

# **Entwicklung eines Verfahrens zum transvaskulären Aortenklappenersatz**

Habilitationsschrift

vorgelegt am 08.September 2003

dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Dr. med. Dr. disc. pol. Markus Wolfgang Ferrari

aus Kassel

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	6
Übersicht der verwendeten Einheiten .....	7
1 Einleitung .....	8
1.1 Erkrankungen der Aortenklappe mit Indikation zum Klappenersatz.....	8
1.1.1 Historische Entwicklung in der Diagnostik von Aortenklappenvitien.....	8
1.1.2 Aortenklappenstenose.....	8
1.1.3 Chronische Aortenklappeninsuffizienz .....	13
1.1.4 Akute Aortenklappeninsuffizienz .....	15
1.2 Chirurgischer Aortenklappenersatz.....	16
1.2.1 Historische Entwicklung des Aortenklappenersatzes.....	16
1.2.2 Operativer Aortenklappenersatz.....	16
1.3 Aktuelle Probleme bei der Behandlung von Patienten mit Aortenklappenvitien.....	18
1.4 Katheterinterventionen zur Behandlung von Aortenklappenvitien .....	20
1.4.1 Aortenklappenvalvuloplastie .....	20
1.4.2 Transvaskulärer Aortenklappenersatz mit Kathetern .....	21
1.4.3 Transvaskulärer Aortenklappenersatz mit Stents.....	22
1.5 Zielstellung der Arbeit .....	26
2 Methodik .....	29
2.1 Experimentelle Evaluation des transvaskulären Aortenklappenersatzes mit einem Z- Stent .....	29
2.1.1 Prüfung der Haltekräfte des Z-Stents in einer nativen Aorta.....	30
2.1.2 Messungen der strömungsdynamischen In-vitro-Eigenschaften eines Z-Stents mit eingenähter Bioprothese .....	30
2.1.3 Erste Implantation eines Z-Stents mit eingenähter Bioprothese im Tierversuch....	32
2.2 Entwicklung und In-vitro-Testung eines Nitinolstents für den transvaskulären Aortenklappenersatz .....	34

2.2.1 Mechanische Eigenschaften des Stentmaterials.....	34
2.2.2 Konstruktion eines klappentragenden Nitinolstents.....	35
2.2.3 Herstellung der Bioklappen .....	36
2.2.4 In-vitro-Testung des Aortenklappenstents aus Nitinol unter linearen Flussbedingungen .....	38
2.2.5 In-vitro-Testung des Aortenklappenstents aus Nitinol unter pulsatilem Fluss.....	41
2.2.6 Vergleichsmessungen mit Pulmonal- und Perikardklappen .....	44
2.2.7 Einfluss der Implantation eines Aortenklappenstents auf die Koronarperfusion von isolierten Schweineherzen.....	45
2.3 Einsatz des Aortenklappen-Nitinolstents in vivo.....	49
2.3.1 Entwicklung eines Implantationskatheters für den transvaskulären Aortenklappenersatz mit einem Aortenklappen-Nitinolstent.....	49
2.3.2 Beschreibung des tierexperimentellen Modells: Prämedikation, Narkose und Katheterisierung.....	53
2.3.3 Implantation des Aortenklappen-Nitinolstents am schlagenden Herzen.....	57
2.3.4 Hämodynamische Messungen nach Implantation des Aortenklappen-Nitinolstents .....	58
2.3.5 Sektion der Versuchstierherzen nach den Akutversuchen.....	60
2.4 Theoretische Betrachtungen und statistische Analysen .....	60
2.4.1 Errechnung der Druck- und Zugbelastung eines Aortenklappenprothesen tragenden Stents .....	60
2.4.2 Statistische Datenanalyse.....	62
3 Ergebnisse .....	63
3.1 Messergebnisse der Untersuchungen am Z-Stent .....	63
3.1.1 Messung der Verankerungskräfte des modifizierten Z-Stents.....	63
3.1.2 Strömungsdynamische Untersuchungen am Z-Stent mit Bioklappe.....	64
3.1.3 Ergebnisse erster Implantationsversuche des Z-Stents im Schaf.....	65
3.2 In-vitro-Untersuchungen mit dem Nitinolstent .....	67

