

Aus der Klinik für Herz- & Gefäßchirurgie
(Direktor: Herr Prof. Dr. med. Jochen Cremer)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Transapikaler Mitralklappenersatz:
in-vivo Evaluation klappentragender Stents im Tiermodell
mittels kardialer Computertomographie**

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

vorgelegt von
Holger Hettich
aus Alpirsbach
Kiel 2019

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Georg Lutter,
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Jan-Hendrik Egberts,
Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 27.07.2020

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 20.01.2020

gez.: PD Dr. Christina Grothusen
Vorsitzende der Prüfungskommission

INHALT

| | |
|--|-----------|
| I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | IV |
| II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS..... | V |
| III. TABELLENVERZEICHNIS | VI |
| 1. EINLEITUNG..... | 1 |
| 1.1. Anatomie der Herzklappen..... | 1 |
| 1.2. Mitralklappenvitien | 3 |
| 1.3. Therapie der Mitralklappeninsuffizienz..... | 5 |
| 1.4. Der klappentragende Stent | 7 |
| 1.5. Projektziel & Fragestellung | 7 |
| 2. MATERIAL UND METHODEN..... | 9 |
| 2.1. Medikamente & Lösungen (Tabelle 2.1.) | 9 |
| 2.2. Verbrauchsmaterial (Tabelle 2.2.)..... | 10 |
| 2.3. Chirurgische Instrumente (Tabelle 2.3.)..... | 11 |
| 2.4. Geräte (Tabelle 2.4.)..... | 11 |
| 2.5. Klappenstent-Material (Tabelle 2.5.)..... | 12 |
| 2.6. Software (Tabelle 2.6.)..... | 12 |
| 2.7. Die Versuchstiere..... | 12 |
| 2.8. Aufbau des Mitralklappenstents | 13 |
| 2.8.1. Nitinol..... | 15 |
| 2.9. Implantation des klappentragenden Stents | 16 |
| 2.9.1. Vorbereitung & Anästhesie der Versuchstiere | 16 |
| 2.9.2. Vorbereitung des Klappenstents | 17 |
| 2.9.3. Operativer Zugang | 19 |
| 2.9.4. Implantation | 19 |
| 2.10. Postoperative Phase | 22 |

| | |
|--|-----------|
| 2.11. Computertomographie | 23 |
| 2.11.1. Aufbau eines Computertomographen | 24 |
| 2.11.2. Computertomographie des Herzens | 26 |
| 2.11.3. EKG-Gating..... | 26 |
| 2.11.3.1. Prospektives EKG-Gating | 26 |
| 2.11.3.2. Retrospektives EKG-Gating | 27 |
| 2.11.4. Multiplanare Rekonstruktion..... | 29 |
| 2.12. Postoperative Computertomographie..... | 30 |
| 2.12.1. Vorbereitung der Tiere | 30 |
| 2.12.2. Ablauf der CT-Untersuchung | 30 |
| 2.12.3. Befundung der Computertomographie | 32 |
| 2.13. Statistische Methoden..... | 33 |
| 3. ERGEBNISSE | 34 |
| 3.1. Computertomographische Auswertung | 34 |
| 3.1.1. Rekonstruktionen | 34 |
| 3.1.2. CT-Evaluation des Klappenstents | 35 |
| 3.2. Computertomographische Ergebnisse | 39 |
| 3.2.1. Lage des Klappenstents..... | 39 |
| 3.2.2. Entfaltung & Form des Klappenstents | 40 |
| 3.2.2.1. Ventrikulärer Körper | 40 |
| 3.2.2.2. Atrialer Kranz | 42 |
| 3.2.3. Linksventrikulärer Ausflusstrakt..... | 45 |
| 4. DISKUSSION | 47 |
| 4.1. Versuchstiere & Material | 47 |
| 4.2. Implantation & Computertomographie..... | 47 |
| 4.3. Computertomographische Befunde | 48 |
| 4.4. Einschränkungen | 50 |

| | |
|---|-----------|
| 4.5. Schlussfolgerungen & Perspektiven..... | 50 |
| 5. ZUSAMMENFASSUNG | 53 |
| 6. LITERATURVERZEICHNIS | 55 |
| 7. ANHANG..... | 60 |
| 7.1. Publikationen | 60 |
| 7.2. Danksagung..... | 62 |
| 7.3. Curriculum Vitae | 63 |

I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---------|--|
| 3D | Dreidimensional |
| A. asc. | Aorta ascendens |
| Abw. | Abweichung |
| AV | <i>Aortic valve</i> / Aortenklappe |
| BGA | Blutgasanalyse |
| CT | Computertomographie |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| FELASA | <i>Federation of Laboratory Animal Science Associations</i> |
| ID | Innendurchmesser |
| i.m. | intramuskulär |
| i.v. | intravenös |
| kgKG | Kilogramm Körpergewicht |
| KM | Kontrastmittel |
| LA | Linkes Atrium |
| LV | Linker Ventrikel |
| LVOT | <i>Left ventricular outflow tract</i> / Linksventrikulärer Ausflusstrakt |
| max | maximal |
| min | minimal |
| MPR | Multiplanare Rekonstruktion |
| MV | <i>Mitral valve</i> / Mitralklappe |
| OP | Operation |
| PAK | Pulmonalarterienkatheter |
| PV | <i>Pulmonary valve</i> / Pulmonalklappe |
| PTFE | Polytetrafluorethylen |
| RA | Rechtes Atrium |
| Tab. | Tabelle |
| TAVI | <i>Transcatheter aortic-valve implantation</i> |
| TEE | Transoesophageale Echokardiographie |
| TV | <i>Trikuspid valve</i> / Trikuspidalklappe |
| USP | <i>United States Pharmacopeia</i> |
| ZVK | Zentraler Venenkatheter |

II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | | |
|------------------------|---|----|
| Abbildung 1.1. | <i>Klappen im menschlichen Herz</i> | 1 |
| Abbildung 1.2. | <i>Ventilebene</i> | 3 |
| Abbildung 2.1. A, B, C | <i>Stent-Aufbau</i> | 14 |
| Abbildung 2.2. | <i>Falten des Klappenstents</i> | 18 |
| Abbildung 2.3. A, B, C | <i>Implantation</i> | 20 |
| Abbildung 2.4. A, B, C | <i>Ablauf der Implantation</i> | 21 |
| Abbildung 2.5. | <i>Versuchstier postoperativ</i> | 22 |
| Abbildung 2.6. | <i>Aufbau eines Computertomographen</i> | 25 |
| Abbildung 2.7. A, B, C | <i>EKG-Gating</i> | 28 |
| Abbildung 2.8. | <i>Multiplanare Rekonstruktion</i> | 29 |
| Abbildung 2.9. | <i>CT-Untersuchung</i> | 31 |
| Abbildung 3.1. A - E | <i>Standard-Anlotungen</i> | 35 |
| Abbildung 3.2. A, B, C | <i>CT-Auswertung</i> | 37 |
| Abbildung 3.3. | <i>Zonen-Modell</i> | 38 |
| Abbildung 3.4. A, B | <i>Position des Klappenstents</i> | 39 |
| Abbildung 3.5 | <i>Ovalisierung</i> | 40 |
| Abbildung 3.6. | <i>Atrioventrikulärer Winkel</i> | 42 |
| Abbildung 3.7. | <i>Vermessung des LVOT</i> | 46 |
| Abbildung 4.1. A, B | <i>Stent-Frakturen</i> | 49 |

III. TABELLENVERZEICHNIS

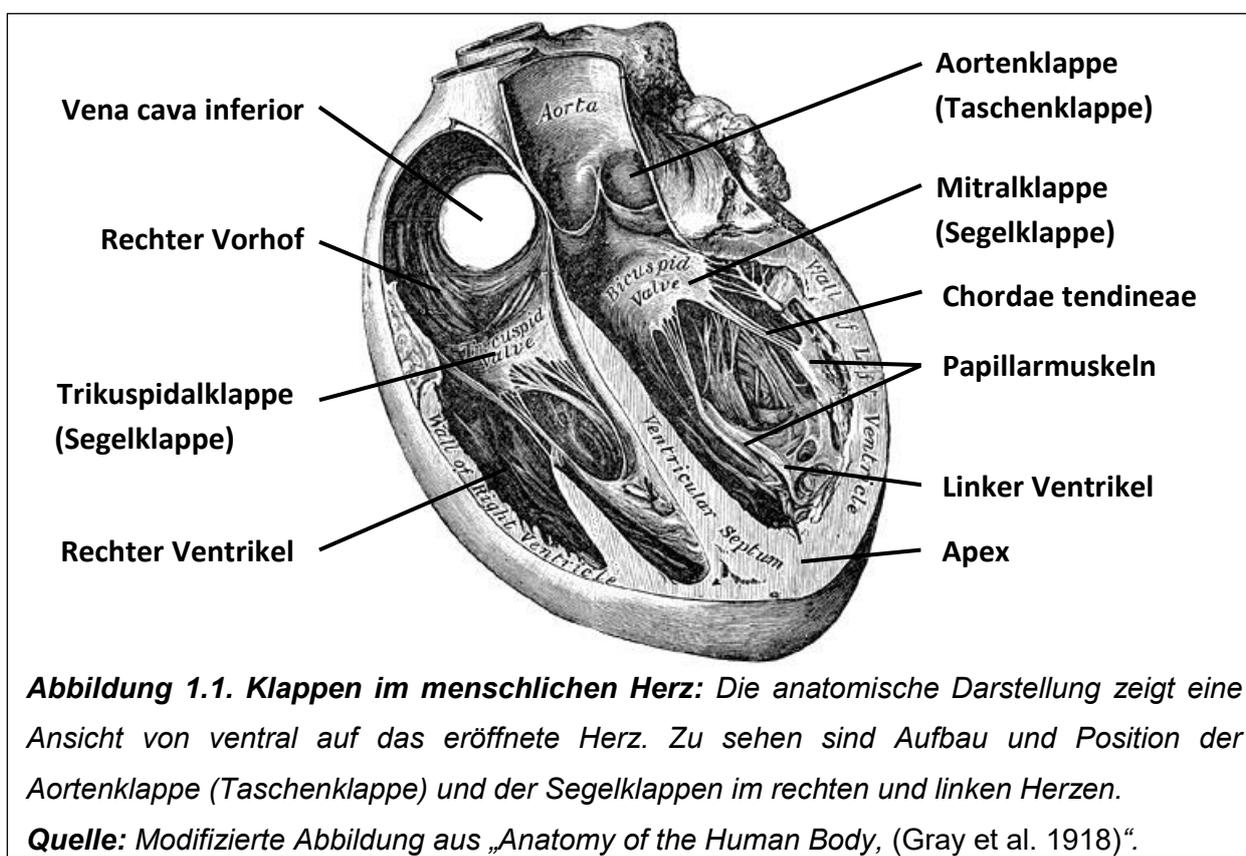
| | | |
|--------------|--|----|
| Tabelle 2.1. | <i>Medikamente & Lösungen</i> | 9 |
| Tabelle 2.2. | <i>Verbrauchsmaterial</i> | 10 |
| Tabelle 2.3. | <i>Chirurgische Instrumente</i> | 11 |
| Tabelle 2.4. | <i>Geräte</i> | 11 |
| Tabelle 2.5. | <i>Klappenstent-Material</i> | 12 |
| Tabelle 2.6. | <i>Software</i> | 12 |
| Tabelle 2.7. | <i>Stent-Design</i> | 15 |
| Tabelle 3.1. | <i>Verformung des ventrikulären Köpers</i> | 41 |
| Tabelle 3.2. | <i>Verformung des atrialen Kranzes</i> | 44 |
| Tabelle 3.3. | <i>Stärkste Winkel-Verformung</i> | 45 |
| Tabelle 3.4. | <i>LVOT-Obstruktion</i> | 46 |

1. EINLEITUNG

1.1. Anatomie der Herzklappen

Das menschliche Herz besitzt vier Herzklappen, die die Vorhöfe (atria) von den Herzkammern (ventricula) und die Kammern wiederum von den ableitenden Blutgefäßen trennen. Alle Herzklappen liegen in einer Ebene, der sog. Ventilebene, die durch das bindegewebige Herzskelett gebildet wird. Das Herzskelett trennt die Vorhof- und Kammermuskulatur, trägt zu Stabilisierung bei und dient zur Isolierung der elektrischen Reizleitung (Schünke et al. 2005). Es bildet um jede Herzklappe einen Bindegewebsring (Anulus fibrosus) welcher die Klappe fixiert. Die Herzklappen selbst werden histologisch zum Endokard gezählt. Sie bestehen aus gefäßfreiem Bindegewebe, das mit dem jeweiligen Klappen-Anulus verwachsen ist und sind mit Endothel überzogen (Lüllmann-Rauch 2006).

Die Herzklappen haben die Aufgabe eines Ventils. Sie müssen sich im richtigen Moment weit genug öffnen können, um einen schnellen Blutfluss zu ermöglichen. Anschl. müssen sie sich schnell und dicht verschließen, um einen Rückfluss des Blutvolumens zu verhindern. Es kommen im menschlichen Herz zwei Arten von Klappen vor: Taschenklappen und Segelklappen (Abbildung 1.1.).

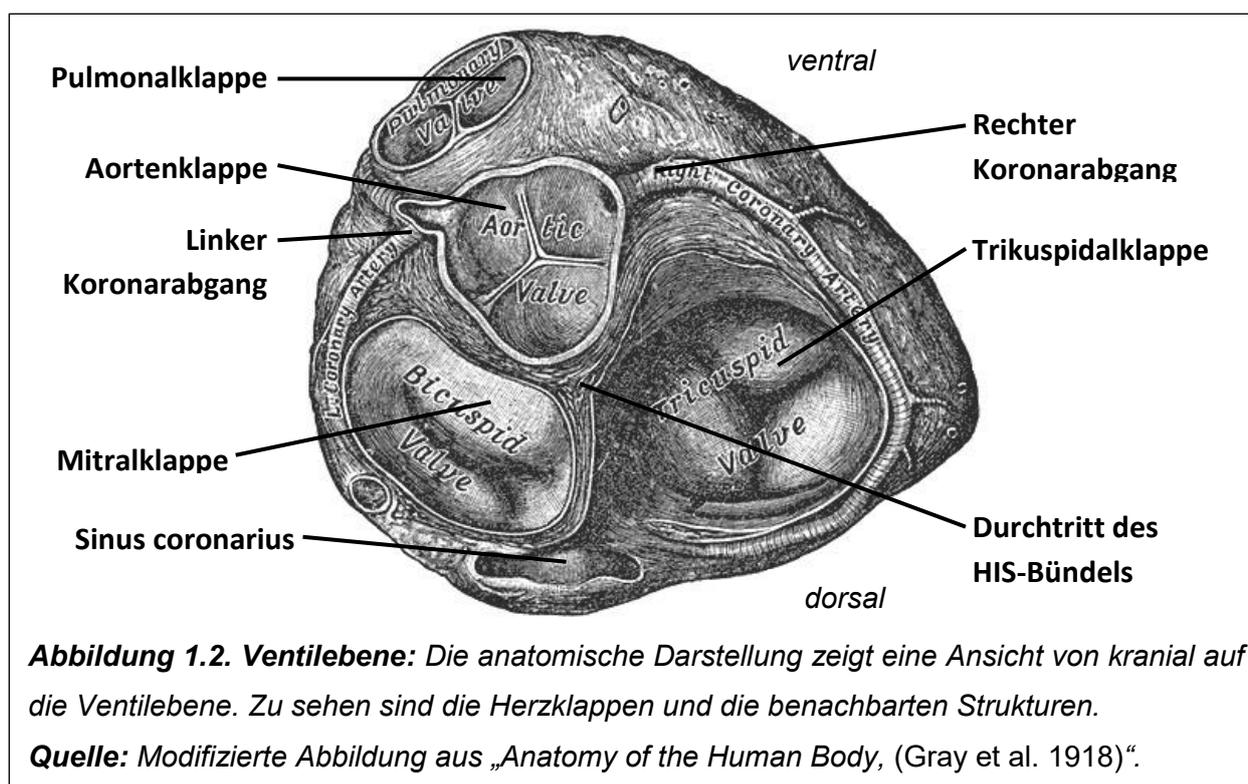


Die Taschenklappen sind aus drei Flügeln aufgebaut und kontrollieren den Blutstrom aus den Kammern in das anschl. Gefäßsystem. Sie öffnen sich in der systolischen Anspannungsphase des Ventrikels, wenn der intraventrikuläre Druck den diastolischen Druck des folgenden Gefäßes erreicht. Sobald der intraventrikuläre Druck während der Austreibungsphase wieder unter das Druckniveau des Blutgefäßes sinkt, füllt der erzeugte Blutdruck im Gefäß die Taschen der Klappe auf und führt so zum Klappenschluss (Huppelsberg & Walter 2005, Schünke et al. 2005). Nach dem weiterführenden Blutgefäß wird die rechte Taschenklappe als Pulmonalklappe (PV) und die linke als Aortenklappe (AV) bezeichnet.

Die Segelklappen liegen zwischen Vorhof und Ventrikel und werden daher auch Atrioventrikularklappen genannt. Im Bereich der inneren Klappenränder sind sie mit dünnen Sehnenfäden, den Chordae tendineae, verbunden. Diese ziehen zu den Papillarmuskeln im Ventrikel. Die Kontraktion der Papillarmuskeln wird über sie als Zug auf die Klappensegel übertragen. Die Chordae tendineae dienen so der Klappenöffnung sowie dem Klappenschluss und verhindern ein Rückschlagen der Klappensegel in den Vorhof während der Systole (Schünke et al. 2005). Die rechte Atrioventrikularklappe hat drei Segel und wird Trikuspidalklappe (TV) genannt. Die linke Atrioventrikularklappe hat zwei Segel und wird als Bikuspidal- oder Mitralklappe (MV) betitelt.

Die beiden MV-Segel werden als anteriores und posteriores Klappensegel bezeichnet. Das anteriore Segel liegt auf der zur Aorta gerichteten Seite. Der Mitralklappenring ist in diesem Bereich mit dem Anulus der Aortenklappe durch das Herzskelett verwachsen. Der MV-Anulus ist dabei nicht einfach wie ein planarer Ring geformt. Im anterioren Bereich steigt der Klappenring zur Aorta gerichtet an und fällt zu beiden Seiten im Bereich der MV-Klappenkommissuren ab. Dies kann als sattelartig oder geometrisch als hyperbolisches Paraboloid bezeichnet werden (Silbiger 2012).

In anatomischer Nachbarschaft zum Mitralklappenring liegen, neben dem linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) und der Aorta ascendens (A. asc.), außerdem der Ramus circumflexus des linken Koronarsystems, der Sinus coronarius und das Reizleitungssystem mit dem Durchtrittspunkt des HIS-Bündels durch das isolierende Herzskelett (Abbildung 1.2.) (Schünke et al. 2005).



Während der Herzaktion wird der Mitralklappenring auf verschiedene Arten passiv bewegt. Es findet durch die Muskelkontraktion und -relaxation des Myokards eine Bewegung der kompletten Ventilebene auf die Herzspitze (apex) zu bzw. von ihr weg statt (Huppelsberg & Walter 2005). Durch Anspannung des linksventrikulären Myokards wurde zudem eine leichte zirkuläre Kontraktion um den Mitralklappenanulus beschrieben. Außerdem vollzieht der Mitralanulus während der systolischen Kontraktion eine eingeschränkte Faltbewegung entlang der Klappen-Kommissuren. Diese entsteht, weil der Klappenring auf der aortal gelegenen Seite an der A. asc. fixiert ist und so bei der Ventrikelkontraktion eine ungleichmäßige Bewegung im Mitralklappenanulus entsteht. Auch die systolische Größenzunahme der Aorta selbst übt Kräfte auf den Mitralklappenring aus (Silbiger 2012).

1.2. Mitralklappenvitien

Kommt es zu Veränderungen der Herzklappen, mit einer relevanten Störung ihrer Ventilfunktion, führt dies zu komplexen und potentiell bedrohlichen Veränderungen der Hämodynamik. Kann sich eine Herzklappe nicht weit genug öffnen, wird dies als Klappenstenose bezeichnet. Eine Mitralklappenstenose tritt meist als Folgeerkrankung eines rheumatischen Fiebers und deutlich seltener konnatal auf.

Meist entwickelt sich schleichend eine Stenosierung mit symptomfreiem Verlauf über mehrere Jahre. Wenn die Kapazität der kardialen Kompensationsmechanismen überschritten wird, wird infolge der pulmonalen Hypertonie eine konsekutive Rechtsherzinsuffizienz symptomatisch. Aufgrund der breiten und frühzeitigen Verfügbarkeit einer antibiotischen Therapie hat die Prävalenz rheumatischer Herzerkrankungen in Europa stark abgenommen (Seckeler & Hoke 2011).

Deutlich häufiger als Stenosen treten Undichtigkeiten der Mitralklappe auf, die als Klappeninsuffizienzen bezeichnet werden. Die Mitralklappeninsuffizienz ist, nach der Aortenklappenstenose, die zweithäufigste erworbene Herzklappenerkrankung in Europa (lung et al. 2003). Die Insuffizienz der Mitralklappe ist durch eine Abnahme der Koaptationsfläche, d.h. der Berührungsfläche des anterioren und posterioren Klappensegels zum Verschluss der Klappe, oder gar durch eine Perforation der Segel bedingt (Enriquez-Sarano et al. 2009). Dies kann akut oder chronisch auftreten und führt dazu, dass das linksventrikuläre Blutvolumen in der Systole nicht nur in die Aorta ausgeworfen wird, sondern partiell auch in den linken Vorhof (LA) zurückfließt. Dieses Regurgitationsvolumen führt zu einer Dilatation des linken Vorhofs und zu einer pulmonal-venösen Stauung. Die in Folge auftretende pulmonale Hypertonie verursacht eine Belastung und später Überlastung des rechten Herzens. Außerdem führt das zwischen Atrium und Ventrikel pendelnde Regurgitationsvolumen langfristig zu einer linksventrikulären Hypertrophie (Herold 2014).

