburtsort	Pequannock / USA
Familienstand	Verheiratet
Staatsangehörigkeit	Deutsch

Schul Ausbildung

1991 – 1995	Franz-Vaahsen-Grundschule Düsseldorf
1995 – 2001	Suitbertus-Gymnasium, Düsseldorf
2001 – 2003	Dauntseay´s School West Lavington (Großbritannien)
2003 – 2004	D´Overbroeck´s College Oxford (Großbritannien)

Abschluss: Hochschulreife für mathematische, naturwissenschaftliche, technische und medizinische Studiengänge

Hochschulausbildung

März 2006 – März 2008	Georg-August-Universität Göttingen Studiengang der Humanmedizin Abschluss 1. Ärztliche Prüfung
Okt 2008 – Nov 2012	Christian-Albrecht Universität zu Kiel Studiengang der Humanmedizin Abschluss 2. Ärztliche Prüfung

Tätigkeit als Arzt

Seit Juni 2013	Assistenzarzt in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie Prof Dr. med. Becker
----------------	--

Promotion

Juli 2009 – Juli 2014	Promotion an der Klinik für Herz und Gefäßchirurgie des UKSH in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Lutter, mit
-----------------------	---

dem Thema: Percutan, transfemorale Pulmonalklappen-
ersatz durch tissue-engineerte Herzklappen

Praktisches Jahr

Sept 2011 – Juli 2012 Imland Klinik Rendsburg - Klinik für Innere Medizin,
Städtisches Krankenhaus Kiel - Chirurgische Klinik,
UKSH Campus Kiel - Klinik für Anästhesiologie

Famulaturen

Mai 2009 Florence Nightingale Krankenhaus Düsseldorf
Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin

September 2009 Florence Nightingale Krankenhaus Düsseldorf
Kinderklinik

September 2010 Chirurgische Gemeinschaftspraxis Chirurgie am Waldweg
Göttingen

März 2011 Beilinson Hospital – Rabin Meical Center Tel Aviv, Israel
Allgemeine Notaufnahme/ Accident + Emergency Medi-
cine