3.2.1 Verankerungskraft des Nitinolstents in vitro .....	67
3.2.2 Ergebnisse der In-vitro-Testungen des Aortenklappenstents aus Nitinol unter linearem Fluss.....	68
3.2.3 Ergebnisse der In-vitro-Testungen des Aortenklappenstents aus Nitinol im pulsatilen Kreislaufmodell.....	69
3.2.4 In-vitro-Messungen der Koronarperfusion nach Implantation des Aortenklappenstents.....	74
3.3 Pilotversuche zur Entwicklung des Implantationskatheters .....	75
3.4 Tierexperimentelle Testungen des Aortenklappenstents aus Nitinol.....	76
3.4.1 Häodynamische Messungen bei der Implantation des Aortenklappenstents am schlagenden Herzen .....	76
3.3.2 Messergebnisse der Stresstestung unter Katecholamin-Infusion.....	80
3.3.3 Sektion der Versuchstiere .....	83
4 Diskussion .....	85
4.1 Methodenkritik.....	86
4.1.1 Methodenkritik der In-vitro-Experimente .....	86
4.1.2 Methodenkritik der tierexperimentellen Untersuchungen.....	93
4.2 Diskussion der Ergebnisse mit einem selbstexpandierenden Z-Stent.....	97
4.2.1 Versuche zur Verankerungskraft des Z-Stents .....	97
4.2.2 Strömungsdynamische Studien am Z-Stent mit eingenähter Bioklappe unter In-vitro-Bedingungen .....	97
4.2.3 Erste Tierexperimente zur Realisierbarkeit des transvaskulären Aortenklappenersatzes mit einem selbstexpandierenden Z-Stent .....	98
4.3 Diskussion der Ergebnisse der In-vitro-Untersuchungen mit dem Aortenklappenstent aus Nitinol .....	100
4.3.1 Mechanische Eigenschaften des Nitinolstents .....	100
4.3.2 Der Aortenklappenstent aus Nitinol im linearen Kreislaufmodell.....	101
4.3.3 Der Aortenklappenstent aus Nitinol im pulsatilen Kreislaufmodell .....	103



4.3.2 Koronarperfusion nach Implantation eines Aortenklappenstents in vitro am isolierten Schweineherzen .....	108
4.4 Diskussion der Implantation des Aortenklappenstents aus Nitinol in Tiermodell .....	110
4.4.1 Implantation des Aortenklappenstents am schlagenden Herzen.....	110
4.4.2 Pharmakologische Stresstestung nach Implantation eines Aortenklappenstents beim Versuchstier .....	114
4.4.3 Hämodynamische Messung zu Versuchsende, Sektion und makroskopische Beurteilung der Aortenwurzel .....	119
4.5 Vergleich des vorgestellten Verfahrens mit anderen Ansätzen des perkutanen Aortenklappenersatzes .....	123
4.6 Stellenwert des Forschungsprojektes .....	130
4.7 Weitere Entwicklungsschritte auf dem Weg zum perkutanen Ersatz der Aortenklappe am schlagenden Herzen beim Menschen .....	132
4.8 Fazit der vorgestellten Forschungsarbeiten .....	134
5 Zusammenfassung .....	135
6 Literaturverzeichnis .....	141
7 Förderprogramme und Forschungspreise.....	155
8 Danksagung .....	156
9 Lebenslauf .....	157
10 Ehrenwörtliche Erklärung .....	158

## Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria (Pl.: Aa = Arteriae)	PAo	Druck in der Aorta
ACE	Angiotensin - Converting - Enzym	PCW	pulmonal – kapillarer Verschlussdruck (sogn. pulmonary capillary wedge pressure)
AI	Aortenklappeninsuffizienz	PLV	linksventrikulärer Druck (ed = enddiastolisch)
AKE	Aortenklappenersatz	PPulm	Druck in der Arteria pulmonalis während Systole (syst), Diastole (diast) und als Mitteldruck (mittel)
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche	PTCA	perkutane transluminale Koronar – Angioplastie
AoVmax	maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe bzw. Aortenbioprothese gemessen mit dem CW-Doppler im Rahmen der TEE	PVC	Polyvinylchlorid (Kunststoffmaterial für Schläuche und Katheter)
Aqmax	Maximale Aortenklappenfläche	PW-Doppler	Pulsed - Wave - Doppler (bei der Echokardiographie)
AS	Aortenklappenstenose	SEP	systolische Ejektionsperiodenzeit
CW-Doppler	Continuous – Wave - Doppler (bei der Echokardiographie)	SV	Schlagvolumen
dPmax	Maximale Blutdruckdifferenz	TEE	transösophageale Echokardiographie
ed	enddiastolisch	ZVD	zentral venöser Druck
Fmax	Maximale Kraft		
gFmax	maximale Gewichtskraft		
HF	Herzfrequenz		
HLM	Herzlungenmaschine		
HZV	Herzzeitvolumen		
i. c.	intrakoronar		
i. m.	intramuskulär		
i. v.	intravenös		
KÖF	Klappenöffnungsfläche		
MKE	Mitralklappenersatz		