Eine akute Insuffizienz einer Atrioventrikularklappe entwickelt sich durch Destruktion von Komponenten des Klappenapparates wie z.B. bei einem Papillarmuskelabriss durch Ischämie nach einem Myokardinfarkt, durch eine akute infektiöse Endokarditis der Klappensegel oder bei traumatischen Schädigungen (Nickenig et al. 2013).

Die Ursachen der chronischen Mitralinsuffizienz werden in primäre und sekundäre Ursachen unterteilt. Primäre Erkrankungen betreffen die Klappe oder die zugehörigen Chordae tendineae und Papillarmuskeln direkt. Sie sind vor allem von degenerativer, rheumatischer, inflammatorischer oder infektiöser Genese (lung et al. 2003). Sekundäre Formen entwickeln sich meist durch Dilatation des Mitralklappenannulus oder bei Restriktion der Klappenbeweglichkeit durch erhöhte Spannung der Chordae tendineae. Dies entsteht am häufigsten durch eine linksventrikuläre Hypertrophie oder Dilatation. Mögliche Ursachen hierfür sind ischämische, hypertrophe oder dilatative Kardiomyopathien. Zudem stellen eine

Myokarditis oder eine chron. Druckbelastung des linken Ventrikels, z.B. durch eine Aortenklappenstenose oder im Rahmen einer hypertensiven Herzerkrankung, mögliche Pathomechanismen zur Entstehung einer Dilatation des Klappenrings dar (Nickenig et al. 2013).

Bei der Diagnostik und Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz stehen neben der klinischen Symptomatik heute echokardiographische Parameter im Vordergrund. Echokardiographisch ist es möglich, die Position des Klappendefekts und die Hämodynamik der Insuffizienz zu erfassen sowie entstandene kardiale Veränderungen zu erkennen und die linksventrikuläre Pumpfunktion zu quantifizieren (Buck et al. 2006). Anhand dieser Parameter kann eine Mitralinsuffizienz in drei Schweregrade eingeteilt werden: I. leicht, II. mittel, III. schwer (Zoghbi et al. 2003). Daneben ist eine invasive Messung und Einteilung nach dem tatsächlichen Regurgitationsvolumens durch eine Herzkatheteruntersuchung möglich (Herold 2014).

1.3. Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Wird eine Mitralklappeninsuffizienz bei einem beschwerdefreien Patienten festgestellt, erfolgen zunächst regelmäßige echokardiographische Verlaufskontrollen mit Abständen abhängig vom gemessenen Schweregrad. Wenn begleitend eine Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion besteht, so wird auch bei beschwerdefreien Patienten die Einleitung einer Therapie mit ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten empfohlen. Sobald Symptome einer Herzinsuffizienz auftreten, sind auch diese initial durch eine adäquate konservative Herzinsuffizienztherapie, medikamentös und falls nötig mit einem Schrittmachersystem, zu behandeln (Nickenig et al. 2013). Sollten trotz suffizienter Herzinsuffizienztherapie weiterhin Beschwerden aufgrund einer Mitralinsuffizienz bestehen, kann die Indikation zur operativen Therapie gestellt werden. Außerdem wird eine Klappen-Operation bei parallel bestehendem operationspflichtigem Koronarbefund sowie bei grober Klappendestruktion im Rahmen einer sekundären Mitralinsuffizienz, wie z.B. bei Papillarmuskelabriss oder bei fortgeschrittener infektiöser Endokarditis, empfohlen (Habib et al. 2016, Nickenig et al. 2013).

Eine Operation kann auch erwogen werden bei pulmonaler Hypertonie, entstehender links-atrialer Dilatation oder neu aufgetretenem Vorhofflimmern und

progredienter Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion. Auch bei Patienten mit normaler LV-Funktion kann als Sonderfall eine operative Therapie diskutiert werden, falls initial eine hochgradige Insuffizienz festgestellt wurde oder nur eine leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit besteht. Denn in diesen Fällen besteht nach der Operation eine bessere Langzeitprognose (Henne-Bruns et al. 2007, Nickenig et al. 2013).

Wird die Indikation zur Operation gestellt sollte, falls dies durchführbar ist, eine Mitralklappenrekonstruktion angestrebt werden (Vahanian et al. 2012). Dabei wird ein kleiner quadrangulärer Teil des posterioren Mitralsegels entfernt. Anschl. werden die verbliebenen Anteile des Klappensegels wieder anastomosiert und ein künstlicher Klappenring implantiert. Dadurch wird der Mitralanulus gerafft und die Koaptation der beiden Segel verbessert. Dies ist die Therapie der ersten Wahl bei Dilatation des Klappenanulus. Ist die Klappe jedoch sklerosiert, besteht eine Endokarditis oder ausgeprägte Destruktion des Klappenapparats, sollte die Mitralklappe ersetzt werden (Henne-Bruns et al. 2007).

Der offene operative Klappenersatz oder die Rekonstruktion erfordern einen intraoperativen Herzstillstand durch Applikation von Kardioplegielösung und den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Diese bewährte Technik ist jedoch insbesondere für multimorbide Risikopatienten mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden (Al-Ruzzeh et al. 2003, Puskas et al. 2007, Puskas et al. 2008). Besondere Risikofaktoren bei herzchirurgischen Eingriffen stellen dabei kardiale oder pulmonale Vorerkrankungen, Diabetes mellitus, eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion, peripher arterielle Verschlusskrankheit und kardiale Voroperationen dar (Nashef et al. 2012). Diese häufig auftretenden Komorbiditäten führen dazu, dass viele Patienten mit einer schweren, symptomatischen Mitralklappeninsuffizienz nicht konventionell chirurgisch versorgt werden können (Mirabel et al. 2007). Ohne Behandlung der insuffizienten Klappe ist die Prognose einer fortgeschrittenen symptomatischen Mitralklappeninsuffizienz äußerst schlecht (Ling et al. 1996).

Eine Interventionsmöglichkeit bei dieser Risikogruppe mit schwerer Mitralinsuffizienz stellt das Mitra-Clip-System dar. Dabei werden die Mitralklappensegel im Bereich der Insuffizienz durch eine von der ventrikulären Seite interventionell angebrachte Klammer zusammengeheftet (Feldman et al. 2009, Vahanian et al. 2012). Dieser

perkutane Eingriff bewirkt zwar eine Verbesserung der klinischen Beschwerden, ersetzt jedoch nicht die erkrankte Klappe (Mauri et al. 2013).

1.4. Der klappentragende Stent

Für Patienten mit einem risikobedingt nicht konventionell operablen Vitium der Aortenklappe, wurde die Möglichkeit eines minimalinvasiven Klappenersatzes mittels perkutaner Implantation eines klappentragenden Stents in Aortenposition entwickelt. Dieses sog. TAVI-Verfahren (TAVI für engl.: *transcatheter aortic-valve implantation*) wurde erstmals 2002 erfolgreich im Menschen durchgeführt (Cribier et al. 2002). Dabei wurde ein Stentgerüst mit einer biologischen Herzklappe versehen. Der klappentragende Stent wurde ohne Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine transfemoral positioniert und durch Ballondilatation expandiert. In den folgenden Jahren konnte in Beobachtungsstudien für den transkatheter Aortenklappenersatz bei Risikopatienten ein signifikanter Überlebensvorteil und eine Reduktion der kardialen Symptomatik im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie gezeigt werden (Leon et al. 2010).

Die Machbarkeit einer Klappenstent-Implantation in eine Atrioventrikularklappe wurde erstmals 2005 für die Mitralklappe und die Trikuspidalklappe experimentell im Tiermodell gezeigt (Boudjemline et al. 2005, Ma et al. 2005). Dabei wurde ein selbstexpandierender Nitinol-Stents in Mitralklappe positioniert und anschl. kurzzeitig die Hämodynamik im Akutversuch beobachtet (Ma et al. 2005). Bereits damals wurde, aufgrund der Anatomie und der benachbarten Strukturen der Mitralklappe, auf die besonderen Schwierigkeiten für die Entwicklung einer stentbasierten Klappenprothese für die Mitralklappe hingewiesen.

1.5. Projektziel & Fragestellung

Ziel des Projekts „Transapikaler Mitralklappenstent - Implantation ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine“ der Arbeitsgruppe um Herrn Prof. Dr. med. G. Lutter ist die Entwicklung eines klappentragenden Stents zum Ersatz der Mitralklappe, der minimalinvasiv und ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine implantiert werden kann. Dies soll eine Möglichkeit schaffen, bei multimorbiden Risikopatienten die Mitralklappe zu ersetzen.

Auf Basis eines Nitinol-Gerüsts wurden selbstexpandierende Stents erstellt und verschiedene Formgebungen entwickelt. Die reproduzierbare Durchführbarkeit einer Implantation am schlagenden Herzen mit transapikalem Zugangsweg konnte zuvor durch die Arbeitsgruppe im Tiermodell gezeigt werden (Lozonschi et al. 2008, Lutter et al. 2009). Weitere Versuche konnten eine stabile Positionierung der Stent-Prototypen und eine stabile Hämodynamik während des Beobachtungszeitraums im Akutversuch nachweisen (Lozonschi et al. 2010, Lutter et al. 2010). Aufgrund der besonderen Anatomie der Mitralklappe, mit sattelartig geformten Anulus und wichtigen kardialen Strukturen in unmittelbarer Nachbarschaft (wie in Abschnitt 1.1. beschrieben), stellt die weitere Anpassung der Stentform eine besondere Herausforderung dar.

Ziel dieser Arbeit ist die Weiterentwicklung des Stent-Designs zur Optimierung der Formgebung, welche für die Langzeitfunktion der Klappenprothese von entscheidender Bedeutung ist. Das Verhalten zweier verschiedener Arten von Stent-Prototypen soll im Tiermodell betrachtet werden. Zeigt sich nach Implantation eines Klappenstents ein stabiler postoperativer Verlauf, soll nach ca. 10 Tagen eine computertomographische Verlaufsuntersuchung erfolgen. Dabei soll die Stent-Position sowie seine Form und Entfaltung untersucht werden. Außerdem soll der LVOT betrachtet werden, um eine mögliche Beeinträchtigung dieser wichtigen benachbarten Struktur zu beurteilen.

Die kardiale Computertomographie wird verwendet, um Verformungen und die Anpassung der Stentgeometrie an das Herz in-vivo zu quantifizieren. Dazu ist es notwendig, ein neues Konzept zur computertomographischen Beurteilung des Stentkörpers zu erstellen, um die kritischen Bereiche des Stent-Designs besser identifizieren zu können.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Medikamente & Lösungen (Tabelle 2.1.)

| Material | Hersteller |
|--|--|
| Adrenalin in 0,1 mg/ml & 0,01 mg/ml Verdünnung, Suprarenin® | Sanofi-Aventis, Paris, Frankreich |
| Amiodaron 150 mg/3ml , Cordarex® | Sanofi-Aventis, Paris, Frankreich |
| Atropin 0,5 mg/ml | B. Braun Melsungen AG, Melsungen |
| Bupivacain 0,5 % | Bayer AG, Leverkusen |
| Buprenorphin 0,3 mg/ml, Temgesic® ad us. vet | Reckitt Benckiser Pharmaceuticals Ltd., Slough, Großbritannien |
| Cafedrin 200 mg & Theodrenalin 10 mg / 2 ml Lösung, Akrinor® | AWD pharma GmbH, Radebeul |
| Carprofen 20 mg, Rimadyl® ad us. vet | Pfizer Inc., New York, USA |
| Cefuroxim 1500 mg, Cefuroxim-Hikma® | Hikma Pharamceuticals, London, Großbritannien |
| Enrofloxacin 10 %, Baytril® ad us. vet | Bayer AG, Leverkusen |
| Fentanyl 0,05 mg/ml, Fentanyl-Janssen® | Janssen-Cilag GmbH, Neuss |
| Furosemid, Dimazon® ad us. vet | MSD Animal Health, Kenilworth, USA |
| Hautantiseptikum: Kodan® Tinktur Forte gefärbt | Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt |
| Heparin-Natrium 25000 IE/5ml | Ratiopharm GmbH, Ulm |
| Infusion: Hydroxyethyl-Stärke-Lösung, Volulyte® 6 % | Fresenius Kabi AG, Bad Homburg |
| Infusion: isotone Elektrolytlösung, Ringer-Lösung | Berlin-Chemie AG, Berlin |
| Kaliumchlorid Injektionslösung 20 mmol/20ml | Fresenius Kabi AG, Bad Homburg |
| Ketamin 100 mg/ml, ad us. vet | Bremer Pharma GmbH, Warburg |
| Kontrastmittel: Iomeprol, Imeron® 350 | Bracco Imaging, Mailand, Italien |
| Magnesium 10 % | Cassella-med GmbH & Co. KG, Köln |
| Midazolam 5 mg/ml, Midazolam-Hameln® | Hameln-Pharma PI, Hameln |

| | |
|--|------------------------------------|
| Natriumchlorid Injektionslösung, NaCl 0,9 % | Berlin Chemie AG, Berlin |
| Noradrenalin, Arterenol® | Sanofi-Aventis, Paris, Frankreich |
| Propofol 2 mg/ml, Propofol-Lipuro® 2 % | B. Braun Melsungen AG, Melsungen |
| Protamin 1000 IE/ml, Protamin ME® | MEDA Pharma GmbH, Wien, Österreich |

2.2. Verbrauchsmaterial (Tabelle 2.2.)

| Material | Hersteller |
|---|---|
| Arterienverweilkatheter: Arrow® Arterial Catheterisation Set | Teleflex Medical, Gurnee, USA |
| Endotracheltuben mit Cuff, Größe 6,5 - 8,0 ID | Rüsch / Teleflex Medical, Gurnee, USA |
| Gefäßschleuse: Arrow® Percutaneous Sheath Introducer Set | Teleflex Medical, Gurnee, USA |
| Nahtmaterial: Polyester geflochten, Mersilene® | Ethicon Inc., Johnson & Johnson, New Brunswick, USA |
| Nahtmaterial: Polypropylen monofil, Prolene® USP 3-0 | Ethicon Inc., Johnson & Johnson, New Brunswick, USA |
| Nahtmaterial: Polypropylen monofil, Prolene® USP 5-0 | Ethicon Inc., Johnson & Johnson, New Brunswick, USA |
| Nahtmaterial: Polypropylen monofil, Prolene® USP 6-0 | Ethicon Inc., Johnson & Johnson, New Brunswick, USA |
| Nahtmaterial: Seidenfaden geflochten, Perma-Hand® USP 1 | Ethicon Inc., Johnson & Johnson, New Brunswick, USA |
| Peripherer Venenkatheter: Braunüle®, Größe 20 - 18 Gauge | B. Braun Melsungen AG, Melsungen |
| Pledget: selbst aus PTFE-Filz gefertigt | Ethicon Inc., Johnson & Johnson, New Brunswick, USA |
| Pulmonalarterienkatheter: Edwards CCO - VIP Pulmonary Artery Catheter | Edwards Lifescience, Irvine, USA |
| Redon-Drainage | P.J. Dahlhausen Medizintechnik, Köln |
| ZVK: Arrow® 3-Lumen ZVK-Set | Teleflex Medical, Gurnee, USA |

2.3. Chirurgische Instrumente (Tabelle 2.3.)

| Material | Hersteller |
|---|--|
| Backhaus-Klemmen | Aesculap, B. Braun Melsungen AG, Melsungen |
| Metzenbaum-Scheren | Aesculap, B. Braun Melsungen AG, Melsungen |
| Mosquito-Klemmen | Aesculap, B. Braun Melsungen AG, Melsungen |
| Nadelhalter: groß und klein | Aesculap, B. Braun Melsungen AG, Melsungen |
| Pinzetten: chirurgisch und anatomisch | Aesculap, B. Braun Melsungen AG, Melsungen |
| Skalpelle: Cutfix®-Einmalskalpelle, Größe 10 & 11 | B. Braun Melsungen AG, Melsungen |
| Sternotomie-Retraktor: Morse-Favaloro-Spreizer | Aesculap, B. Braun Melsungen AG, Melsungen |
| Wundspreizer | Aesculap, B. Braun Melsungen AG, Melsungen |

2.4. Geräte (Tabelle 2.4.)

| Material | Hersteller |
|--|--|
| Beatmungsgerät: Siemens SV900 | Siemens-Elema, Solna, Schweden, Siemens AG, Berlin |
| Blutgasanalysator: Stat Profile® pHox-Analyzer® | Nova Biomedical, Waltham, USA |
| Computertomograph: Mehrschicht-CT 64-Zeilen-Scanner, Siemens Somatom® Sensation 64 | Siemens Healthcare, Erlangen |
| Defibrillator: Zoll Medical M-Series | Zoll Medical, Chelmsford, USA |
| Elektrokauter: Valleylab®-Kauter | Covidien, Dublin, Irland |
| Kontrastmittelinjektor: Doppel-Kolbeninjektor, Injektron® CT2 | MedTron AG, Saarbrücken |

| | |
|--|---|
| Pulsoxymeter: Oxyvet® | Eickemeyer, Tuttlingen |
| Sonographiegerät: GE Vivid® i, mit TEE-Sonde | GE-Healthcare, Chalfont St Giles, Großbritannien |
| Überwachungsmonitor: Datex-Ohmeda CS/3 | Datex-Ohmeda / GE-Healthcare, Chalfont St Giles, Großbritannien |
| Workstation: Apple iMac®, Modell 12.2 | Apple Inc., Cupertino, USA |

2.5. Klappenstent-Material (Tabelle 2.5.)

| Material | Hersteller |
|--|--|
| Applikator 36 French (12 mm), Führungsdraht mit Kunststoffspitze | Edwards Lifescience, Irvine, USA |
| Crimper, Model 9100CR23 | Edwards Lifescience, Irvine, USA |
| PTFE-Membran | Zeus Industrial Products Inc., Orangeburg, USA |
| Stent, Gerüst aus Nitinol | Euroflex GmbH, Pforzheim |

2.6. Software (Tabelle 2.6.)

| Material | Hersteller |
|---|-------------------------------|
| CT-Datenverarbeitungs-Software: Siemens Syngo® CT 2009E VB40B | Siemens Healthcare, Erlangen |
| Microsoft® Excel Version 2010 | Microsoft Corp., Redmond, USA |
| Radiologische Nachbearbeitungs-Software: OsiriX® Viewer, Version 4.1.2. | Pixmeo SARL, Bernex, Schweiz |

2.7. Die Versuchstiere

Diese Arbeit bezieht sich auf sechs Versuchstiere, an denen im Rahmen des Projekts „Transapikaler Mitralklappenstent - Implantation ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine“ computertomographische Verlaufsuntersuchungen nach Implantation eines klappentragenden Stents durchgeführt wurden. Für das Projekt wurden weibliche Hausschweine der Deutschen Landrasse, des Deutschen Edelschweins sowie Hybrid-Tiere eingesetzt. Die sechs Tiere hatten ein mittleres

Körpergewicht von 50 kg (\pm 5 kg) vor Versuchsbeginn. Alle Schweine stammten aus dem Versuchs-Gut Hohenschulen in Achterwehr der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Die Genehmigung der Tierversuche im Rahmen des Projekts war erstmalig am 15. September 2006 durch das Ministerium für Umwelt, Naturschutz und Landwirtschaft des Landes Schleswig-Holstein erteilt worden. Am 06. April 2009 wurde eine zusätzliche Genehmigung für die Durchführung von Langzeitversuchen an Schweinen erteilt, welche auch die hier betrachteten Versuchstiere betrifft.

Alle Experimente fanden entsprechend dem Bundes Tierschutzgesetz (Fassung vom 18. Mai 2006, BGBl. I S. 1206, ber. S. 1313) und nach Genehmigung des Tierschutzbeauftragten der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Herrn Prof. Dr. med. vet. G. Schultheiß statt.

2.8. Aufbau des Mitralklappenstents

Der klappentragende Stent besteht aus einem Nitinol-Gerüst mit rautenähnlicher Gitter-Struktur. Nitinol ist eine Nickel-Titan-Legierung mit Formgedächtnis, deren Eigenschaften im nachfolgenden Abschnitt 2.8.1. näher beschrieben werden. Durch dieses Formgedächtnis ist der Klappenstent bei Freisetzung im Herzen selbstexpandierend und nimmt die gewünschte Form direkt an.

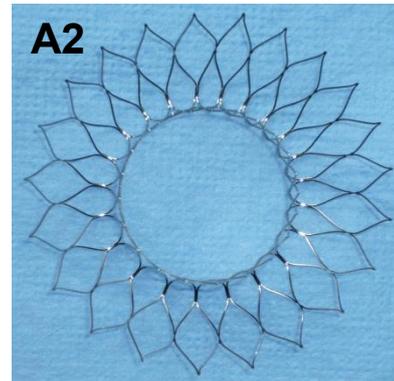
Der Stent ist aus einem ventrikulären Körper und einem atrialen Kranz aufgebaut. Der ventrikuläre Körper ist tubulär geformt und trägt die Herzklappe. Er soll im nativen Mitralklappenannulus positioniert werden und in die linke Herzkammer reichen. Am oberen Ende geht der ventrikuläre Körper in einen atrialen Kranz über (Abbildung 2.1.A). Dieser soll sich im linken Vorhof an die Herzoberfläche anlegen, den nativen Mitralklappenannulus um den Klappenstent abdichten und zur Fixierung des Stents beitragen. Der atriale Kranz steht zum ventrikulären Körper in einem definierten atrioventrikulären Winkel α . Diese Arbeit betrachtet vier implantierte Klappenstents mit einem atrioventrikulären Winkel von $\alpha=45^\circ$ und zwei Stents mit einem atrioventrikulären Winkel von $\alpha=90^\circ$ (Tabelle 2.7.).

Zur Abdichtung und zum Schutz des Myokards wurde der Stent mit einer Kunststoff-Membran aus Polytetrafluorethylen (PTFE) belegt. Diese wurde im Bereich des ventrikulären Körpers an der Innenfläche und am atrialen Kranz an der oberen Fläche sowie jeweils an den Kanten angebracht (Abbildung 2.1.B). Die PTFE-Membran wurde mit Einzelknopfnähten mit USP 5-0 Prolene® am Stent-Gerüst befestigt.