## Übersicht der verwendeten Einheiten

cm	Zentimeter
cm <sup>2</sup>	Quadratzentimeter
dyn	Dyn (= 10 <sup>-5</sup> N)
F	French (= 1/3 mm)
g	Gramm
h	Stunde
Inch	Inch (= 2,54 cm)
kg	Kilogramm, ( /kg: pro Kilogramm Körpergewicht)
kP	Kilopascal
l	Liter
l/min.	Liter pro Minute
m	Meter
min.	Minute, ( /min. pro Minute)
mm	Millimeter
mm <sup>2</sup>	Quadratmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimolar
ml	Milliliter, (ml/min.: Milliliter pro Minute)
mol	Molar
N	Newton
P	Pascal
s	Sekunde
µg/kg/min.	Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute

# 1 Einleitung

## 1.1 Erkrankungen der Aortenklappe mit Indikation zum Klappenersatz

### 1.1.1 Historische Entwicklung in der Diagnostik von Aortenklappenvitien

Bis zur Entwicklung der technischen Voraussetzung für einen operativen Aortenklappenersatz (AKE) in den 60er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts bedeutete die Diagnose einer Aortenklappenstenose für den Patienten, dass er nur noch wenige Jahre zu leben und dabei eine deutliche Reduktion seiner Lebensqualität zu erwarten hatte. Bei diesen Patienten war in den letzten Lebensjahren entsprechend vermehrt mit Angina pectoris, rezidivierenden Synkopen und kongestiver Herzinsuffizienz zu rechnen. Nach Einführung des AKE bestand für diese Menschen jedoch nach erfolgreicher Operation die Hoffnung auf eine beinahe normale Lebenserwartung (Lindblom, D, Lindblom, U, et al. 1990). Voraussetzung für die Therapie der Aortenklappenvitien war die suffiziente Diagnostik, welche sich parallel in den fünfziger und sechziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts etablierte und durch die technischen Weiterentwicklungen heute eine hohe Genauigkeit in der Quantifizierung von Aortenklappenvitien erreicht hat.

Nach einer kurzen Übersicht über die Pathophysiologie der Aortenklappenvitien werden in Kapitel 1.2 zunächst die verfügbaren chirurgischen Verfahren des Klappenersatzes umrissen, bevor diejenigen Patienten, bei denen diese Verfahren mit relevanten Problemen behaftet sind, in Kapitel 1.3 definiert werden, was zur eigentlichen Fragestellung der in dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungen hinführen soll.

### 1.1.2 Aortenklappenstenose

Bei der klinischen Untersuchung von Patienten mit Stenosierungen der Aortenklappe fällt neben den Zeichen der Linksherzhypertrophie im Elektrokardiogramm und auf dem Röntgenbild des Thorax ein spindelförmiges Systolikum über dem zweiten Interkostalraum rechts parasternal auf, welches in die Carotiden fortgeleitet wird. Für die Diagnostik und klinische Beurteilung von Patienten mit Aortenklappenstenosen stand bis in die fünfziger Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts hinein neben der klinischen Untersuchung, der Elektrokardiographie, der Röntgendiagnostik sowie der Phonokardiographie mit

Aufzeichnung der Karotispulskurve und des Apexkardiogramms kein Verfahren zur Verfügung, was eine quantitative Beurteilung des Druckgradienten mit einer ausreichenden Validität erlaubt hätte. Hierzu war eine invasive hämodynamische Messung des Druckgradienten notwendig, um den Druckgradienten zwischen linkem Ventrikel und Aorta sicher quantifizieren zu können.

Als Untersuchungsverfahren wurden die transbronchiale Atriotomie (Facquet, L, Lemoine, J, et al. 1952), die transthorakale direkte linksventrikuläre Punktion (Bjork, V, Malmstrom, G, et al. 1953) und auch der transeptale Zugang über das interatriale Septum (Cope, C 1959) klinisch eingesetzt. All diese Methoden waren relativ komplikationsreich und hinsichtlich ihrer klinischen Aussagekraft oft limitiert, weshalb 1960 die retrograde linksventrikuläre Katheterisierung eingeführt wurde. In Kombination mit der ersten bildgebenden Diagnostik, der linksventrikulären Angiographie, war es nun möglich, den Schweregrad und die Aortenklappenöffnungsfläche ausreichend exakt zu diagnostizieren (Dodge, H, Sandler, H, et al. 1960). Anfang der achtziger Jahre wurden die diagnostischen Optionen bei Patienten mit Aortenklappenstenose durch die computergestützte Echokardiographie- und Dopplertechnologie wesentlich erweitert (Hatle, L 1981). Seit zwanzig Jahren ist es in der Kardiologie nun möglich, mittels nicht-invasiver Methoden sowohl den transvalvulären Druckgradienten (Hegrenaes, L et Hatle, L 1985) als auch die Aortenklappenöffnungsfläche (Skjaerpe, T, Hegrenaes, L, et al. 1985) mit Hilfe der modifizierten Bernoulli-Formel oder der Kontinuitätsgleichung mit ausreichender Exaktheit zu messen. Diese nicht-invasive Funktionsdiagnostik der Aortenklappenstenose ermöglicht den Kardiologen seither, nicht nur den Schweregrad zu quantifizieren, sondern auch mit der nicht-invasiven Echokardiographie den optimalen Zeitpunkt für einen Aortenklappenersatz festzulegen.

Als Ursachen der Aortenklappenstenose können vier Gruppen nach Campbell unterschieden werden, deren Prävalenz eine typische altersabhängige Verteilung zeigt (Campbell, M 1968). Während in der ersten Gruppe bis zur Mitte der vierten Lebensdekade die Fälle mit angeborener Aortenklappenstenose deutlich überwiegen, kommt im Alter zwischen 40 und 50 Jahren die im Rahmen eines rheumatischen Fiebers erworbene Aortenklappenstenose am häufigsten vor, wobei sich in den Industrieländern bezüglich dieses Krankheitsbildes im Gegensatz zur Dritten Welt eine deutliche Abnahme in den letzten drei Jahrzehnten zeigte (Passik, CS, Ackermann, DM, et al. 1987). Ab dem fünfzigsten Lebensjahr werden überwiegend Patienten mit angeborener bikuspidaler Aortenklappe und zunehmender Kalzifizierung klinisch manifest. Im höheren Lebensalter nimmt dann die Zahl von Patienten mit kalzifizierten trikuspiden Aortenklappen stetig zu. In der Studie von Campbell betrug der

Anteil kalzifizierter, stenosierter Aortenklappen bei über 75jährigen rund zwanzig Prozent (Campbell, M 1968).

Während jüngere Patienten mit relevanter Aortenklappenstenose mit einer extremen linksventrikulären Hypertrophie reagieren und bei fehlender klinischer Symptomatik durch einen plötzlichen Herztod gefährdet sind, steht bei älteren Patienten neben dem Arrhythmierisiko eine klinisch progrediente Herzinsuffizienz im Vordergrund (Donner, R, Carabello, B, et al. 1983, Keane, J, Driscoll, D, et al. 1993). Insgesamt haben jedoch Patienten mit klinisch asymptomatischer Aortenklappenstenose eine relativ gute Prognose mit einer Mortalität von 2 Prozent pro Jahr (Pellikka, PA, Nishimura, RA, et al. 1990). Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose dagegen zeigen entsprechend den Studien von Ross und Braunwald einen prognostisch ungünstigen Verlauf (Abb. 1) mit einem maximalen Überleben von fünf Jahren bei erstmaligem Auftreten von Angina pectoris, von knapp drei Jahren nach einer ersten Synkope und von weniger als zwei Jahren bei Anzeichen der Linksherzinsuffizienz (Ross, J et Braunwald, E 1968).