Anschließend wurde eine biologische Herzklappe mit fortlaufender Naht mit USP 6-0 Prolene® im oberen Bereich des ventrikulären Körpers eingenäht. Als Herzklappe wurde dabei eine drei-flüglige Taschenklappe aus bovinem Perikard oder eine porcine Aortenklappe verwendet (Abbildung 2.1.C).

Zuletzt wurden vier ca. 50 cm lange Mersilene®-Fäden in regelmäßigem Abstand am unteren Rand des ventrikulären Körpers fixiert. Diese sollen nach Positionierung des Stents in-vivo, als Neochordae zur Ventrikelspitze gespannt werden.

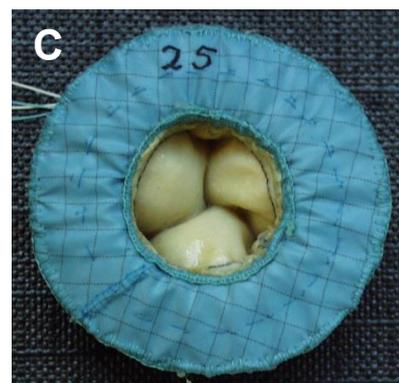
Die Fixierung des Klappenstents in Mitral-Position soll damit einerseits durch die Neochordae und auf der Gegenseite durch den atrialen Kranz erfolgen. Zudem trägt die nach außen drückende Kraft des Nitinol-Gerüsts innerhalb des Mitral-Anulus zur Fixierung bei. Der fertige Klappenstent wurde zur Konservierung in Glutaraldehyd-Lösung eingelegt.



A: Fotos: Ansichten des Nitinol-Gerüsts, ventrikulärer Körper (A1) und atrialer Kranz (A2)



B: Foto: Mit PTFE-Membran umhüllter Stent



C: Foto: Die biologische Herzklappe wurde in den Stent eingenäht

Abbildung 2.1. A, B, C Stent-Aufbau: Die Fotos A-C zeigen schrittweise die Erstellung eines klappentragenden Stents. Hier wird als Beispiel ein 45°-Stent gezeigt.

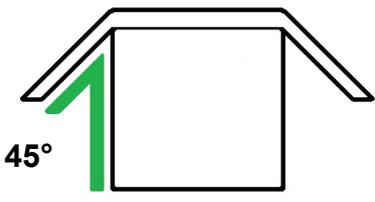
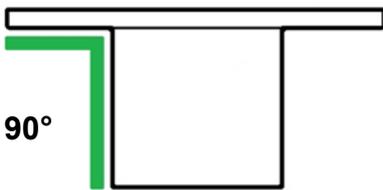
| | Stent | Atrialer Kranz Durchmesser | Ventrikulärer Körper | |
|--|-----------|----------------------------|----------------------|-------------|
| | | | Höhe | Durchmesser |
|  45° | I - 45° | 58 mm | 18 mm | 29 mm |
| | II - 45° | 52 mm | 20 mm | 28 mm |
| | III - 45° | 55 mm | 18 mm | 28 mm |
| | IV - 45° | 55 mm | 18 mm | 28 mm |
|  90° | V - 90° | 55 mm | 20 mm | 27 mm |
| | VI - 90° | 54 mm | 17 mm | 27 mm |

Table 2.7. Stent-Design: Übersicht über die Maße der verwendeten Klappenstents. Links befindet sich eine Skizze des Stent-Designs mit atrioventrikulären Winkel von 45° oder 90°.

2.8.1. Nitinol

Nitinol ist eine Nickel-Titan-Legierung, die korrosionsbeständig ist, große Festigkeit besitzt und darüber hinaus sog. Formgedächtnis-Eigenschaften hat. Die Bezeichnung Nitinol entstand als Akronym aus „*Nickel Titan Naval Ordnance Laboratory*“, da die Legierung 1958 in einem Labor der US-Navy entwickelt wurde. Formgedächtnis bedeutet, dass das Material in einem niedrigen Temperaturbereich verformbar ist und bei Temperaturerhöhung aber seine ursprüngliche Formgebung wieder annimmt. Dies geschieht durch einem Phasenübergang innerhalb der kristallinen Struktur der Legierung (Buehler et al. 1963).

Die Hochtemperaturphase mit kubisch geordneter Kristall-Struktur wird als Austenit bezeichnet. Die Niedertemperaturphase mit tetragonal geordneter Struktur wird als Martensit bezeichnet. Die Martensit-Phase zeichnet sich durch eine Verformbarkeit aus, bei der das kristalline Gefüge zwar verschiebbar ist, jedoch dabei seine atomaren Bindungen nicht verliert. Nitinol nimmt beim Abkühlen spontan diese Martensit-Struktur ein und geht durch Energiezufuhr, in Form von Erwärmen über eine definierte Temperatur, wieder in die geformte Austenit-Struktur über (Wang et al. 1965). Diese Temperaturgrenze wird als Transformationstemperatur bezeichnet und kann durch das Legierungsverhältnis von Nickel und Titan beeinflusst werden (Buehler et al. 1963). Im Fall unseres Stents liegt die Transformationstemperatur im Bereich der Körpertemperatur.

2.9. Implantation des klappentragenden Stents

2.9.1. Vorbereitung & Anästhesie der Versuchstiere

Vor Beginn des Eingriffs wurden die Tiere für 12 Stunden nüchtern gehalten und sie erhielten in diesem Zeitraum nur eine reduzierte Menge Wasser. Zur Einleitung einer Analgosedierung wurde den Schweinen im Tierstall zunächst 10-15 mg/kgKG Ketamin und 0,5-2 mg/kgKG Midazolam durch i.m.-Injektion in die Rückenmuskulatur caudal des Ohres verabreicht. Das sedierte Tier wurde anschließend in einer Transportbox in den Versuchs-Operationssaal der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des UKSH Campus Kiel transportiert. Dort wurde ein peripherer Venenkatheter in eine oberflächige Ohrvene gelegt und das Tier in Bauchlage mit 100% Sauerstoff präoxygeniert. Anschließend wurde die Allgemeinanästhesie durch i.v.-Injektion von 4 mg/kgKG Propofol eingeleitet. Das Schwein konnte daraufhin in Bauchlage unter direkter Laryngoskopie mit einem langen Miller-Spatel für Tiere endotracheal intubiert werden. Es erfolgte zunächst die auskultatorische Lagekontrolle des Tubus. Nach Konnektion an das Beatmungsgerät wurde eine druckkontrollierte Beatmung begonnen. Dies erfolgte mit Inspiration von 70-100% Sauerstoff, einer Atemfrequenz von 15-20/min und einem Ziel-Atemzugvolumen von 10 ml/kgKG. Zur Überwachung des Gasaustauschs erfolgte die kontinuierliche Kapnometrie (Messung der expiratorischen CO₂-Konzentration) am Endotrachealtubus sowie die Messung der peripheren Sauerstoffsättigung an Rüsselscheibe und Schwanz per Überwachungsmonitor und zusätzlichem Pulsoxymetrie-Gerät.

Zudem wurden zur Steuerung der Beatmungsparameter arterielle Blutgasanalysen (BGA) vor Implantation, nach Implantation und bei relevanten Veränderungen der Messwerte durchgeführt. Zur Erfassung der Vitalparameter wurden außerdem EKG-Elektroden einer Extremitätenableitung mit dem Überwachungsmonitor und dem Sonographiegerät verbunden und eine rektale Temperatursonde eingeführt.

Die Narkose wurde nun in Form einer total intravenösen Anästhesie mit kontinuierlicher Medikamentengabe über Perfusoren aufrechterhalten. Dabei wurden Propofol 6-12 mg/kgKG/Stunde und Fentanyl 0,025 mg/kgKG/Stunde verabreicht. Das Tier wurde während des Eingriffs auf dem Rücken gelagert und durch Heizmatten auf dem OP-Tisch gewärmt. Der OP-Bereich sowie die Extremitäten und der ventrale Halsbereich wurden mit einem Rasierer enthaart. Um eine invasive Druckmessung zu ermöglichen, wurde die A. carotis communis rechts über einen

kleinen Hautschnitt freipräpariert und ein Arterienverweilkatheter in Seldingertechnik eingebracht. Die arterielle Druckableitung wurde ebenfalls an den Überwachungsmonitor gekoppelt. Zudem war über dieses arterielle Drucksystem die Entnahme der BGA-Proben möglich.

Rechtsseitig wurde die V. jugularis interna punktiert und per Seldingertechnik ein zentraler Venenkatheter (ZVK) eingeführt. In dasselbe Gefäß wurde, ebenfalls in Seldingertechnik, eine Gefäßschleuse eingebracht. Hierüber konnte ein Pulmonalarterienkatheter (PAK) zur erweiterten invasiven Druckmessung eingeschwenkt werden. Auch ZVK und PAK wurden über ein Drucksystem mit dem Überwachungsmonitor verbunden.

Über den ZVK erfolgte nun die Medikamenten- und Infusionsgabe. Zur Therapie bei intraoperativer Kreislaufinstabilität standen Cafedrin/Theodrenalin-Lösung, Atropin sowie Noradrenalin und Adrenalin in verschiedenen Konzentrationen zur Verfügung. Außerdem wurde ein Defibrillator für den Fall maligner Herzrhythmusstörungen bereitgestellt. Zur Volumentherapie wurden isotone Vollelektrolytlösung und 6 %ige Hydroxyethyl-Stärke-Lösung als Infusion verabreicht.

Vor der Thorakotomie wurde den Versuchstieren zur Rhythmusstabilisierung 300 mg Amiodaron sowie 40 mmol Kaliumchlorid und 4 g Magnesium i.v. verabreicht. Zudem erhielten die Tiere 1500 mg Cefuroxim i.v. als antibiotischen *Single-Shot*.

Vor Beginn der Klappenstent-Implantation wurde nun noch eine transösophageale Echokardiographiesonde (TEE) zur Überwachung und Steuerung der Implantation oral eingeführt.

2.9.2. Vorbereitung des Klappenstents

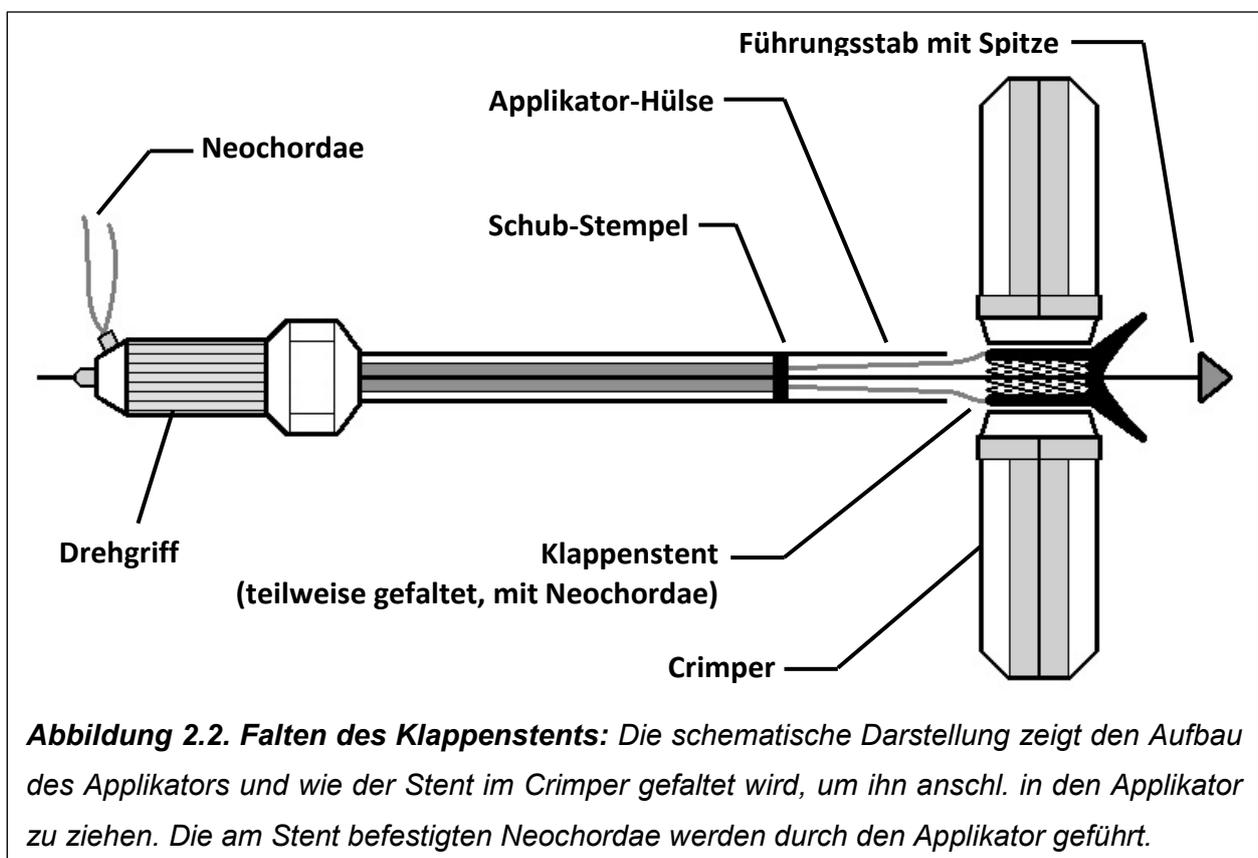
Um die Klappenprothese kontrolliert und minimalinvasiv implantieren zu können, muss der Stent in ein Applikationssystem geladen werden. Dieser Applikator besteht aus einer 28 cm langen Hülse aus Kunststoff mit einem Außendurchmesser von 12 mm und einem Innendurchmesser von 10 mm. Innerhalb der Hülse befindet sich ein Schub-Stempel aus Edelstahl, der über eine Mechanik im Griff in der Länge verschiebbar ist. Dadurch kann per Drehung am Drehgriff der Stent später herausgeschoben werden. Der Klappenstent wurde aus der Glutaraldehyd-Lösung entnommen und zweimal mit NaCl 0,9% gespült. Anschließend wurde der Stent in einem sterilen Kunststoffbeutel in steriles Eiswasser gelegt. Durch die Kühlung kam

es innerhalb des Stent-Gerüsts zum Übergang des Nitinols in die Martensit-Phase, womit der Stent eine vorübergehende Verformbarkeit erhielt.

Nach Entnahme aus der Kühlung wurde durch die Klappenprothese ein Führungsstab geschoben. Dieser besteht aus Edelstahl und hat einen Durchmesser von 1,5 mm. Um einen atraumatischen Vorschub des Applikators im Herzen zu ermöglichen, ist der Führungsstab mit einer konischen, abgerundeten Führungsspitze aus Kunststoff versehen.

Der Führungsstab und die Neochordae wurden anschließend entlang entsprechender Aussparungen im Schub-Stempel durch den Applikator geführt und traten am hinteren Ende des Griffs aus den Führungen wieder aus.

Der gekühlte Klappenstent wurde nun rasch in die Öffnung des sog. *Crimper* (engl.: *to crimp* - dt: falten) geführt. Diese mittige Öffnung des *Crimper* ist eine Irisblende, die durch Zug eines Hebels mechanisch ihren Innendurchmesser verkleinert und den Klappenstent so faltet (Abbildung 2.2.). Beim Erreichen der entsprechenden Größe konnte der Stent durch Zug an den Neochordae in die Applikator-Hülse geladen werden. Anschließend wurde der Applikator durch Zug am Führungsstab mit der Führungsspitze verschlossen und der Ladevorgang so komplettiert.



2.9.3. Operativer Zugang

Das thorakale Operationsfeld wurde im Bereich des unteren Sternum-Viertels zunächst desinfiziert und das umliegende Areal steril abgedeckt. Über dem caudalen Ende des Sternums erfolgte mit einem Skalpell ein 5,5 cm langer sagittaler Hautschnitt. Anschließend wurde bis auf das darunterliegende kaudale Ende des Sternums präpariert und dabei auftretenden lokalen Blutungen elektrokauterisiert. Mit einer Amboss Schere wurde der Processus xiphoideus entfernt und nach partieller Sternotomie von ca. 10 cm Länge wurde ein Sternotomie-Retraktor eingesetzt und der Thorax durch Spreizen eröffnet. Das nun freiliegende Perikard wurde über der Herzspitze eröffnet, beidseits nach lateral mobilisiert und durch Anlage von Hochnähten mit einem USP 1 Seidenfaden fixiert. Anschließend wurde an der Spitze des linken Ventrikels eine doppelte Tabaksbeutelnaht mit USP 3-0 Prolene® Nahtmaterial vorgelegt. Diese wurde mit einem Kreisdurchmesser von ca. 1 cm gestochen, um später den apikalen Einstich um den Applikator verschließen zu können. Zum Schutz des Myokardgewebes wurde bei den Einstichen zur Tabaksbeutelnaht jeweils durch ein *Pledget* gestochen. Diese kleinen PTFE-Plättchen dienen als Nahtwiderlager zum Schutz des fragilen Gewebes vor Fadeneinschnitten. Die Fäden der Tabaksbeutelnaht wurden jeweils durch ein Silikon-Schlauchband geführt und mit je einer Mosquito-Klemme gesichert (Abbildung 2.3.A).

2.9.4. Implantation

Vor Inzision der Herzspitze wurden dem Versuchstier 100-150 IE/kgKG Heparin als Bolus i.v. verabreicht. Anschließend wurde die Spitze des linken Ventrikels, mittig der vorgelegten Tabaksbeutelnaht, mit einem Skalpell inzidiert und die Inzision mit einem Wundspreizer erweitert. Über die entstandene Öffnung wurde daraufhin der vorbereitete Applikator rasch in den linken Ventrikel eingeführt und die Tabaksbeutelnaht um den Applikator zusammengezogen (Abbildung 2.4.A). Unter echokardiographischer Sicht wurde nun der Applikator langsam durch die native Mitralklappe in den linken Vorhof geführt (Abbildung 2.3.B). Der Applikator-Führungsstab wurde nun gelöst und zunächst langsam der vordere Anteil des Klappenstents aus dem Applikator geschoben. Unter kontinuierlicher echokardiographischer Kontrolle entfaltete sich so der atriale Kranz des Stents

(Abbildung 2.4.B). Bei korrekter Positionierung wurde anschließend der Klappenstent weiter aus der Applikator-Hülse herausgeschoben und der ventrikuläre Stent-Körper expandierte im Mitralanulus und linkem Ventrikel. Die native Mitralklappe wurde hierbei verdrängt und lagerte sich dem ventrikulären Stent-Körper an. Dies trägt zur atrioventrikulären Abdichtung bei. Der Applikator wurde nun zusammen mit dem Führungsdraht vollständig zurückgezogen und die Neochordae freigesetzt. Nach Austritt des Applikators und der Neochordae-Enden aus der Herzspitze wurde die Ventrikelinzision durch Zusammenziehen der Tabaksbeutelnaht geschlossen (Abbildung 2.4.C). Es erfolgte erneut eine echokardiographische Lagekontrolle (Abbildung 2.3.C) und bei Bedarf konnte der Stent durch leichten Zug an den Neochordae weiter nach apikal gezogen werden. Danach wurde die Tabaksbeutelnaht verschlossen und die Fäden der Neochordae an einem Fixierknopf verknotet. Zur Antagonisierung des Heparins wurden 100-150 IE/kgKG Protamin i.v. verabreicht, entsprechend der vorherigen Heparin-Dosis. Nach Einlage einer Redon-Drainage in den Thorax wurde der Brustkorb schichtweise verschlossen. Dabei wurden zur Analgesie ca. 20 ml einer 0,5 %igen Bupivacain-Lösung lokal im Operationsgebiet injiziert.

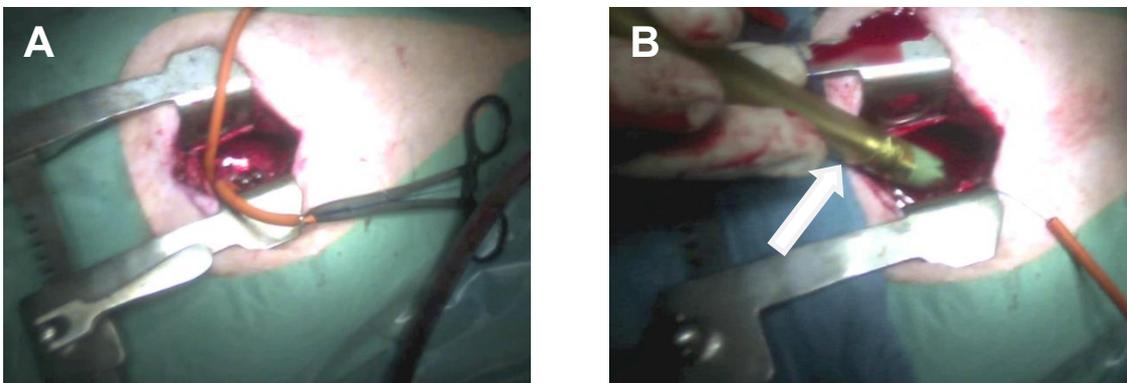


Abbildung 2.3. A, B, C Implantation:

A: Das Foto zeigt den OP-Situs nach Anlage der Tabaksbeutelnaht. Die Fäden der Tabaksbeutelnaht wurden durch die orangefarbenen Schlauchbänder geführt und mit Klemmen gesichert.

B: Foto nach Inzision der Herzspitze. Der Applikator (Pfeil) wurde in den linken Ventrikel eingeführt.

C: Intraoperative Echokardiographie nach Implantation des Klappenstents. Der Pfeil zeigt zur biologischen Herzklappenprothese.

Abbildung 2.4. A, B, C Ablauf der Implantation: Die schematische Darstellung zeigt schrittweise den Ablauf der Implantation, am Beispiel eines 90°-Klappenstents.

A. asc. (Aorta ascendens), **LA** (linkes Atrium), **LV** (linker Ventrikel), **AV** (Aortenklappe), **MV** (Mitralklappe), **LVOT** (linksventrikulärer Ausflusstrakt).

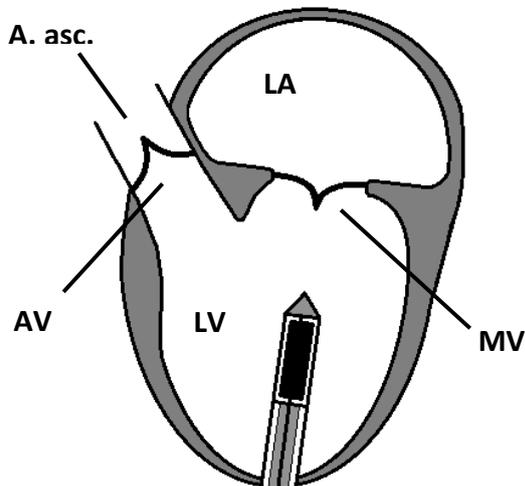


Abbildung 2.4.A: Nach Inzision der Herzspitze innerhalb der Tabaksbeutelnaht wurde der geladene Applikator in den linken Ventrikel geführt und die Tabaksbeutelnaht um den Applikator zusammengezogen.

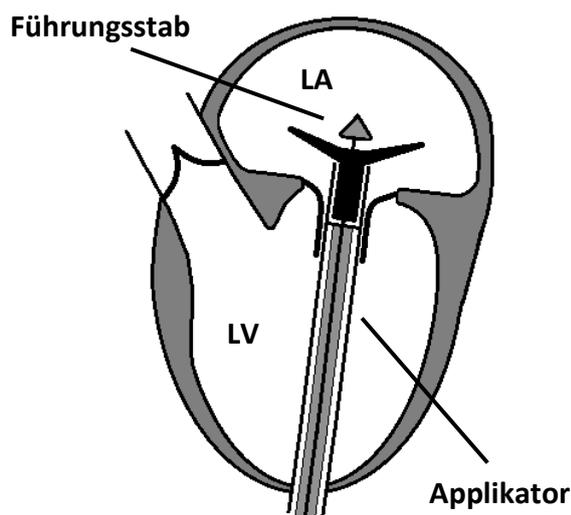


Abbildung 2.4.B: Der Applikator wurde unter echokardiographischer Kontrolle bis in das linke Atrium geschoben. Der Führungsstab wurde gelockert und der Klappenstent wurde kontrolliert freigesetzt. Zunächst entfaltete sich der atriale Kranz. Anschl. wurde der Applikator weiter zurückgezogen und der ventrikuläre Körper freigesetzt.

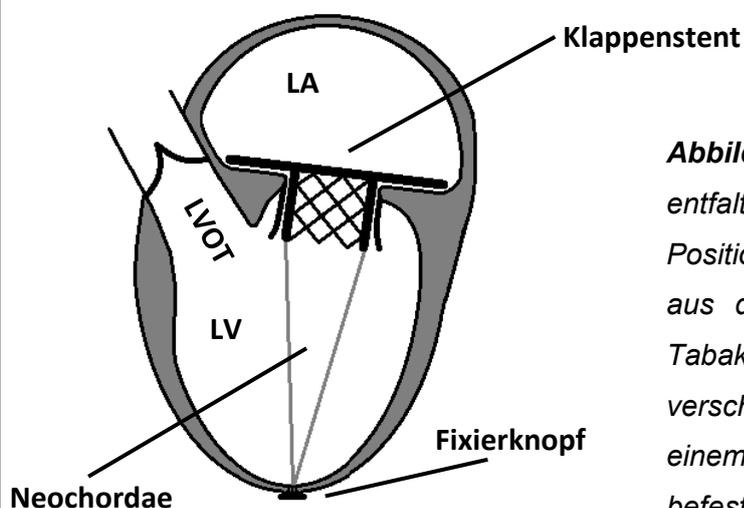


Abbildung 2.4.C: Der Klappenstent ist voll entfaltet und befindet sich in Mitralklappe-Position. Der Applikator wurde vollständig aus dem Herzen gezogen und mit der Tabaksbeutelnaht wurde die Einstichstelle verschlossen. Die Neochordae sind an einem Fixierknopf an der Herzspitze befestigt.

2.10. Postoperative Phase

Nach erfolgreicher Klappenimplantation wurde das Versuchstier während der Narkoseausleitung weiterhin im Operationssaal überwacht. Zur postoperativen Analgesie erhielt das Tier bereits im OP 0,01 mg/kgKG Buprenorphin i.m.

Bei fortbestehender Kreislaufstabilität und Wiedererlangen einer suffizienten Spontanatmung wurde das Tier extubiert und unter Restsedierung in den Versuchstierstall der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel verlegt (Abbildung 2.5.). Dort erfolgte die weitere Versorgung nach etablierten Empfehlungen der FELASA zur Versuchstierhaltung. Zur weiteren Analgesie wurde dem Tier 4 mg/kgKG Carprofen i.m. über die folgenden 3-5 Tage verabreicht und ggf. im Verlauf erneut Buprenorphin bei Bedarf. Außerdem erhielten alle Tiere Furosemid während des postoperativen Verlaufs. Zusätzlich erfolgte die antibiotische Therapie mit 5 mg/kgKG Enrofloxacin über einen Zeitraum von 10 Tagen.

Täglich wurden Herzfrequenz, Körpertemperatur und Atemfrequenz erfasst. Zudem erfolgte im Verlauf die transthorakale und in Einzelfällen die transösophageale Echokardiographie. Am 10. Tag (± 4 Tage) wurde die computertomographische Kontrolluntersuchung durchgeführt.



Abbildung 2.5. Versuchstier postoperativ: Das Foto zeigt das extubierte und kreislaufstabile Tier. Nach erfolgreicher OP wurde es wieder in die Transportbox gelegt. Auf dem Rücken wurde der Behälter der thorakalen Redon-Drainage mit Pflasterstreifen fixiert. Ein am Ohr verbliebener peripherer Venenkatheter wurde zum Schutz verbunden.

2.11. Computertomographie

Die Computertomographie ist ein sog. Schnittbildverfahren, d.h. es werden schichtweise Bilder eines Objekts erzeugt, im Fall der CT durch Röntgenstrahlen.

Bei einer konventionellen Röntgenaufnahme werden Röntgenstrahlen in einer definierten Richtung durch den Körper geschickt und erzeugen durch die Strahlen-Adsorption des Gewebes eine Art Strahlen-Schattenbild - also eine zweidimensionale Projektion eines dreidimensionalen Objekts. Da nach dem Lambert-Beerschen Gesetz die Strahlen-Adsorption sowohl von der Dicke als auch von der Dichte des Gewebes abhängig ist (Zeeck et al. 2005), ist bei einer konventionellen Röntgenprojektion somit keine Information über die tatsächliche dreidimensionale Struktur möglich.

Das Prinzip der Computertomographie ist, dass eine Strahlenquelle und ein gegenüberliegender Detektor synchron um den Körper rotieren und so eine Vielzahl von Projektionen aus umlaufenden Richtungen erzeugen. Der Computer errechnet mit Hilfe einer speziellen Datenverarbeitungs-Software aus der großen Datenmenge der erfassten Adsorptions-Aufnahmen anschließend ein Schnittbild.

Nach Vorarbeiten von G. Hounsfield und A. Cormack wurde 1971 erstmals ein Computertomograph an einem Menschen klinisch eingesetzt (Di Chiro & Brooks 1979). Bei den CT-Geräten der ersten Generationen wurde der Patient jeweils nach Aufnahme einer transversalen Schicht um die gewählte Schichtdicke in kraniokaudaler Richtung verschoben und anschließend die nächste Schichtaufnahme erstellt (Hounsfield 1973). Dieses Prinzip konnte jedoch technisch verbessert werden und die Geräte der heutigen Generation arbeiten nach den Prinzipien der Mehrzeilen- und Spiral-Technik.

Ein Mehrzeilen-CT nimmt beim Umlauf der Röntgenröhre nicht nur eine Schicht sondern gleichzeitig mehrere dieser sog. Zeilen auf. Im Rahmen dieser Arbeit wurde z.B. ein 64-Zeilen-Scanner verwendet. Bei der Spiral-Technik rotieren Röntgenröhre und Detektor kontinuierlich um den Patienten, der sich durch automatisierten Tischvorschub auch kontinuierlich durch den Aufnahmebereich bewegt. Hierdurch kann die Aufnahmezeit und die dadurch verursachte Strahlendosis deutlich reduziert werden.

Die so erzeugten Schnittbilder sind aus sog. Voxeln aufgebaut. Ein Voxel ist ein Bild-Baustein, ähnlich einem Pixel in einem zweidimensionalen Bild, jedoch zusätzlich mit

einer räumlichen Dimension in der Größe der Schichtdicke. Dies ermöglicht es, durch Summation der Schichten eine Aufnahme des gesamten Körpers als dreidimensionalen Volumendatensatz zu erstellen (Reiser & Born 2006). Innerhalb dieses Volumendatensatzes können zusätzlich zur transversalen Ebene weitere Schnitt-Ansichten errechnet werden. Die im Nachhinein errechneten Ebenen werden als Rekonstruktionen bezeichnet und werden meist in frontaler oder sagitaler Richtung erzeugt. Im Falle des Herzens sind noch speziellere Ebenen nötig.

2.11.1. Aufbau eines Computertomographen

Ein Computertomograph besteht aus der sog. *Gantry* (engl.: *Gantry* - dt: Gerüst) und einem fahrbaren Patiententisch. Die *Gantry* ist ringförmig aufgebaut und durch ihren zentralen Tunnel fährt der Patiententisch mit dem Patienten durch den Strahlengang. Innerhalb der *Gantry* befindet sich ein rotierender Ring, auf dem die Strahlenquelle in Form einer Röntgen-Röhre mit einem Kollimator und gegenüberliegend der Röntgen-Detektor montiert sind (Abbildung 2.6.). Zudem sind die benötigten Kontrollsysteme und der Hochspannungsgenerator hierauf verbaut.

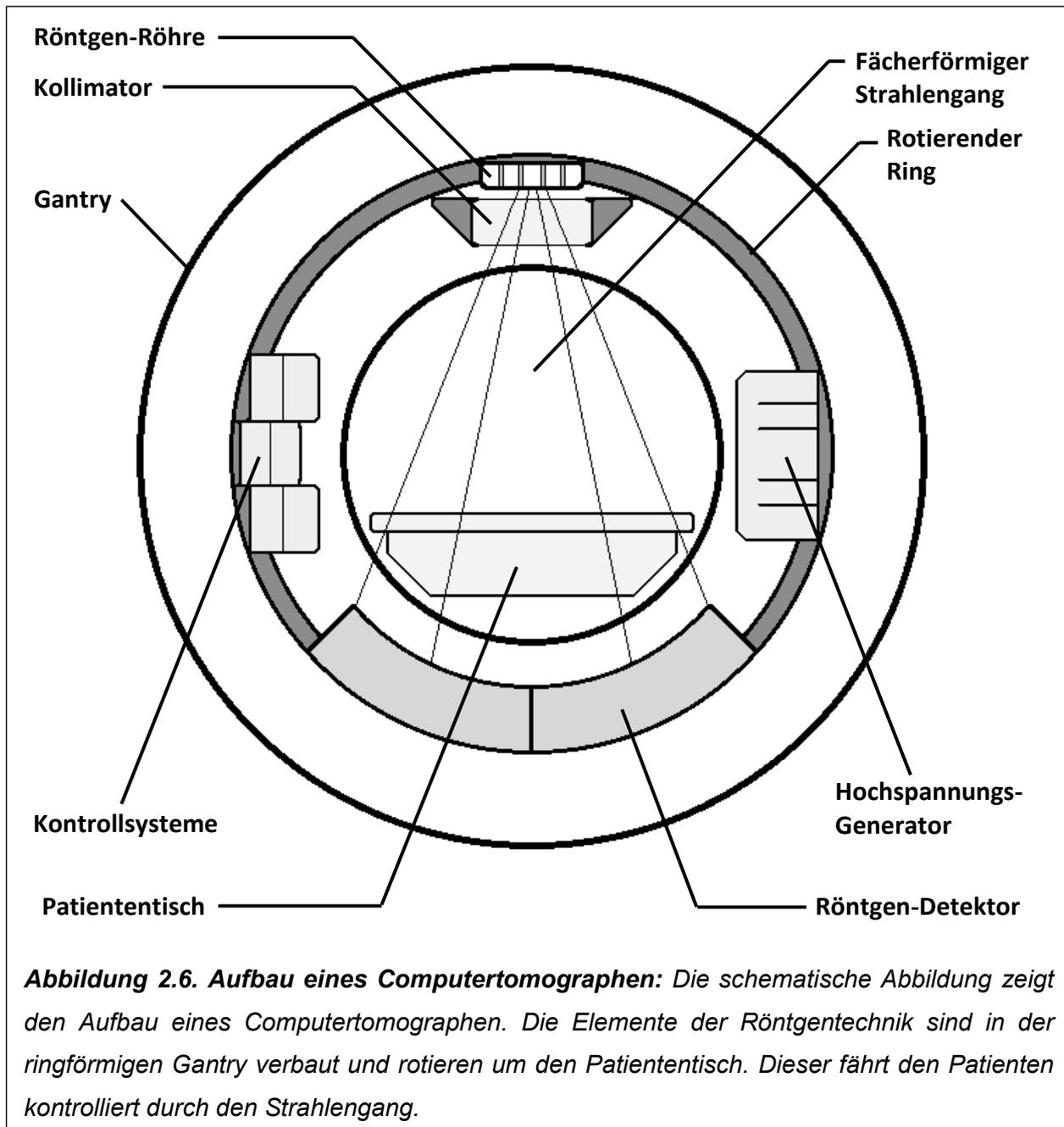
Die Röntgen-Röhre besteht aus zwei Elektroden im Vakuum: der positiv geladenen Anode und der negativ geladenen Kathode. Die Kathode wird durch Anlage einer definierten Stromstärke so aufgeheizt, dass Elektronen von ihr ausgesandt werden. Die Menge der emittierten Elektronen hängt von der Höhe der Heiz-Temperatur ab. Die gewählte Stromstärke bestimmt somit die Strahlendosis.

Durch Anlage einer Hochspannung zwischen Anode und Kathode werden diese Elektroden anschl. zur Anode beschleunigt. Beim Auftreffen auf die Anode wird dabei u. a. Röntgenstrahlung erzeugt. Die Höhe der angelegten Spannung bestimmt dabei die Qualität der Strahlung. Je höher die Spannung desto härter die Strahlung (Reiser & Born 2006).

Die so erzeugte Röntgen-Strahlung tritt aus der Röntgen-Röhre aus und fällt durch den Kollimator. Dieser dient als Blende und kann durch Einstellung der Kollimator-Weite einen gerichteten Strahlengang in gewünschter Größe formen. Die Auflösung der damit erzeugten Röntgen-Projektion ist höher, je kleiner die Kollimator-Weite ist (Alkadhi et al. 2011).

Um bei einer Spiral-CT-Aufnahme mit kontinuierlichem Tisch-Vorschub eine Untersuchung ohne Bild-Lücken zu gewährleisten, ist es wichtig den Vorschub und

die Röntgen-Strahlbreite aufeinander abzustimmen. Dieses Verhältnis drückt der sog. Pitch (P) aus. Der Pitch ist ein dimensionsloser Faktor, der sich aus Tischvorschub (T) dividiert durch die Strahlbreite, also Anzahl der Zeilen (Z) mal Kollimation (K), errechnet (Gleichung Pitch: $P = T / Z \times K$) (Alkadhi et al. 2009). Um eine Projektion mit möglichst hoher Bild-Auflösung zu erzeugen, sollte der Pitch-Faktor niedrig gewählt sein. Jedoch wird die Aufnahme-Dauer damit umso länger.



2.11.2. Computertomographie des Herzens

Bei der Computertomographie des Herzens stellt sich das grundsätzliche Problem, dass es sich um die Aufnahme eines bewegten Objekts handelt. Damit eine möglichst hohe zeitliche Auflösung erreicht werden kann, sollte dementsprechend die einzelne Aufnahme-Dauer möglichst kurz sein, um Bewegungsartefakte zu minimieren. Gleichzeitig muss die Aufnahme-Dauer lange genug sein, damit eine möglichst hohe räumliche Auflösung erzielt wird, was zur sicheren Erfassung der komplexen kardialen Anatomie essentiell ist (Alkadhi et al. 2009). Hierzu wurde das Prinzip des *EKG-Gating* entwickelt, um CT-Bilder synchron zur Herzbewegung zu aquirieren. Dieses Verfahren wird im nachfolgenden Abschnitt 2.11.3 näher beschrieben.

Aufgrund der Herz-Lage und Anatomie sind einfache CT-Schnittbilder in transversaler Ebene und die üblichen Rekonstruktionen in frontaler und sagitaler Ebene nicht ausreichend zur korrekten Diagnostik. Die Schnittebenen müssen sich an den anatomischen Achsen des Herzens orientieren. Hierzu ist eine schräge multiplanare Rekonstruktion mit frei wählbaren Schnitt-Ebenen nötig, auf die in Abschnitt 2.11.4 eingegangen wird.

2.11.3. EKG-Gating

Das *EKG-Gating* (engl.: *to gate* - dt: etwas anbinden) ermöglicht es, eine komplette Aufnahme des schlagenden Herzens in verschiedenen Abschnitten des Herzzyklus zu erzeugen. Um Bewegungsartefakte zu minimieren und eine möglichst hohe zeitliche und räumliche Auflösung zu erreichen, wird die Herzaktion anhand eines gleichzeitig abgeleiteten EKGs in Phasen eingeteilt. Diese Phasen werden in Prozent angegeben, von 0% bis 100% des R-R-Zackenabstands (Abbildung 2.7.A). Die CT-Aufnahmen werden dann mit der prozentualen Herzphase synchronisiert. Hierbei gibt es zwei verschiedene *Gating*-Techniken, um solche Aufnahmen zu erzeugen: die prospektive oder die retrospektive EKG-Synchronisation der Computertomographie.

2.11.3.1. Prospektives EKG-Gating

Bei prospektiv synchronisierten CT-Untersuchungen wird vorher genau festgelegt, welche Phase des Herzzyklus aufgenommen werden soll (Abbildung 2.7.B). Dabei

wird keine Spiral-CT mit kontinuierlichem Tischvorschub durchgeführt. Zum gewählten Zeitpunkt der EKG-Phasen wird zunächst eine Schicht aufgenommen und erst anschl. der Patiententisch weiter bewegt, um bei nächstem Erreichen der Herzphase die nächste Schicht zu scannen. Der Vorteil dieses Aufnahme-Modus liegt in der geringeren Strahlenbelastung. Jedoch ist die anschl. Auswertung eingeschränkt, da nur Daten aus der zuvor gewählten Herzphase zur Diagnostik zur Verfügung stehen (Alkadhi et al. 2009).

2.11.3.2. Retrospektives EKG-Gating

Für eine Aufnahme mit retrospektivem EKG-Gating wird eine Spiral-CT mit paralleler Aufzeichnung des EKGs durchgeführt. Um bei diesem kontinuierlichen Scan des bewegten Herzens Artefakte und Abtastlücken zu vermeiden, wird der Tischvorschub an die Herzfrequenz angepasst. Der Pitch-Faktor wird damit im Vergleich zu normalen Spiral-Aufnahmen niedrig gewählt, kann aber bei höherer Herzfrequenz angehoben werden. Die Aufnahmezeit ist durch die Spiraltechnik zwar kürzer, die Strahlenbelastung durch die kontinuierliche Aufnahmetechnik jedoch höher (Alkadhi et al. 2009).

Durch die komplette wiederholte Aufzeichnung der Herzaktion kann anhand der EKG-Ableitung retrospektiv für jede Herzphase ein vollständiges Bild des Herzens errechnet werden (Abbildung 2.7.C). Dadurch kann zur Diagnostik die Phase mit den geringsten Artefakten gewählt werden, um eine optimale CT-morphologische Qualität zu erreichen z. B. zur Beurteilung von Klappenprothesen (Leborgne et al. 2006). Außerdem ist durch die Beurteilung von Phasen in Systole und Diastole auch eine funktionelle Diagnostik der Herzaktivität möglich (Alkadhi et al. 2009).

Abbildung 2.7. A, B, C EKG-Gating: Die schematischen Darstellungen zeigen das Prinzip des EKG-Gating mit der Einteilung der Herzaktion sowie die Techniken des prospektiven und retrospektiven EKG-Gating.

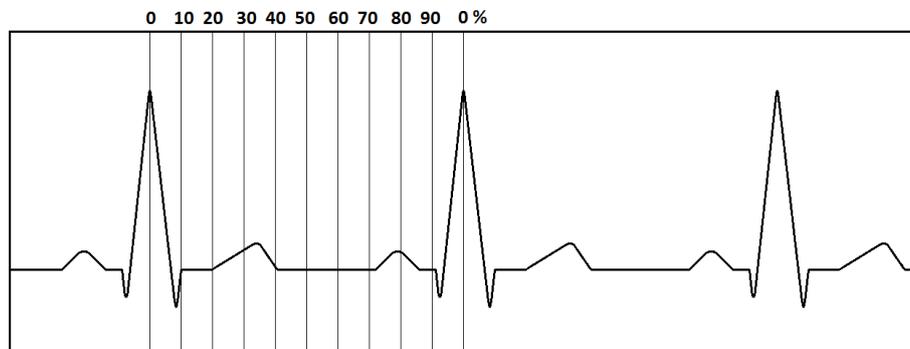


Abbildung 2.7.A: Die Herzaktion wird anhand des parallel zur CT-Aufnahme aufgezeichneten EKGs in prozentuale Phasen eingeteilt. Die Einteilung erfolgt von 0-100% des RR-Zackenabstands.

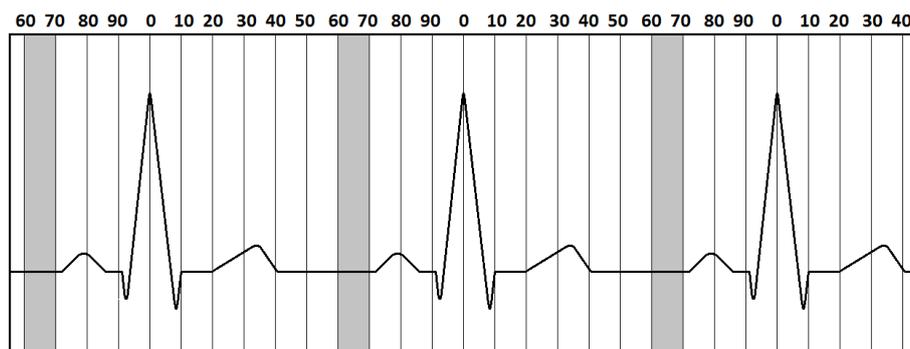


Abbildung 2.7.B: Prospektives EKG-Gating: Vor Beginn der Computertomographie wird definiert, welche Phase untersucht werden soll. Nur jeweils beim Erreichen der gewählten Phase werden Schnittbilder aufgenommen. In diesem Beispiel bei 60% des RR-Abstands.



Abbildung 2.7.C: Retrospektives EKG-Gating: Parallel zur Aufnahme der Herzaktion durch ein Spiral-CT wird ein EKG mit den Aufnahmen synchronisiert. Nach Abschluss des Scans können CT-Bilder zu jedem Zeitpunkt der Herzaktion rekonstruiert werden.

2.11.4. Multiplanare Rekonstruktion

Bei der Durchführung des CT-Scans wurden transversale Schichtbilder des Körpers aufgenommen. Nach dem Scan konnte die CT-Datenverarbeitungs-Software diese Schichtaufnahmen aus Voxeln summieren und es ergab sich ein dreidimensionaler (3D) Datensatz des Körpers. Aus diesem 3D-Datensatz konnten zur besseren Diagnostik andere Ansichten errechnet werden.

Bei einer konventionellen CT-Untersuchung werden so meist zusätzlich frontale und sagittale Schnittebenen erzeugt, dies wird als Multiplanare Rekonstruktion (MPR) bezeichnet. Abweichend von der üblichen anatomischen Nomenklatur wird in der Schnittbilddiagnostik die transversale Ebene als axiale und die frontale Ansicht als koronare Ebene bezeichnet, im Weiteren werden diese Begriffe verwendet. Mit Hilfe einer speziellen radiologischen Nachbearbeitungs-Software können diese Schnittebenen im 3D-Datensatz an die anatomische Lage der zu untersuchenden Struktur angepasst werden. Es entsteht eine Ansicht mit drei verbundenen und senkrecht aufeinander stehenden Ebenen, die in Echtzeit frei gedreht und verschoben werden können (Abbildung 2.8.).

Eine solche schräge Multiplanare Rekonstruktion ermöglichte es, die Schnittebenen im Rahmen dieser Arbeit an die porcine kardiale Anatomie anzupassen. Dies war zur Beurteilung der komplexen porcinen Morphologie (Crick et al. 1998) und der korrekten Messung der Strukturen notwendig.

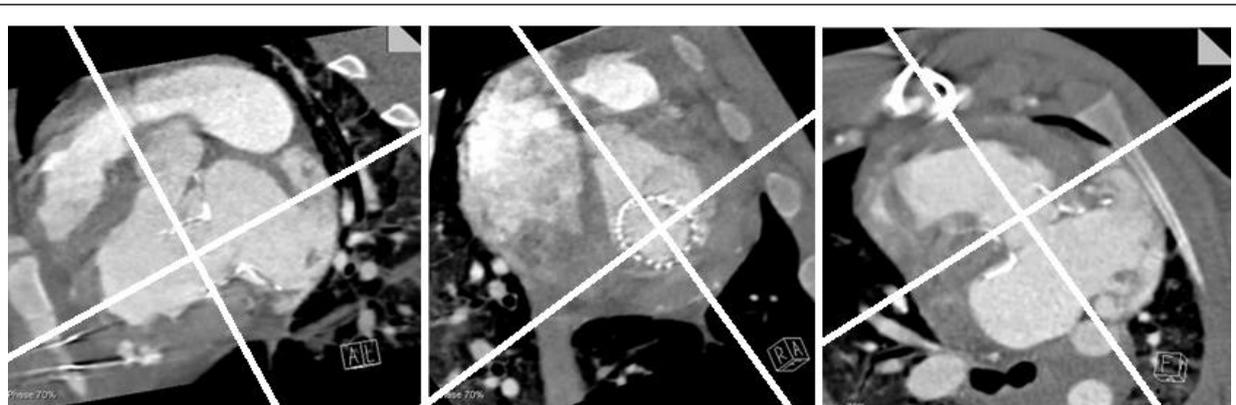


Abbildung 2.8. Multiplanare Rekonstruktion: Die CT-Bilder zeigen eine Multiplanare Rekonstruktion des porcinen Herzens in drei Dimensionen. Die abgebildeten Ebenen stehen in 90° zueinander. Die eingeblendeten Achsen zeigen jeweils die Schnittebenen der anderen beiden Ansichten.

2.12. Postoperative Computertomographie

Die CT-Untersuchung wurde am 10. postoperativen Tag (± 4 Tage) nach erfolgreicher Implantation der Klappenprothese durchgeführt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden vier Tieren ein Klappenstent mit einem atrioventrikulären Winkel von 45° und zwei Tieren ein Klappenstent mit einem atrioventrikulären Winkel von 90° implantiert. Die Computertomographie erfolgte in Allgemeinanästhesie und unter kontrollierter invasiver Beatmung.

2.12.1. Vorbereitung der Tiere

Um eine Untersuchung frei von Bewegungsartefakten zu ermöglichen, wurden die Schweine vor der Computertomographie erneut in Allgemeinanästhesie versetzt. Die Medikamentendosierung und der Ablauf der Narkoseeinleitung erfolgte wie präoperativ, siehe Abschnitt 2.9.1. Anschließend wurde die Narkose ebenfalls in Form einer total intravenösen Anästhesie aufrechterhalten. Nach Intubation wurde eine druckkontrollierte Beatmung durchgeführt. Zur Überwachung wurden EKG-Elektroden einer Extremitätenableitung sowie ein peripherer Sauerstoffsättigungssensor mit dem Überwachungsmonitor verbunden. Zusätzlich wurde ein EKG mit der CT-Anlage verbunden. Zur kontrollierten Gabe des CT-Kontrastmittels wurde ein Kontrastmittelinjektor mit einem Venenkatheter in einer Ohrvene verbunden. Die Tiere wurden auf dem Rücken gelagert und mit Bändern am Patiententisch fixiert.

2.12.2. Ablauf der CT-Untersuchung

Die CT-Aufnahmen wurden mit einem 64-Zeilen-Scanner durchgeführt. Es wurde ein retrospektives *EKG-Gating* verwendet und eine Spiral-CT-Aufnahme in kraniokaudaler Richtung akquiriert (Abbildung 2.9.). Dabei wurde die Beatmung während des Scans in Expiration angehalten. Der Computertomograph arbeitete mit einer Röhren-Spannung von 120 kV und einer Stromstärke von 770 mA. Die Kollimator-Weite war mit 0,6 mm mal 64 Zeilen definiert. Die Röntgenröhre rotierte mit einer Geschwindigkeit von 0,33 sek. pro Umlauf um den Patiententisch bei einem Tischvorschub von 7,68 mm pro Röhrenumlauf. Der Pitch-Faktor ergibt sich, wie in Abschnitt 2.11.1 beschrieben, aus dem Verhältnis von Tischvorschub zu Zeilen mal Kollimator-Weite und lag damit bei 0,2. Die Kontrastmittelsequenz begann mit der

Injektion eines Testbolus von 10 ml Kontrastmittel (KM) mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 5 ml/sek gefolgt von 40 ml Natriumchlorid-Lösung. Hierbei wurde zunächst computertomographisch die arterielle KM-Anflutung beobachtet und dadurch die benötigte Transitzeit des KM bis zum Erreichen des anatomischen Zielbereichs bestimmt. Gewählt wurde die Zeit bis zum Erreichen der Klappenebene plus 2 Sekunden. Anschließend erfolgte mit Hilfe eines Doppelkolben-Kontrastmittelinjektors eine triphasische KM-Injektion. Dieses Verfahren führt zu einer optimalen Kontrastierung der Herzhöhlen mit unterschiedlicher Kontrastabhebung des rechten und linken Herzens (Alkadhi 2009). Dazu wurden mit einer Geschwindigkeit von 5 ml/sek zunächst 80 ml KM injiziert, gefolgt von 60 ml einer 30%ig verdünnten KM-Lösung. Daraufhin folgten 50 ml Natriumchlorid-Lösung. Die akquirierten Schnittbilder wurden durch die Datenverarbeitungs-Software zu einem Volumendatensatz summiert. Durch retrospektives EKG-Gating wurden 11 Herzphasen rekonstruiert, in 10%igem Abstand von 0 bis 90 % sowie zusätzlich bei 65% der Herzaktion. In der mitdiastolischen Phase bei 65% liegt ein kardiales Bewegungsminimum vor und eine hohe räumliche Auflösung wird erreicht (Alkadhi et al. 2009). Die Schnittbilder wurden in einer Matrix mit 512x512 Pixel verarbeitet.



Abbildung 2.9. CT-Untersuchung: Das Foto zeigt das Versuchstier auf dem Patiententisch des Computertomographen. Es wurde in Rückenlage fixiert und in Narkose invasiv beatmet. Der Beatmungsschlauch und die Überwachungskabel wurden durch die Öffnung der Gantry zum Tier geführt. Der CT-Scan erfolgte in kraniokaudaler Richtung.

2.12.3. Befundung der Computertomographie

Die computertomographischen Aufnahmen wurden zur weiteren Befundung an eine externe Workstation mit einer radiologischen Nachbearbeitungs-Software (OsiriX® Viewer) exportiert. Zur weiteren CT-Evaluation des klappentragenden Stents konnten hier Multiplanare Rekonstruktionen und 3D-Rekonstruktionen im CT-Datensatz erfolgen.

In den Aufnahmen wurde die Position des Stent-Gerüsts im porcinen Herzen bewertet. Außerdem sollte die Entfaltung der Nitinol-Struktur beurteilt werden. Dazu wurden die Rekonstruktions-Ebenen an die tatsächliche Lage des Stents im Schweineherz angepasst. Der ventrikuläre Körper wurde so in mehreren Schnittebenen vermessen. Zudem wurde die Entfaltung des atrialen Kranzes und die Anpassung der Stent-Anteile im Vorhof an die Strukturen des porcinen Herzens betrachtet. Hierzu wurde der atrio-ventrikuläre Winkel insgesamt an 16 Positionen in durch das Stent-Gerüst rotierten Schnittebenen bestimmt. Ziel war es, mögliche regionale Unterschiede bei der Anpassung der Stent-Geometrie beurteilen zu können um kritische Bereiche des Stent-Designs zu identifizieren. Dazu sollte mit den Messwerten ein neues Zonen-Modell zur Einteilung des experimentellen Klappenstents in vier Zonen erstellt werden.

Zur Beurteilung möglicher Verformungseffekte der Stent-Entfaltung während der Herzaktion erfolgten die Messungen des ventrikulären Körpers und des atrialen Kranzes mitdiastolisch bei 65% und endsystolisch bei 20% des RR-Zackenabstands. Auch eine mögliche Beeinträchtigung kritischer kardialer Strukturen in Nachbarschaft zur Mitralklappe sollte betrachtet werden. Um eine denkbare Einengung des linksventrikulären Ausflusstrakts zu untersuchen, wurde dieser systolisch bei 20% der Herzaktion vermessen. Dies erfolgte im Bereich der deutlichsten Engstelle zwischen dem ventrikulären Körper des Stent-Gerüsts und der Herzwand in mehreren Schnittebenen. Um die gemessenen Flächen bei jedem Versuchstier bewerten zu können, wurde zusätzlich die Fläche der Aorta im Bereich der Aortenklappenebene individuell bestimmt. Dies wurde als die größte physiologische Engstelle im porcinen Herzen gewertet. Die so gemessenen Flächen wurden anschließend in Relation gesetzt, um eine mögliche Obstruktion des LVOT zu erkennen und zu quantifizieren.

2.13. Statistische Methoden

Die Erfassung der gemessenen Parameter, sowie die Berechnungen im Rahmen dieser Arbeit, erfolgten mit Microsoft® Excel Version 2010 auf einem IBM-kompatiblen Computersystem.

Aus mehreren zusammengehörigen Messungen wurde der Mittelwert bestimmt und die Standardabweichung berechnet. Die Standardabweichung wird in den folgenden Abschnitten mit \pm angegeben. Als Signifikanztest wurde der Zweistichproben t-Test verwendet. Als Signifikanzniveau wurde in dieser Arbeit ein p-Wert von $p < 0,05$ definiert.

3. ERGEBNISSE

Bei allen sechs Versuchstieren, auf die sich diese Arbeit bezieht, konnte der Mitralklappenstent transapikal ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine implantiert werden. Bei 4 Tieren wurde ein Klappenstent mit einem atrioventrikulären Winkel von 45° und bei 2 Tieren mit einem Winkel von 90° erfolgreich implantiert. Unter der postoperativen tierärztlichen Versorgung, welche nach etablierten Empfehlungen der FELASA zur Versuchstierhaltung durchgeführt wurde (wie in Abschnitt 2.10. beschrieben), waren die Versuchstiere im Verlauf bis zur CT-Untersuchung bei guter Gesundheit. In stabilem kardiopulmonalen Zustand konnte bei allen Tieren am 10. postoperativen Tag (\pm 4 Tage) die Computertomographie komplikationslos erfolgen.

3.1. Computertomographische Auswertung

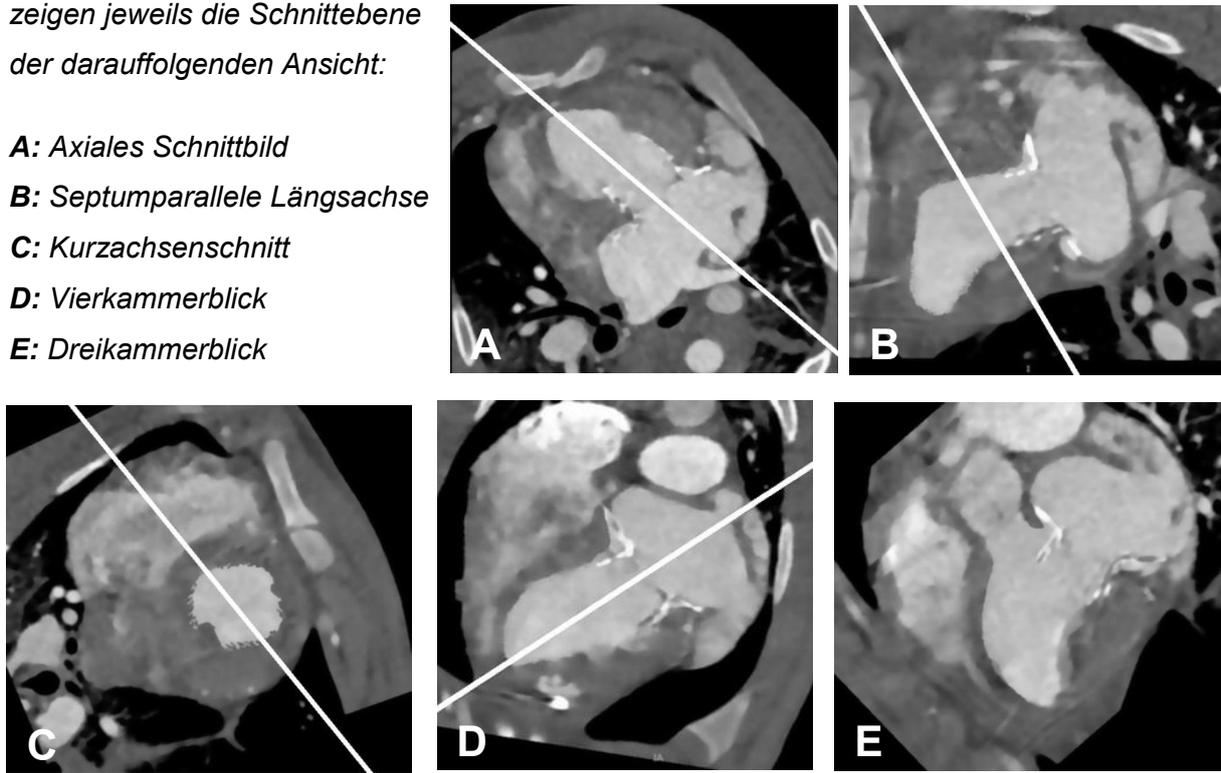
3.1.1. Rekonstruktionen

Die akquirierten transversalen CT-Schichtbilder wurden mit einer radiologischen Nachbearbeitungs-Software zu einem 3D-Datensatz summiert. Aufgrund der Herz-Lage und der komplexen kardialen Anatomie im Schwein (Crick et al. 1998), mit der schräg im Thorax liegenden Klappenebene, waren die konventionellen Rekonstruktionen in transversaler, axialer und frontaler Ansicht nicht ausreichend für eine korrekte Diagnostik. Zur Beurteilung der Morphologie und der korrekten Messung der Strukturen mussten sich die Schnittebenen an den anatomischen Achsen des porcinen Herzens orientieren. Hierfür konnte mit der Nachbearbeitungs-Software eine schräge Multiplanare Rekonstruktion mit angepassten Schnittebenen erstellt werden.

Für die Diagnostik wurden standardisierte Schnittebenen eingestellt, deren Anlotung aufeinander aufbaut. Begonnen wurde dabei mit der Anlotung im axialen Standard-Schnittbild, indem die Rekonstruktions-Ebene parallel zum Septum durch den linken Ventrikel gelegt wurde (Abbildung 3.1.A). Diese Rekonstruktions-Ebene ist die sog. septumparallele Längsachse (Abbildung 3.1.B). In dieser Ansicht wurde die nächste Ebene quer zur Ventrikelachse geplant. Dies ergab den sog. Kurzachsenschnitt (Abbildung 3.1.C), einen Querschnitt durch rechten und linken Ventrikel, der zur Befundung entlang der Ventrikelachse verschoben werden kann. In dieser Darstellung wurde der nächste Schnitt mittig durch den rechten und linken Ventrikel

Abbildung 3.1. A-E Standard-Anlotungen: Die CT-Bilder zeigen die Abfolge der Standard-Anlotungen einer Multiplanaren Rekonstruktion des Herzens. Die eingeblendeten Achsen zeigen jeweils die Schnittebene der darauffolgenden Ansicht:

- A:** Axiales Schnittbild
- B:** Septumparallele Längsachse
- C:** Kurzachsenschnitt
- D:** Vierkammerblick
- E:** Dreikammerblick



gelegt. Diese Ebene stellt beide Vorhöfe und Kammern sowie die Atrioventrikularklappen dar und wird als Vierkammerblick (Abbildung 3.1.D) bezeichnet (Claussen et al. 2007). Die nächste Anlotung wurde im Vierkammerblick durch die linke Ventrikelspitze und gleichzeitig im Kurzachsenschnitt auf Höhe der porcinen Klappenebene durch den Mittelpunkt der Aortenklappe geplant (Thelen et al. 2007). Der so erzeugte Dreikammerblick (Abbildung 3.1.E) wurde zur Beurteilung des linken Herzens, der Mitralklappe und des LVOT verwendet.

3.1.2. CT-Evaluation des Klappenstents

Zur Beurteilung der Stent-Lage wurde aufgrund der hohen räumlichen Auflösung die Rekonstruktion bei 65% der Herzaktion gewählt. Durch multiplanare Rekonstruktion wurde, wie in Abschnitt 3.1.1. beschrieben, ein Dreikammerblick angelotet und es erfolgten 3D-Rekonstruktionen. Dabei wurden die Position des Klappenstents im nativen Mitralanulus und die Lage des atrialen Kranzes sowie des ventrikulären Köpers im Herzen bewertet.

Zur Beurteilung der Entfaltung des Nitinol-Gerüsts wurde die Rekonstruktions-Achse

im Dreikammerblick an die tatsächliche Achsen-Lage des ventrikulären Stentkörpers angepasst. Dies erfolgte, um Parallaxenfehler bei Messungen im Kurzachsenschnitt zu vermeiden. Der Durchmesser des ventrikulären Körpers wurde in einem so angepassten Kurzachsenschnitt an 8 Punkten auf Höhe der Klappenebene bestimmt (Abbildung 3.2.A). Die Messungen wurden mitdiastolisch bei 65% und endsystolisch bei 20% der Herzaktion durchgeführt, um die Stent-Entfaltung und eine mögliche Verformung zu erfassen.

Um die Entfaltung und Anpassung des atrialen Kranzes an die Oberfläche des Atriums und den unebenen Mitralklappenannulus zu untersuchen, wurde der atrioventrikuläre Winkel des klappentragenden Stents gemessen. Dies geschah in 8 um die Stent-Achse rotierten Längsschnitten jeweils an 2 Positionen. Insgesamt wurde somit an 16 Positionen der atrioventrikuläre Winkel bestimmt (Abbildung 3.2.B). Auch diese Messungen erfolgten bei 65% und 20% des RR-Zackenabstands, um eine mögliche Dynamik während der Herzaktion zu erfassen.

Zur Untersuchung möglicher regionaler Unterschiede der Stent-Verformung wurde für den Klappenstent, in Anlehnung an die etablierte Mitralklappen-Nomenklatur von A. Carpentier (Filsoufi & Carpentier 2007), ein neues Zonen-Modell mit Einteilung in vier Bereiche erstellt: Zone I. antero-medial, Zone II. antero-lateral, Zone III. postero-medial und Zone IV. postero-lateral. Eine Zone beinhaltete somit jeweils 4 Messpunkte (Abbildung 3.3.). Für jede Zone wurde aus den gemessenen Winkeln ein Mittelwert berechnet. Um die Bereiche mit einer starken und schwachen Verformung zu identifizieren und das unterschiedliche Verhalten von 45°- und 90°-Stents zu untersuchen, wurden die Mittelwerte mit den ursprünglichen atrioventrikulären Winkeln in Relation gesetzt. Die so errechnete Abweichung vom ursprünglichen Winkel in Grad wurde pro Zone zwischen den 20%- und 65%-Phasen der Herzaktion verglichen. Aufgrund der engen anatomischen Beziehung zwischen Mitralklappe und dem linksventrikulären Ausflusstrakt (Walmsley 1979), wurde eine mögliche LVOT-Obstruktion durch den Klappenstent untersucht. Hierzu wurde in der Systole bei 20% des RR-Intervalls die Fläche der Aorta im Bereich der Aortenklappenebene im Kurzachsenschnitt planimetrisch bestimmt und dies als größte anatomische Engstelle angenommen. Anschließend wurde ebenfalls bei 20% der Herzaktion die größte Engstelle zwischen dem ventrikulären Stentkörper und der Herzwand des LVOT ermittelt. Dafür wurde dieser Bereich senkrecht zur Richtung

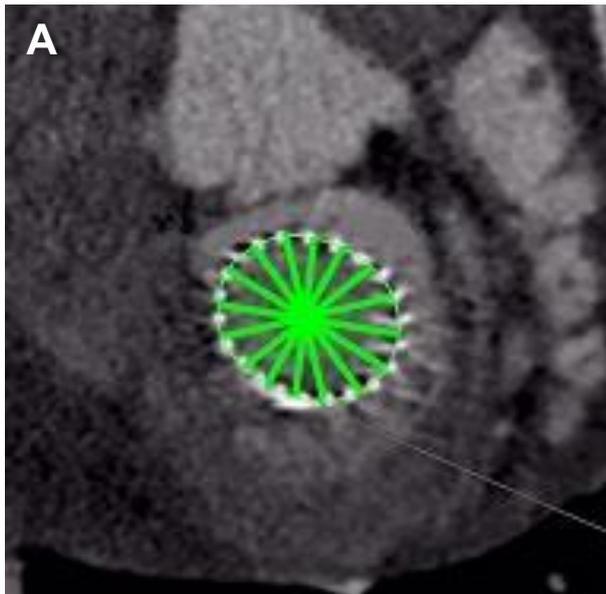
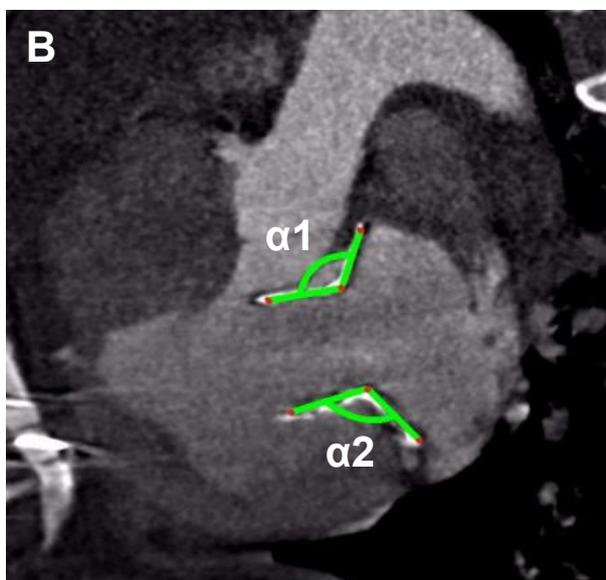
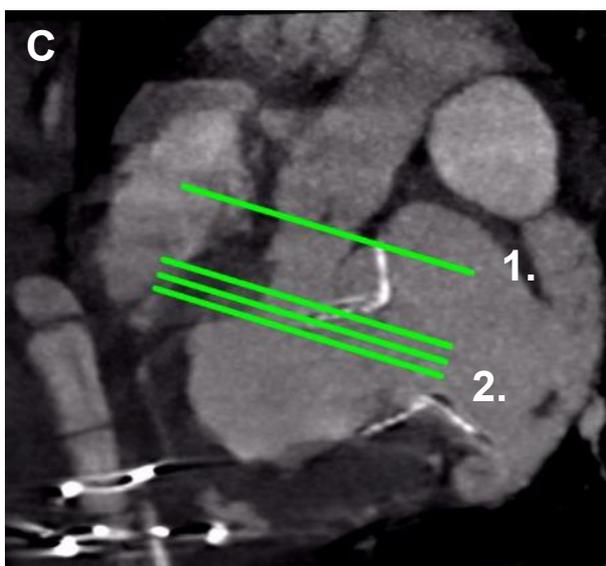


Abbildung 3.2. A, B, C CT-Auswertung:
Die Abbildungen zeigen Computertomographien, bei denen die Stent-Geometrie und die Stent-Lage im Herzen untersucht wurden.

A: Kurzachsenschnitt durch den ventrikulären Körper auf Höhe der Klappenebene. An 8 Positionen wurde der Durchmesser (grün eingeblendet) des ventrikulären Körpers bestimmt.



B: Längsschnitt durch den Klappenstent. Der atrioventrikuläre Winkel α wurde in 8 um die Achse des Stents rotierten Längsschnitten gemessen. Pro Schnittebene wurden wie hier 2 Winkel gemessen (grüne Markierungen), somit wurde an 16 Positionen Winkel α erhoben.



C: In den grün eingeblendeten Ebenen wurde im Kurzachsenschnitt planimetrisch die Fläche des LVOT vermessen. 1. Auf Höhe der aortalen Klappenebene und 2. mehrfach im Bereich der Engstelle zwischen Herzwand und Klappenstent. Die Flächen von 1. und 2. wurden in Relation gesetzt, um eine mögliche Einengung des LVOT zu untersuchen.

des Blutflusses im Querschnitt angelotet (Abbildung 3.2.C), um Parallaxenfehler zu vermeiden. In dieser Ansicht wurde in mehreren Schnitt-Ebenen die Fläche des LVOT planimetrisch gemessen und die kleinste gemessene Fläche verwendet. Die LVOT-Fläche wurde mit der Fläche auf Aortenklappenebene in Relation gesetzt um eine mögliche Obstruktion zu erkennen.

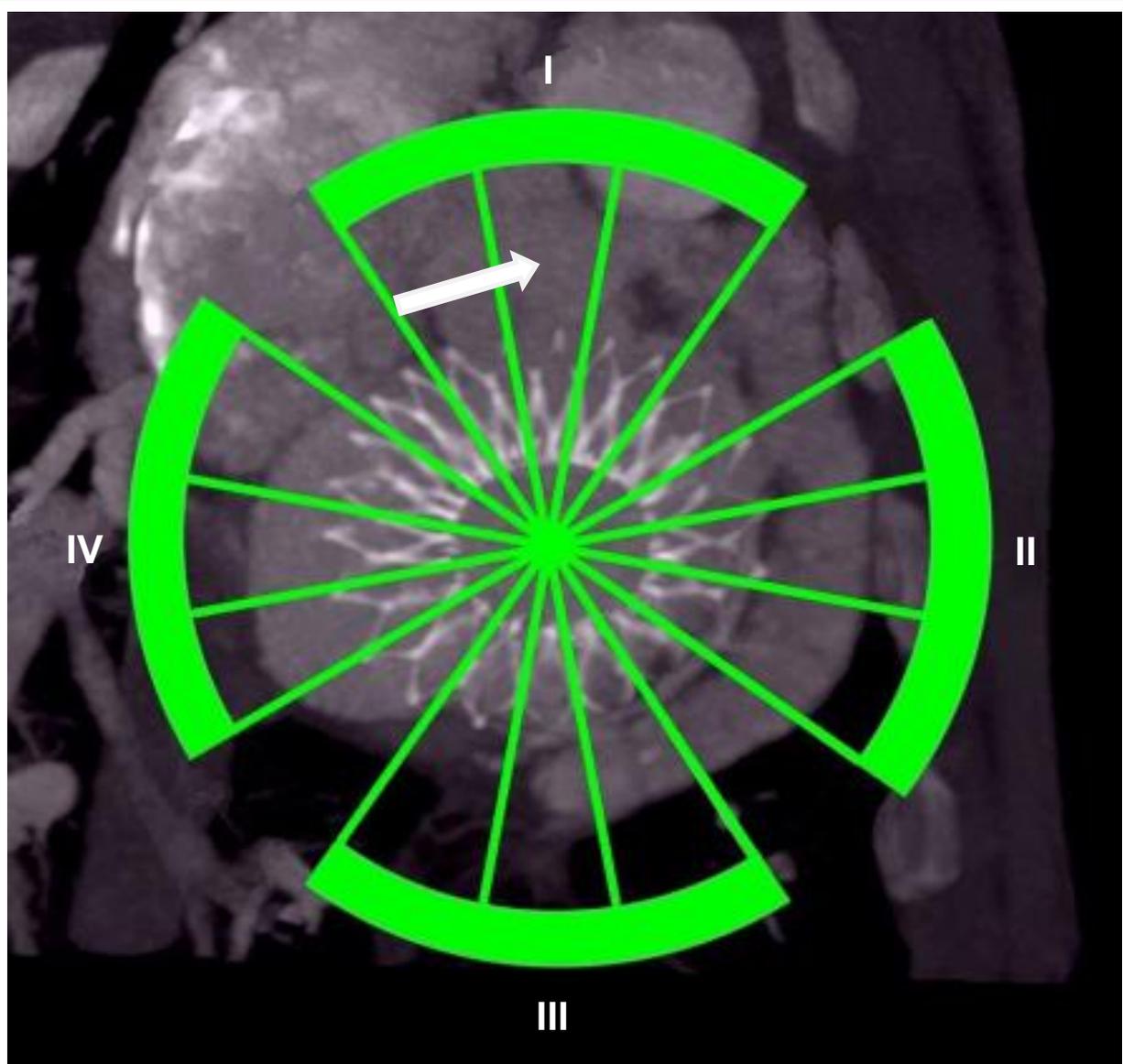


Abbildung 3.3. Zonen-Modell: Die Computertomographie zeigt einen Kurzachsenschnitt durch den Klappenstent. Anteile des atrialen Kranzes sind zu erkennen. Die grün eingeblendeten Achsen zeigen die Schnittebenen, die um die Stentachse rotiert sind. Der atrioventrikuläre Winkel wurde an 16 Positionen gemessen. Um die Bereiche mit unterschiedlich starker Verformung zu identifizieren, wurde der Stent in 4 Zonen eingeteilt. Jede Zone beinhaltet je 4 Messpunkte. **Zone I** antero-medial (liegt dem LVOT (Pfeil) an), **Zone II** antero-lateral, **Zone III** postero-medial, **Zone IV** postero-lateral.

3.2. Computertomographische Ergebnisse

3.2.1. Lage des Klappenstents

Die Computertomographie zeigte eine stabile Position des klappentragenden Stents bei allen Tieren. Alle Stents waren korrekt ausgerichtet und der biologische Klappenersatz war in regelrechter Mitralklappen-Position (Abbildung 3.4.). Das Stent-Gerüst zeigte in allen Fällen eine Expansion des atrialen Kranzes im Vorhof, ohne dass dabei Kranzanteile im Ventrikel lagen. Der ventrikuläre Körper war ebenfalls bei allen untersuchten Tieren entfaltet und korrekt ausgerichtet.

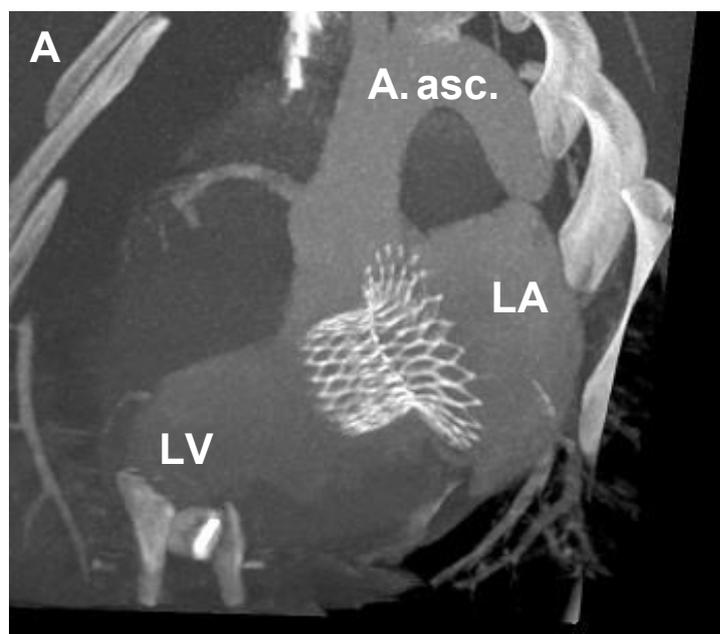
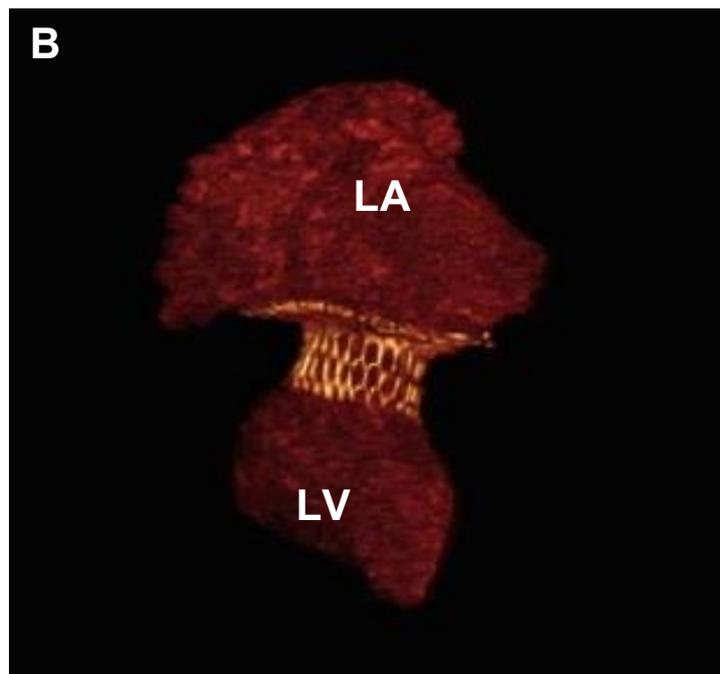


Abbildung 3.4. A, B, Position des Klappenstents:

Die Computertomographien zeigen dreidimensionale Rekonstruktionen eines entfalteten Klappenstents in regelrechter Mitralklappen-Position. (A. asc.: Aorta ascendens, LA: linkes Atrium, LV: linker Ventrikel)

A: In der 3D-Rekonstruktion ist das voll entfaltete Stent-Gerüst gut innerhalb des Herzens und des Thorax zu erkennen.



B: Die Volumengraphik zeigt den Klappenstent zwischen dem linken Vorhof und dem linken Ventrikel in der Systole.

3.2.2. Entfaltung & Form des Klappenstents

3.2.2.1. Ventrikulärer Körper

In den computertomographischen Aufnahmen wurden Verformungseffekte des ventrikulären Körpers bei allen Klappenstents beobachtet. Die Verformung führte zu einer leichten Ovalisierung des ventrikulären Stent-Gerüsts.

Die Tabelle 3.1. führt die erfassten Messwerte auf, die bei beiden Stent-Gruppen vergleichbare mittlere Durchmesser in Systole und Diastole zeigen. Die maximal gemessene Abweichung vom ursprünglichen Durchmesser des Nitinol-Gerüsts wurde für jeden Stent bestimmt. Der Mittelwert dieser maximal gemessenen Abweichung lag bei Stent-Typen mit einem atrioventrikulären Winkel 45° bei 3,9 mm ($\pm 1,3$) und bei einem Winkel von 90° bei 3,2 mm (Tier V: 4,2 mm, Tier VI: 2,1 mm). Die ovale Verformung des ventrikulären Körpers (Abbildung 3.5.) lag damit bei beiden Stent-Designs in einem vergleichbaren Bereich.

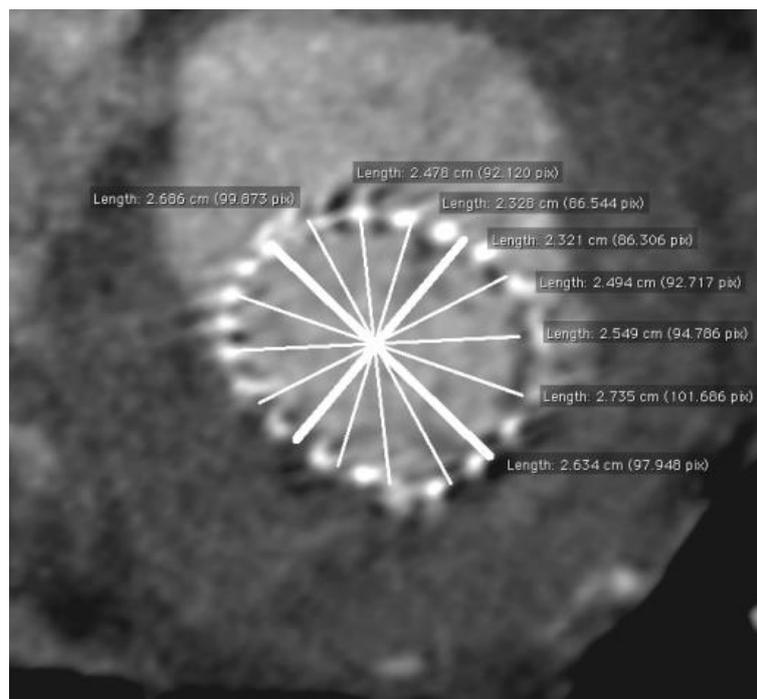


Abbildung 3.5. Ovalisierung: Die Computertomographie zeigt einen Kurzachsen-schnitt durch den ventrikulären Körper des Klappenstents bei Tier IV. Die eingeblendeten Achsen zeigen die Positionen der Messungen des Durchmessers an. Eine ovale Verformung des Stent-Gerüsts ist zu erkennen.

| Tier | Stent-Design | | STENT-DURCHMESSER | | | | | | | | | | | | Abw. max |
|-------------------------|--------------|------|---------------------|------|-------------|------|----------------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|----------|
| | | | Durchmesser Systole | | | | Durchmesser Diastole | | | | | | | | |
| | | | min | Abw. | max | Abw. | min | Abw. | max | Abw. | min | Abw. | max | Abw. | |
| I | 45° | 28,0 | 25,2 | 2,8 | 27,4 | 0,6 | 24,6 | 3,4 | 26,1 | 1,9 | 24,6 | 3,4 | 26,1 | 1,9 | 3,4 |
| II | | | 25,2 | 2,8 | 28,1 | 0,1 | 26,2 | 1,8 | 26,7 | 1,3 | 26,2 | 1,8 | 26,7 | 1,3 | 2,8 |
| III | | | 24,5 | 3,5 | 25,3 | 2,7 | 24,2 | 3,8 | 26,8 | 1,2 | 24,2 | 3,8 | 26,8 | 1,2 | 3,5 |
| IV | | | 22,2 | 5,8 | 26,1 | 1,9 | 24,0 | 4,0 | 25,6 | 2,4 | 24,0 | 4,0 | 25,6 | 2,4 | 5,8 |
| Mittelwert Durchmesser: | | | 24,3 (±1,4) | | 26,7 (±1,3) | | 24,8 (±1,0) | | 26,3 (±0,6) | | 24,8 (±1,0) | | 26,3 (±0,6) | | |
| Mittelwert Abw.: | | | 3,7 (±1,4) | | 1,3 (±1,3) | | 3,23 (±1,0) | | 1,7 (±0,6) | | 3,23 (±1,0) | | 1,7 (±0,6) | | |

Mittelwert Abw. max : 3,9 (± 1,3)

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-----|------|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|-----|
| V | 90° | 27,0 | 23,2 | 3,8 | 25,1 | 1,9 | 22,8 | 4,2 | 25,8 | 1,2 | 22,8 | 4,2 | 25,8 | 1,2 | 4,2 |
| VI | | | 24,9 | 2,1 | 27,4 | 0,4 | 26,0 | 1,0 | 26,7 | 0,3 | 26,0 | 1,0 | 26,7 | 0,3 | 2,1 |
| Mittelwert Durchmesser: | | | 24,1 | | 26,3 | | 24,4 | | 26,3 | | 24,4 | | 26,3 | | |
| Mittelwert Abw.: | | | 3,0 | | 1,2 | | 2,6 | | 0,8 | | 2,6 | | 0,8 | | |

Mittelwert Abw. max : 3,2

Table 3.1. Verformung des ventrikulären Köpers: Die Tabelle zeigt die minimal (min) und maximal (max) gemessenen Durchmesser der Stents und die daraus berechnete Abweichung (Abw.) vom Original-Durchmesser mit Unterteilung nach systolischen und diastolischen Messwerten und nach Stent-Design. Eine maximal gemessene Abweichung vom Original-Durchmesser (Abw. max) wurde je Stent berechnet. Für 45°- und 90°-Stents wurde jeweils ein Abw. max. Mittelwert berechnet. Größenangaben in mm. Bei 90° liegen nur 2 Werte vor, entsprechend wurde auf eine Standardabweichung ± verzichtet.

3.2.2.2. Atrialer Kranz

Bei allen implantierten Klappenstents dieser Arbeit wurde eine starke Verformung des Winkels zwischen atrialem Kranz und ventrikulärem Körper festgestellt (Abbildung 3.6.). Dabei war bei allen Stents eine Zunahme des Winkels zu beobachten. Es kam nie zu einer Verkleinerung des Winkels. Um die regionale Deformierung und Anpassung an die Anatomie genauer zu untersuchen, wurde das Stentgerüst in 4 Zonen mit je 4 Messpunkten des Winkels eingeteilt (Abbildung 2.12.). Pro Zone wurde aus den gemessenen Winkeln ein Mittelwert errechnet. Die daraus resultierenden Abweichungen vom Stent-Design sind in Tabelle 3.2. aufgeführt und wurden in Gruppen mit 45°- und mit 90°-Design unterteilt.

Im Vergleich der Zonen lag in der 45°- und in der 90°-Gruppe der Mittelwert der stärksten Verformung jeweils in der antero-medialen Zone I. In diesem Bereich



Abbildung 3.6. Atrioventrikulärer Winkel: Die Computertomographie zeigt einen Längsschnitt durch den Klappenstent bei Tier I. Der 45°-Stent befindet sich in Mitralklappen-Position. Im abgebildeten CT-Schnitt wurde bds. der atrioventrikuläre Winkel gemessen (Pfeile). Es ist erkennbar wie unterschiedlich stark sich bei diesem Tier die Stent-Geometrie regional verformt hat.

scheinen somit die stärksten mechanischen Kräfte auf die Nitinol-Struktur zu wirken. Die Werte zeigen zudem leicht größere Deformierungen in der Diastole im Vergleich zur Systole. In der Diastole scheinen entsprechend größere Kräfte auf die Stent-Geometrie ausgeübt zu werden.

Insgesamt war in allen Zonen bei den berechneten Mittelwerten eine relativ hohe Standardabweichung zu beobachten. Um die stärksten Verformungseffekte und damit die größte Materialbelastung für das Stentgerüst zu erkennen, betrachteten wir die größten gemessenen Winkel genauer. Um die maximal gemessene Verformung des Winkels pro Stents zu untersuchen, wurde diese in der Diastole betrachtet. Hier waren leicht größere Winkel festgestellt worden und in der verwendeten mitdiastolischen Phase von 65 % des RR-Abstands wird eine hohe räumliche Auflösung der CT-Aufnahmen erreicht (Alkadhi et al. 2009).

Dabei lag bei allen Stents der maximal gemessene Winkel der Diastole ebenfalls in der antero-medialen Zone I. Tabelle 3.3. stellt die maximal gemessenen Winkel der Systole und Diastole gegenüber. Der Mittelwert der maximal gemessenen Winkel aller Stents lag in der Diastole bei $115,7^\circ (\pm 16,3^\circ)$, in der Systole bei $110,1^\circ (\pm 18,4^\circ)$. Diese unterscheiden sich somit kaum.

Die aus den maximal gemessenen Winkeln resultierenden Abweichungen vom Original-Winkel der Klappenstents sind ebenfalls in Tab Tabelle 3.3. aufgeführt und in die 45° - und 90° -Gruppen unterteilt. Die beiden Stent-Typen wurden mittels Zweistichproben t-Test verglichen. Es zeigte sich hier in der Gruppe mit 45° -Winkel eine statistisch signifikant stärkere Winkel-Verformung im Vergleich zur Gruppe mit 90° -Design sowohl in der Systole ($p=0,018$) als auch in der Diastole ($p=0,013$).

| Tier | Stent-Design Winkel | STENT-ZONEN | | | | | | | | | | | |
|-------------|------------------------|-----------------|--------------|-------------------|--------------|---------------------|--------------|-------------------|-------------|--|--|--|--|
| | | I antero-medial | | II antero-lateral | | III postero-lateral | | IV postero-medial | | | | | |
| | | Systole | Diastole | Systole | Diastole | Systole | Diastole | Systole | Diastole | | | | |
| I | 45° | 68,3 (±16,5) | 72,3 (±15,8) | 32,5 (±3,8) | 32,0 (±2,1) | 19,8 (±6,4) | 24,4 (±4,1) | 20,1 (±5,9) | 18,7 (±9,1) | | | | |
| II | | 24,1 (±6,7) | 37,2 (±10,0) | 13,2 (±7,4) | 25,0 (±9,8) | 23,3 (±8,5) | 36,2 (±6,3) | 8,2 (±4,1) | 25,9 (±8,5) | | | | |
| III | | 57,8 (±14,1) | 58,8 (±10,5) | 29,7 (±2,6) | 29,5 (±8,4) | 30,2 (±4,9) | 37,5 (±9,9) | 39,7 (±11,4) | 45,9 (±6,3) | | | | |
| IV | | 55,1 (±4,6) | 57,2 (±11,1) | 72,9 (±3,6) | 69,2 (±3,3) | 59,4 (±9,9) | 57,1 (±5,1) | 33,9 (±8,7) | 37,5 (±8,2) | | | | |
| Mittelwert: | | 51,3 (±19,0) | 56,4 (±14,5) | 37,1 (±25,4) | 41,4 (±19,4) | 33,2 (±18,0) | 38,8 (±13,5) | 25,5 (±14,2) | 32 (±12,0) | | | | |

| | | |
|--|---|-----------------------------|
| | Größte Abweichung, Mittelwert - Systole : | Zone I antero-medial |
| | Größte Abweichung, Mittelwert - Diastole : | Zone I antero-medial |

| | | | | | | | | |
|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| V | 19,6 (±4,1) | 23,3 (±11,0) | 17,7 (±1,7) | 17,1 (±4,7) | 20,0 (±1,3) | 24,6 (±0,6) | 20,6 (±0,8) | 23,5 (±1,5) |
| VI | 16,5 (±3,6) | 26,6 (±7,1) | 15,4 (±5,2) | 21,5 (±6,5) | 13,4 (±6,1) | 17,9 (±9,2) | 15,1 (±0,4) | 21,7 (±1,0) |
| Mittelwert: | 18,1 | 25,0 | 16,6 | 19,3 | 16,7 | 21,2 | 17,9 | 22,6 |

| | | |
|--|---|-----------------------------|
| | Größte Abweichung, Mittelwert - Systole : | Zone I antero-medial |
| | Größte Abweichung, Mittelwert - Diastole : | Zone I antero-medial |

Tabelle 3.2. Verformung des atrialen Kranzes: Übersicht der Abweichungen der Winkel pro Stent-Zone, unterteilt in Tiere mit 45°- und 90°-Stents. Aufgeführt ist die Abweichung des Mittelwerts der gemessenen Winkel vom Original-Winkel pro Zone. Die Werte in Systole und Diastole sind gegenüber gestellt. Für die 45°- und 90°-Gruppe wurde in Systole und Diastole pro Zone ein Mittelwert der Abweichungen aller Stents berechnet und jeweils die Zone mit der größten Abweichung im Mittel bestimmt.

| Tier | Stent-Design | STENT-VERFORMUNG | | | |
|------|--------------|------------------------------------|------------|---------------------------|------------|
| | | Größter Messwert Systole | | Größter Messwert Diastole | |
| | Winkel | Winkel | Abweichung | Winkel | Abweichung |
| I | 45° | 128,1° | 83,1° | 128,8° | 83,8° |
| II | | 75,0° | 30,0° | 87,7° | 42,7° |
| III | | 114,3° | 69,3° | 114,4° | 69,3° |
| IV | | 120,8° | 75,8° | 118,8° | 73,8° |
| V | 90° | 112,6° | 22,6° | 119,3° | 22,3° |
| VI | | 110° | 20,0° | 125,7° | 35,7° |
| | | Mittelwert : 110,1° (±18,4) | | 115,7° (±16,3) | |

Tabelle 3.3. Stärkste Winkel-Verformung: Die größten gemessenen Winkel pro Stent und die resultierende Abweichung vom Originalwinkel sind aufgeführt. Die Messwerte sind unterteilt nach Stent-Design und in systolische und diastolische Messwerte. Für Systole und Diastole wurde jeweils ein Mittelwert aller Stents berechnet.

3.2.3. Linksventrikulärer Ausflusstrakt

Um eine mögliche Einengung des linksventrikulären Ausflusstraktes durch den ventrikulären Körper der Klappenprothese zu untersuchen, wurde der für den systolischen Blutfluss zur Verfügung stehende Bereich des LVOT vermessen.

Planimetrisch wurde dazu die kleinste verbliebene Fläche zwischen Klappenstent und Herzwand vermessen (Abbildung 3.7.). Um die gemessene Fläche individuell für jedes Versuchstier besser bewerten zu können, wurde sie jeweils mit der planimetrisch gemessenen Fläche im Bereich der Aortenklappenebene in Relation gesetzt. Im Falle einer Einengung, wurde diese prozentual angegeben (siehe Tabelle 3.4.). Dabei zeigte sich bei 4 Tieren keine Obstruktion des LVOT. Bei 2 Tieren hingegen wurde eine deutliche Einengung festgestellt. Bei Tier II, dem ein 45°-Stent implantiert worden war, zeigte sich eine Obstruktion von 21% des LVOT. Bei Tier V, welches einen 90°-Stent erhalten hatte, wurde eine Obstruktion von 43% gemessen. In Tabelle 3.4. sind zusätzlich die Maße der ventrikulären Stent-Körper aufgeführt. Die vor Implantation festgestellte Höhe variierte herstellungsbedingt um wenige mm und lag im Mittel bei 18,5 mm (± 1,5 mm). Beide Tiere, bei denen eine relevante Obstruktion des LVOT gemessen wurde, trugen einen Klappenstent mit der maximal verwendeten Höhe von 20 mm.



Abbildung 3.7. Vermessung des LVOT: Die Computertomographie zeigt einen Querschnitt durch den links-ventrikulären Ausflusstrakt im Bereich der größten Engstelle zwischen ventrikulärem Stent-körper und der Herzwand. Die für den Blutfluss verbliebene Fläche wurde planimetrisch vermessen und ist hier markiert.

| Tier | Stent-Design | | | LVOT-OBSTRUKTION |
|------|--------------|-------------|-------|------------------|
| | Winkel | Durchmesser | Höhe | |
| I | 45° | 28 mm | 18 mm | Keine |
| II | | 28 mm | 20 mm | 21% |
| III | | 28 mm | 18 mm | Keine |
| IV | | 28 mm | 18 mm | Keine |
| V | 90° | 27 mm | 20 mm | 43% |
| VI | | 27 mm | 17 mm | Keine |

Tabelle 3.4. LVOT-Obstruktion: Die Tabelle zeigt eine Übersicht der gemessenen LVOT-Obstruktionen in Prozent. Parallel dazu sind Stent-Design mit Durchmesser und Höhe des ventrikulären Körpers aufgeführt.

4. DISKUSSION

4.1. Versuchstiere & Material

Die transapikale Implantation eines Mitralklappenstents ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist vor allem als Klappenersatz-Option bei Patienten mit Risikoprofil gedacht. Wir entschieden uns zur Verwendung einer selbstexpandierenden Stentform aus Nitinol. Für das Material Nitinol wurde bereits eine gute biologische Verträglichkeit gezeigt (Ryhänen et al. 1997) und es hat sich in vielen medizinischen Anwendungsbereichen bewährt. Die Vorteile dieses Nitinol-Klappenstents liegen im Vergleich zu konventionellem Edelstahl darin, dass er sich bei Körpertemperatur voll entfaltet ohne dass er zwangsläufig durch eine Ballondilatation nachgedehnt werden muss. Dies würde den Blutfluss durch die Mitralklappe für einige Sekunden blockieren und eine hämodynamische Belastung für den Patienten darstellen. Zudem ist kein *rapid-pacing* (engl. für tachykarde Schrittmacherstimulation) während der Implantation nötig, was sonst ebenfalls das periinterventionelle Risiko erhöhen würde (Selle et al. 2014).

Als Versuchstiere wurden Schweine mit vergleichbarem Ausgangsgewicht gewählt, da das porcine Herz anatomisch gut mit dem menschlichen vergleichbar ist (Crick et al. 1998). Daher sollten der Ablauf der Implantation und die Form des Klappenersatzes gut vom Tiermodell auf den Menschen übertragbar sein.

Eine transapikale Mitralklappenimplantation wurde in dieser Art von der Arbeitsgruppe um Herrn Prof. Dr. med. G. Lutter bereits mit anderen Stentformen im Schweinmodel reproduzierbar durchgeführt (Lozonschi et al. 2010). Diese Arbeit diente nun zur Weiterentwicklung des Stent-Designs. Erstmals verwendeten wir die Computertomographie um die kritischen Bereiche des experimentellen Stentaufbaus zu identifizieren.

4.2. Implantation & Computertomographie

Der klappentragende Stent konnte nach Kühlung des Nitinol-Gerüsts problemlos in den 36 French Applikator geladen werden. Dabei traten keine Beschädigungen oder nachhaltigen Veränderungen der Klappenprothese auf. Wir wählten einen transapikalen Zugangswegs, der sich bei vorhergehenden Klappenstent-Implantationen durch die Arbeitsgruppe bereits bewährt hatte (Lozonschi et al. 2008).

Dazu führten wir nur eine partielle Sternotomie durch, da dies im Vergleich zu einer kompletten Sternotomie mit einem verminderten operativen Risiko einhergeht, aber gleichzeitig einen ausreichenden Zugang zur Herzspitze gewährt (Rosengart et al. 2008). Aufgrund des direkten transapikalen Zugangswegs zur Mitralklappe konnten wir durch ein relativ kurzes Applikationssystem eine gute Steuerbarkeit und Positionierung des Klappenstents erreichen. Die Implantation wurde durch eine kontinuierliche transoesophageale Echokardiographie erfolgreich gesteuert und auf das invasive Risiko einer Laevokardiographie konnte so verzichtet werden.

Um die Stent-Position und das Verhalten der unterschiedlichen Stent-Designs im postoperativen Verlauf gut in-vivo beurteilen und vergleichen zu können, führten wir CT-Verlaufsuntersuchungen durch. Die Computertomographie ist in der Humanmedizin bereits als valide Untersuchungsmethode zur Beurteilung von Klappenprothesen etabliert (Habets et al. 2011). Wir konnten die CT-Untersuchung bei allen Tieren komplikationslos in Allgemeinanästhesie durchführen und erhielten qualitativ gut vergleichbare Aufnahmen.

4.3. Computertomographische Befunde

Bei allen Versuchstieren wurde gezeigt, dass der klappentragende Stent in regelrechter Mitralklappenposition korrekt entfaltet werden konnte und auch zum Zeitpunkt der postoperativen CT-Verlaufsuntersuchung nach 10 Tagen (\pm 4 Tage) keine relevante Stentmigration oder Lageänderung aufgetreten war.

Durch Anpassung der CT-Schnittebenen an das Stentgerüst und Verwendung eines neuen Zonen-Modells zur Einteilung des Klappenstents, konnten die regionalen Unterschiede der aufgetretenen Verformung identifiziert und verglichen werden.

Bei allen ventrikulären Elementen war eine Ovalisierung zu beobachten. Aufgrund der ovalen Form des nativen Mitralklappenannulus war eine leichte Ovalisierung erwartet worden. Wir werteten dies nicht als insuffiziente Stententfaltung, sondern sahen die gemessene Abweichung im Rahmen einer Anpassung des Stentgerüsts an die Anatomie.

Die stärksten Veränderungen der Stentstruktur waren im Bereich des atrioventrikulären Übergangs zu beobachten. Bei allen Klappenstents traten starke Verformungen des atrioventrikulären Winkels auf, die sich regional deutlich unterschieden. Bei allen Tieren lag die stärkste Verformung jedoch in der gleichen

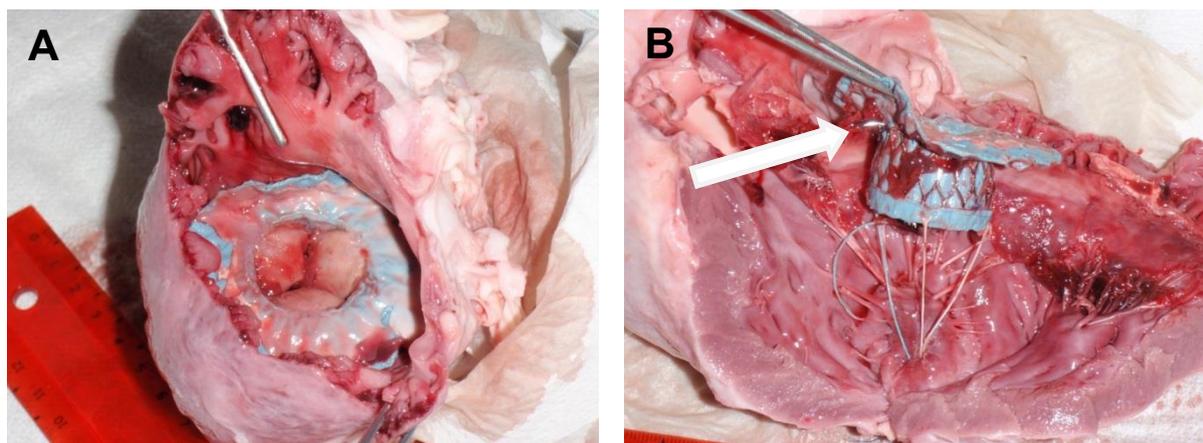


Abbildung 4.1. A, B Stent-Frakturen: *Explantation eines 45°-Klappenstents post mortem bei Tier I. A: Ansicht von kranial. Das Atrium wurde eröffnet. Es zeigt sich die Klappenprothese und der atriale Kranz, der sich an die Oberfläche angepasst hat. B: Ansicht von lateral. Atrium, Mitralkanulus und Ventrikel wurden eröffnet. Das Stentgerüst ist im Bereich des atrioventrikulären Übergangs punktuell gebrochen (Pfeil).*

Zone. In diesem Bereich scheint aus physiologischen Gegebenheiten die größte mechanische Kraft auf das Stentgerüst einzuwirken. Die CT-Aufnahmen zeigten stärkere Deformierungen in der Diastole im Vergleich zur Systole. Durch die Herzaktion wirken somit dauerhaft dynamische Kräfte auf die Nitinol-Struktur ein und eine gewisse Verformung ist nicht zu verhindern.

Die Stents mit 45°-Design wurden signifikant stärker verformt als die Stents mit 90°-Design. Dabei wurden letztendlich von den 45°- und 90°-Typen Winkel in einem vergleichbaren Bereich eingenommen. Diese starke Deformierung der 45°-Exemplare spiegelte sich auch in der post-mortem Untersuchung der nach Euthanasie explantierten Stents wieder: alle 45°-Stents wiesen Frakturen des Nitinol-Gerüsts am atrioventrikulären Übergang auf (Abbildung 4.1.). Dieser Bereich scheint von entscheidender Bedeutung für das weitere Stent-Design zu sein.

Eine gewisse Verformung des Stents, zur Anpassung an die Anatomie und die einwirkenden Kräfte, ist zwar zur Sicherstellung einer stabilen Position und Funktion der Klappenprothese gewünscht. Jedoch sollte die zukünftige Stentform zu einer Minimierung der entstehenden mechanischen Materialbeanspruchung führen, die für die Langlebigkeit des klappentragenden Stents entscheidend ist.

Aufgrund der engen anatomischen Beziehung zwischen Mitralklappen- und Aortenklappenannulus ragt der ventrikuläre Stentkörper zwangsläufig zum Teil in den

Bereich des linksventrikulären Ausflusstrakts hinein. Bei zwei der sechs Versuchstiere wurde eine deutliche und potentiell haemodynamisch relevante Einengung dieses Bereichs festgestellt. Bei den anderen vier Versuchstieren war keine relevante LVOT-Obstruktion nachzuweisen. Beide Klappenstents, bei denen eine Einengung aufgetreten war, hatten einen höheren ventrikulären Körper von 20 mm. Der Unterschied zu den anderen Stents betrug damit jedoch nur 2-3 mm. Ob die festgestellten Einengungen des LVOT von bis zu 43% alleine durch die etwas höheren ventrikulären Stent-Elemente verursacht wurden oder ob dies eine zufällige Koinzidenz und Ausdruck anatomischer Varianz ist, lässt sich aufgrund der Fallzahl von sechs Tieren nicht endgültig klären.

4.4. Einschränkungen

Es handelt sich zwar um eine vergleichsweise geringe Anzahl an Versuchstieren, jedoch liegt dies an der experimentellen Natur der Arbeit, die verschiedene Prototypen im frühen Entwicklungsstadium miteinander vergleicht. Die erhobenen Daten zeigen trotzdem entscheidende Design-Kriterien für die Weiterentwicklung des Klappenstents auf.

Die Klappenprothese wurde im Rahmen der Versuche in gesunde Schweine implantiert. Wie effektiv und sicher diese Form des Klappenersatzes bei multimorbiden Patienten mit vorhandener Klappenkalzifikation durchgeführt werden kann, muss in späteren Studien betrachtet werden. Ebenso sollten Fragen zur langfristigen Haltbarkeit der biologischen Herzklappe und des Stents geklärt werden.

4.5. Schlussfolgerungen & Perspektiven

Die Machbarkeit eines Mitralklappenersatzes mittels transapikalem Zugang und minimalinvasiver Implantation eines klappentragenden Stents konnte reproduzierbar im Tiermodell gezeigt werden. Es zeigte sich, wie entscheidend die Computertomographie ist, um das Verhalten des Stents in-vivo zu untersuchen. Die Bewegungen des Stentgerüsts konnten während der Herzaktion beurteilt werden.

Durch das neu erstellte Zonen-Modell wurde es möglich regionale Unterschiede der Verformung zu erkennen und zu quantifizieren. Somit konnten die mechanisch stark beanspruchten Bereiche des Nitinol-Gerüsts identifiziert werden, was für die Weiterentwicklung des Klappenstents richtungsweisend ist.

Die erhobenen Daten weisen in die Richtung, dass der atrioventrikuläre Winkel bei den nachfolgenden experimentellen Mitralklappenstents auf einen Bereich von 110° vergrößert werden sollte. Dadurch könnte sich die Stentstruktur besser und mit geringerer Materialbeanspruchung an die Anatomie anpassen. Außerdem sollte der ventrikuläre Körper soweit wie möglich verkürzt werden, um das Risiko einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts zu minimieren.

Als grundlegende Designalternative könnte auch untersucht werden, ob es machbar ist, einen Stent mit regional unterschiedlichem atrioventrikulären Winkel zu produzieren und zu implantieren. Dies könnte dazu beitragen, die Stentform noch besser an die Herzoberfläche anzupassen. Zudem könnte erprobt werden, ob eine oval angelegte Formgebung des ventrikulären Körpers von Vorteil ist. Diese Formveränderungen, hin zu einem asymmetrischen Design, würden jedoch eine schwierigere Implantations-Prozedur mit sich bringen. Durch die Änderungen der Stentgeometrie würden sich weitere Herausforderungen ergeben, wie z.B. die Anpassung der biologischen Herzklappe an die ovale Form, um eine ausreichende Koaptationsfläche der Herzklappe zu gewährleisten.

Bei den hier untersuchten Tieren wurde ein biologischer Herzklappenersatz aus bovinem Perikard oder porcinen Aortenklappen verwendet. Auch andere Klappenmaterialien mit potentiell besseren Langzeiteigenschaften, wie Polyurethan (Metzner et al. 2010) oder mittels *Tissue Engineering* (engl. für Gewebekonstruktion) veränderten biologischen Herzklappen, werden von der Arbeitsgruppe in-vitro und in-vivo im Tiermodell in Verbindung mit klappentragenden Stents getestet (Lutter et al. 2010) und stellen eine interessante Perspektive für die Weiterentwicklung dar.

Beim Einsatz des Mitralklappenstents im Menschen wird, wie bei jeder Form des Klappenersatzes, eine orale Antikoagulation und/oder Thrombozytenaggregationshemmung erfolgen müssen. Die Thrombogenität von Klappenprothesen in Mitralposition ist höher als diese von Aortenklappenprothesen (Dunning et al. 2008). Die Dauer und Kombination der medikamentösen Gerinnungshemmung wird daher für Mitralklappenstents zunächst diskutiert und später langfristig beobachtet werden müssen.

Im Rahmen der Versuche wurde bei allen Tieren eine vergleichbare Prothesengröße implantiert. Dies war sinnvoll, da wir vergleichbare Versuchstiere auswählten und von einer ähnlichen Größe des Herzens ausgehen konnten, um die einzelnen Prototypen

zu testen. Bei Übertragung der Methode auf den Menschen, wird es präoperativ nötig sein, mittels Computertomographie des Herzens die Größe der Mitralklappe zu bestimmen, um einen Klappenstent in angepasster Größe zu implantieren.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Eine konventionelle chirurgische Klappenoperation erfordert eine Thorakotomie und einen intraoperativen Herzstillstand mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Dadurch ist dieser Eingriff besonders für multimorbide Patienten mit einem erhöhten perioperativen Risiko verbunden. Für diese immer größer werdende Patientengruppe bestand daher oft keine Möglichkeit zum Ersatz der Mitralklappe. Im Tiermodell konnte zuvor die technische Machbarkeit der Implantation eines klappentragenden Stents in Mitralposition gezeigt werden. Aufgrund der anatomischen Form und Lage der Mitralklappe stellt die Entwicklung eines Mitralklappenstents jedoch eine besondere Herausforderung dar. Ziel dieser Arbeit war es, experimentelle Mitralklappenstents in Versuchstiere zu implantieren und anschl. in-vivo die implantierten Stents computertomographisch zu untersuchen. Dazu sollte ein neues Konzept zur computertomographischen Beurteilung der experimentellen Stent-Struktur erstellt werden. Die Ergebnisse sollten kritische Bereiche für die Weiterentwicklung des Stent-Designs identifizieren.

Die klappentragenden Stents wurden aus einem selbstexpandierenden Nitinol-Gerüst mit Formgedächtnis-Eigenschaften erstellt. Das Stentgerüst wurde mit einer Kunststoff-Membran belegt und mit einer biologischen Herzklappe versehen. Das Stentgerüst besteht aus einem tubulären ventrikulären Körper, der mit einem atrialen Kranz verbunden ist. Diese beiden Elemente stehen in einem definierten atrioventrikulären Winkel α zueinander. Es wurden zwei Arten von Stents verwendet: eine Gruppe mit α von 45° und eine Gruppe mit α von 90° . Wir wählten Schweine als Versuchstier, da die kardiale Anatomie der Tiere gut mit der menschlichen vergleichbar ist.

Die Implantation erfolgte in Allgemeinanästhesie und am schlagenden Herzen ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Dabei wurde eine partielle Sternotomie als Zugangsweg verwendet. Nach Kühlung des Nitinol-Stents konnte dieser gefaltet in einen Applikator geladen werden. Anschl. wurde die Klappenprothese, unter kontinuierlicher transoesophagealer Echokardiographie, transapikal in Mitralposition implantiert. Die Computertomographie erfolgte 10 Tage (± 4 Tage) postoperativ unter erneuter Narkose. Es wurde eine kardiale Computertomographie mit retrospektivem EKG-Gating durchgeführt. Dadurch konnten Aufnahmen in Systole und Diastole rekonstruiert werden. Durch multiplanare Rekonstruktion passten wir die CT-

Schnitteben an die Stent-Lage im Herzen an. Die Entfaltung und die Lage der atrialen und ventrikulären Klappenstent-Elemente im Herzen wurden betrachtet. Um die Verformung und Anpassung des atrialen Kranzes an das Herz zu untersuchen, wurde der atrioventrikuläre Winkel an 16 Positionen gemessen. Zur besseren Identifikation regionaler Unterschiede der Verformung teilten wir diese Messpunkte in 4 Zonen ein. Die Messungen wurden in Systole und Diastole durchgeführt, um eine mögliche Dynamik während der Herzaktion zu erfassen. Zudem wurde eine mögliche Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes während der Systole untersucht.

Bei allen sechs Versuchstieren zeigte die Computertomographie einen korrekt ausgerichteten Stent in Mitralposition. Alle Stents wiesen eine leichte Ovalisierung des ventrikulären Köpers auf, was aufgrund der ovalen Form des nativen Mitralanulus in diesem Ausmaß erwartet wurde. Bei allen Tieren trat jedoch eine starke Verformung des atrioventrikulären Winkels auf. Es zeigten sich signifikant größere Deformierungen bei den 45°-Stents im Vergleich zu den 90°-Stents. Durch das neue 4-Zonen-Modell konnten regionale Unterschiede der Deformierung identifiziert werden. Bei allen Tieren lag dabei die größte gemessene Abweichung vom Original-Winkel in der gleichen Zone. Eine prozentuale Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes durch den ventrikulären Stentkörper war nur bei je einem Tier der 45°-Gruppe und einem Tier der 90°-Gruppe nachzuweisen.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten 6 klappentragende Stents im Tiermodell erfolgreich in die Mitralklappe implantiert werden. Die computertomographische Verlaufsuntersuchung erwies sich als sehr gutes Verfahren zur in-vivo-Beurteilung der Stent-Prototypen. Somit konnten entscheidende Design-Kriterien zur Weiterentwicklung des klappentragenden Stents identifiziert werden. Durch das neu erstellte 4-Zonen-Modell konnten regionale Unterschiede der Stent-Verformung gezeigt werden. Dadurch konnten mechanisch stark beanspruchte Bereiche ermittelt werden, die in der weiteren Entwicklung berücksichtigt werden sollten. Die Daten dieser Arbeit weisen darauf hin, dass der atrioventrikuläre Winkel auf einen Bereich von 110° vergrößert und der ventrikuläre Stent-Körper verkürzt werden sollte. Außerdem könnte die Möglichkeit eines asymmetrischen Stent-Designs untersucht werden. Die Daten dieser Arbeit dienen somit als Grundlage für die Formgebung der nächsten Mitralklappenstent-Prototypen. Weitere Untersuchungen dieser Art werden nötig sein, um den klappentragenden Stent weiterzuentwickeln.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- Alkadhi H, Leschka S, Borut M & Flohr T (2009): Praxisbuch Herz-CT. Heidelberg: Springer Medizin.
- Alkadhi H, Stolzmann P, Leschka S & Scheffel H (2011): Wie funktioniert CT? Berlin; New York: Springer.
- Al-Ruzzeh S, Nakamura K, Athanasiou T, Modine T, George S, Yacoub M, Ilesley C & Amrani M (2003): Does off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery improve the outcome in high-risk patients?: a comparative study of 1398 high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 23, 50–55.
- Boudjemline Y, Agnoletti G, Bonnet D, Behr L, Borenstein N, Sidi D & Bonhoeffer P (2005): Steps toward the percutaneous replacement of atrioventricular valves an experimental study. *J Am Coll Cardiol*, 46, 360–365.
- Buck T, Plicht B & Erbel R (2006): Current recommendations on echocardiographic evaluation of the severity of mitral regurgitation: standardization and practical application using a scoring system. *Herz*, 31, 30–37.
- Buehler WJ, Gilfrich JV & Wiley RC (1963): Effect of Low-Temperature Phase Changes on the Mechanical Properties of Alloys near Composition TiNi. *Journal of Applied Physics*, 34, 1475–1477.
- Claussen CD, Miller S, Fenchel M, Kramer U & Riessen R (Eds.) (2007): Pareto-Reihe Radiologie Herz. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F & Leon MB (2002): Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 106, 3006–3008.
- Crick SJ, Sheppard MN, Ho SY, Gebstein L & Anderson RH (1998): Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure. *J Anat*, 193 (Pt 1), 105–119.
- Di Chiro G & Brooks RA (1979): The 1979 Nobel prize in physiology or medicine. *Science*, 206, 1060–1062.
- Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SAM & EACTS Audit and Guidelines Committee (2008): Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 34, 73–92.

- Enriquez-Sarano M, Akins CW & Vahanian A (2009): Mitral regurgitation. *Lancet*, 373, 1382–1394.
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow PL, Gray W, Low R, Herrmann HC, Lim S, Foster E, Glower D & EVEREST Investigators (2009): Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol*, 54, 686–694.
- Filsoufi F & Carpentier A (2007): Principles of reconstructive surgery in degenerative mitral valve disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 19, 103–110.
- Gray H, Lewis WH & Carter HV (1918): *Anatomy of the Human Body* (20th ed.). Philadelphia: Lea & Febiger.
- Habets J, Symersky P, van Herwerden LA, de Mol BAJM, Spijkerboer AM, Mali WPTM & Budde RPJ (2011): Prosthetic heart valve assessment with multidetector-row CT: imaging characteristics of 91 valves in 83 patients. *Eur Radiol*, 21, 1390–1396.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta J-P, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I & Zamorano JL (2016): 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *European Heart Journal*, 3057–3123.
- Henne-Bruns D, Dürig M & Kremer B (2007): *Chirurgie. Duale Reihe* (3rd ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Herold G (2014): *Innere Medizin 2015*. Herold Innere Medizin. Köln: Herold, Gerd.
- Hounsfield GN (1973): Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *Br J Radiol*, 46, 1016–1022.
- Huppelsberg J & Walter K (2005): *Physiologie*. Thieme Kurzlehrbuch (2nd ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde J-L, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P & Vahanian A (2003): A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 24, 1231–1243.

- Leborgne L, Renard C & Tribouilloy C (2006): Usefulness of ECG-gated multi-detector computed tomography for the diagnosis of mechanical prosthetic valve dysfunction. *Eur Heart J*, 27, 2537–2537.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S & PARTNER Trial Investigators (2010): Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 363, 1597–1607.
- Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, Tajik AJ, Schaff HV, Bailey KR & Frye RL (1996): Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med*, 335, 1417–1423.
- Lozonschi L, Bombien R, Osaki S, Hu J, Snell D, Edwards NM, Cremer J & Lutter G (2010): Transapical mitral valved stent implantation: a survival series in swine. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 140, 422-426.e1.
- Lozonschi L, Quaden R, Edwards NM, Cremer J & Lutter G (2008): Transapical mitral valved stent implantation. *Ann Thorac Surg*, 86, 745–748.
- Lüllmann-Rauch R (2006): *Histologie*. Thieme Taschenlehrbuch (2nd ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Lutter G, Quaden R, Iino K, Hagemann A, Renner J, Hümme T, Cremer J & Lozonschi L (2010): Mitral valved stent implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 38, 350–355.
- Lutter G, Quaden R, Osaki S, Hu J, Renner J, Edwards NM, Cremer J & Lozonschi L (2009): Off-pump transapical mitral valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*, 36, 124–128; discussion 128.
- Ma L, Tozzi P, Huber CH, Taub S, Gerelle G & von Segesser LK (2005): Double-crowned valved stents for off-pump mitral valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*, 28, 194–198; discussion 198-199.
- Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, Hermiller J, Gray W, Wang A, Pedersen WR, Bajwa T, Lasala J, Low R, Grayburn P, Feldman T & EVEREST II Investigators (2013): 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 62, 317–328.

- Mirabel M, lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde J-L, Butchart EG, Ravaud P & Vahanian A (2007): What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*, 28, 1358–1365.
- Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR & Lockowandt U (2012): EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*, 41, 734–744; discussion 744-745.
- Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck K-H, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R & Reichenspurner H (2013): Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung - und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologie*, 7, 76–90.
- Puskas JD, Edwards FH, Pappas PA, O'Brien S, Peterson ED, Kilgo P & Ferguson TBJ (2007): Off-pump techniques benefit men and women and narrow the disparity in mortality after coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 84, 1447–1454; discussion 1454-1456.
- Puskas JD, Kilgo PD, Lattouf OM, Thourani VH, Cooper WA, Vassiliades TA, Chen EP, Vega JD & Guyton RA (2008): Off-pump coronary bypass provides reduced mortality and morbidity and equivalent 10-year survival. *Ann Thorac Surg*, 86, 1139–1146; discussion 1146.
- Reiser M & Born C (Eds.) (2006): *Radiologie. Duale Reihe* (2nd ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Rosengart TK, Feldman T, Borger MA, Vassiliades TA, Gillinov AM, Hoercher KJ, Vahanian A, Bonow RO, O'Neill W, American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group & Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group (2008): Percutaneous and minimally invasive valve procedures: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 117, 1750–1767.
- Ryhänen J, Niemi E, Serlo W, Niemelä E, Sandvik P, Pernu H & Salo T (1997): Biocompatibility of nickel-titanium shape memory metal and its corrosion behavior in human cell cultures. *J Biomed Mater Res*, 35, 451–457.

- Schünke M, Schulte E & Schumacher U (2005): Prometheus Hals und Innere Organe. Lernatlas der Anatomie (1st ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Selle A, Figulla HR, Ferrari M, Rademacher W, Goebel B, Hamadanchi A, Franz M, Schlueter A, Lehmann T & Lauten A (2014): Impact of rapid ventricular pacing during TAVI on microvascular tissue perfusion. *Clin Res Cardiol*, 103, 902–911.
- Silbiger JJ (2012): Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. *Am Heart J*, 164, 163–176.
- Thelen M, Erbel R, Kreitner K-F & Barkhausen J (Eds.) (2007): Bildgebende Kardiagnostik. Georg Thieme Verlag.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL & Zembala M (2012): Guidelines on the management of valvular heart disease 2012. *Eur Heart J*, 33, 2451–2496.
- Walmsley R (1979): Anatomy of left ventricular outflow tract. *Br Heart J*, 41, 263–267.
- Wang FE, Buehler WJ & Pickart SJ (1965): Crystal Structure and a Unique "Martensitic" Transition of TiNi. *Journal of Applied Physics*, 36, 3232–3239.
- Zeeck A, Grond S, Papastavrou I & Zeeck SC (Eds.) (2005): Chemie für Mediziner (6., völlig überarb. Aufl.). München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ & American Society of Echocardiography (2003): Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 16, 777–802.

7. ANHANG

7.1. Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

Fachartikel / Paper:

Transapical mitral valved stent implantation: computed tomographic evaluation of different prototype designs

Pokorny S, Heinig A, Hettich H, Bähr T, Marczyński-Bühlow M, Morlock M, Sattler B, Schöttler J, Lutter G.

Journal: Euro Intervention. Verlag: Europa Digital & Publishing, Toulouse/Frankreich.
Veröffentlicht: 20. Dezember 2015; DOI: 10.4244/EIJY14M08_14.

Transapical mitral valved stent implantation: enhanced survival and decreased paravalvular leakages

Pokorny S, Huenges K, Bähr T, Hansen JH, Fischer G, Gross J, Morlock M, Cremer J, Lutter G.

Journal: International Journal of Cardiology. Verlag: Elsevier IRL Ltd., Shannon/Irland.
Veröffentlicht: 20. August 2014, Volume 175; DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.06.007.

Transapical mitral valve implantation: the Lutter valve

Lutter G, Pokorny S, Frank D, Cremer J, Lozonschi L.

Journal: Heart, Lung and Vessels. Verlag: Edizioni Medico Scientifiche, Turin/Italien.
Veröffentlicht: 2013, Vol. 5(4): 201-206; PMID: 24364013, PMCID: PMC3868181.

Abstracts:

Computed Tomographic Comparison Of Different Prototype Designs For Off-Pump Mitral Valved Stent Implantation

Pokorny S, Hettich H, Heinig A, Bähr T, Sattler B, Morlock MM, Cremer J, Lutter G.

Journal: Innovations, Volume 8, Issue 2, March/April 2013; Lippincott Williams & Wilkins Verlag.

Transapical Mitral Valved Stent Implantation: Computed Tomographic Comparison

Pokorny S, Hettich H, Bähr T, Dai HD, Marczyński-Bühlow M, Sattler B, Cremer J, Lutter G.

Journal: *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, Ausgabe S01, Volume 61, Januar 2013; Thieme Verlag.

Transapical Mitral Valved Stent Implantation: Computertomographic Studies

Pokorny S, Dai HD, Sattler B, Hettich H, Bähr T, Lutter G, Heller M.

Journal: *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, Ausgabe 12, Volume 184, Dezember 2012; Thieme Verlag.

Transcatheter Mitral Valved Stent Implantation

Lutter G, Attmann T, Pokorny S, Hettich H, Baehr T, Lozonschi L.

Journal: *Innovations*, Volume 6, Issue 3, May/June 2011; Lippincott Williams & Wilkins Verlag.

Kongressbeitrag / Poster:

Imaging And Assessment During Experimental Mitral Valved Stent Implantation

Huenges K, Pokorny S, Bähr T, Dai H, Bönke F, Lozonschi L, Cremer J, Lutter G.

Kongress: Prag 2013, ISMICS - International Society for Minimally Invasive Cardiac Surgery, 13. Annual Meeting.

Kongressvorträge / Oral presentations:

Computed Tomographic Evaluation Of Different Prototypes For Transapical Mitral Valved Stent Implantation In The Beating Heart

Pokorny S, Bähr T, Heinig A, Hettich H, Dai HD, Sattler B, Morlock MM, Cremer J, Lutter G.

Kongress: New York 2013, Mitral Conclave of the American Association for Thoracic Surgery.

Minimally Invasive Mitral Valved-Stent Implantation Using An Off-Pump Technique

Pokorny S, Huenges H, Bähr T, Bönke F, Hettich H, Cremer J, Lutter G.

Kongress: München 2013, 130. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie.

7.2. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Jochen Cremer und Herrn Prof. Dr. med. Georg Lutter für die Möglichkeit am Lehrstuhl für Experimentelle Herzchirurgie und Herzklappenersatz der Klinik für Herz- & Gefäßchirurgie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel promovieren zu dürfen sowie für das spannende Promotionsthema und die Betreuung dieser Arbeit.

Ich danke der gesamten Arbeitsgruppe des Lehrstuhls für Experimentelle Herzchirurgie und Klappenersatz für die Unterstützung und gute Zusammenarbeit. Im Besonderen möchte ich dabei Frau Dr. Anja Metzner, Frau Dr. Telse Bähr und Herrn Dr. Martin Marczynski-Bühlow für den fachlichen Austausch und die freundliche Unterstützung danken. Mein Dank geht auch an Herrn Dr. Benjamin Sattler für die Einführung in die kardiale Computertomographie.

Mein Dank gilt auch meinen Mit-Doktoranden in der Arbeitsgruppe: Alin Heinig, Katharina Huenges, Florian Bönke, Jan-Paul Gundlach und Jawid Madjidyar für die gute gemeinsame Arbeit im Team.

Mein ganz besonderer Dank gilt außerdem Frau Dr. Saskia Pokorny für die fachliche Unterstützung und lange Betreuung bei der Anfertigung dieser Dissertation, auch über ihre Zeit am UKSH hinaus.

Mein herzlichster Dank geht an meine Familie. An meine Töchter Nora und Lea für ihr Verständnis und ihre Geduld, wenn einmal wieder wenig Zeit war. Von ganzem Herzen danke ich meiner Frau Christin für ihre ganz besondere Unterstützung, Hilfe und liebevolle Motivation. Ohne sie wäre diese Arbeit wahrscheinlich niemals vollendet worden.

7.3. Curriculum Vitae

Holger Hettich
Geburtsdatum 15. Oktober 1982
Geburtsort Alpirsbach

Ärztliche Tätigkeit:

Seit 10/2013 Arzt in Weiterbildung in der imland Klinik Rendsburg,
in den Kliniken für

- Kardiologie, Pneumologie & Innere Medizin,
unter der Leitung von Herr Prof. Dr. med. N. E. El Mokhtari,
- Gastroenterologie, Onkologie & allgemeine Innere Medizin,
unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. S. Hellmig,
- Intensivmedizin,
unter der Leitung von Herrn Dr. med. N. Haake.

Akademische Laufbahn:

23.05.2013 Approbation als Arzt

10/2006 – 05/2013 Studium der Humanmedizin an der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

05/2013 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

08/2011 – 08/2012 Praktisches Jahr

08/2008 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

08/2011 – 12/2011 Tertian Chirurgie - UKSH Campus Kiel
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Kinderherzchirurgie,
Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie

12/2011 – 04/2012 Tertian Innere Medizin - Kliniken Bad Segeberg
Herzzentrum Bad Segeberg & Allgemeine Klinik Bad Segeberg

04/2012 – 08/2012 Tertian Anästhesie - Friedrich-Ebert-Krankenhaus Neumünster
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

Weiterer Werdegang & Schulabschluss:

11/2009 – 09/2011 Studentische Hilfskraft als OP-Assistenz, Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie, UKSH Campus Kiel

09/2003 – 09/2006 Rettungssanitäter, in Notfallrettung und Krankentransport des DRK-Kreisverbands Freudenstadt

11/2002 – 08/2003 Zivildienst beim DRK-Kreisverband Freudenstadt

18.06.2002 Allgemeine Hochschulreife

09/1999 – 06/2002 Technisches Gymnasium an der Heinrich-Schickhardt-Schule Freudenstadt

08/1993 – 07/1999 Realschule & Grundschule an der Sulzbergschule Alpirsbach

Kiel, 22. Februar 2019