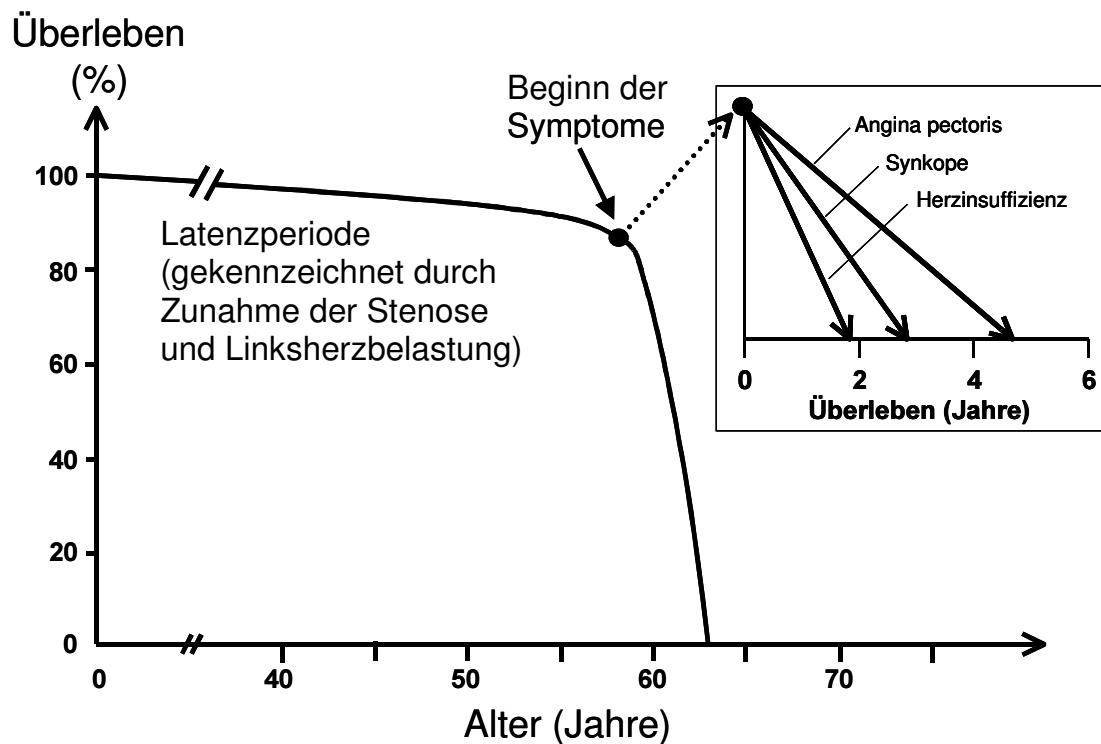


Abbildung 1: Spontanverlauf von Patienten mit Aortenklappenstenose.

Nach einer langen symptomfreien Latenzperiode ist die Prognose beim Auftreten erster Symptome (Angina pectoris, Synkope oder Herzinsuffizienz) ohne operativen Aortenklappenersatz auf wenige Monate bis Jahre limitiert (mod. nach Ross, J et Braunwald, E 1968).

Für diesen ungünstigen Verlauf bei der Aortenklappenstenose ist in erster Linie die überproportionale Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs mit steigendem linksventrikulären Druck und linksventrikulärer Wanddicke verantwortlich (Grossman, W, Jones, D, et al. 1975). Marcus et al. konnten zeigen, dass bei Patienten mit klinisch manifester Aortenklappenstenose die Koronarreserve im Vergleich zu einem altersentsprechenden Normalkollektiv von 4,5 auf unter 2 reduziert war (Marcus, M, Doty, D, et al. 1982). Diese eingeschränkte Flussreserve erklärt die klinische Symptomatik von Angina pectoris bei Belastung, welche bei Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose das führende Symptom darstellt (Julius, B, Spillmann, M, et al. 1997).

Der Pathomechanismus hinsichtlich der Entstehung von Synkopen bei Patienten mit Aortenklappenstenose ist als multifaktoriell anzusehen. Neben einer zerebralen Minderperfusion, welche als Folge von Volumenumverteilung bei limitierten Herzzeitvolumen erklärt werden kann, wird der extreme intraventrikuläre Druckanstieg unter Belastung als vasodepressorischer Trigger angesehen, welcher ebenfalls eine Synkope auslösen kann (Lombard, J et Selzer, A 1987, Richards, A, Nicholls, M, et al. 1984, Schwartz, L, Goldfischer, J, et al. 1969). Darüber hinaus können supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien zu Hypotension und konsekutiver Synkope führen. Bei kalzifizierten Aortenklappen werden zerebrale Mikroembolien als weiterer Pathomechanismus diskutiert.

Das dritte Hauptsymptom - die progrediente Linksherzinsuffizienz - manifestiert sich in der Regel mit belastungsabhängiger Dyspnoe, was mit einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung verbunden ist (Koide, M, Nagatsu, M, et al. 1997). Störungen der Calciumsensitivität, des subendokardialen Blutflusses und zytoskelettale Veränderungen im Myokard werden für die progrediente Linksherzinsuffizienz bei der Aortenklappenstenose verantwortlich gemacht (Herzig, JW, Ruegg, JC, et al. 1991, Nakano, K, Corin, WJ, et al. 1989, Tsutsui, H, Ishihara, K, et al. 1993).

Bei der invasiven Diagnostik der Aortenklappenstenose basieren die Berechnungen der Klappenöffnungsfläche auf der Gorlinformel, welche aus dem Quotienten des Schlagvolumens, welches sich aus Herzzeitvolumen dividiert durch die Herzfrequenz ergibt, bezogen auf die Wurzel des mittleren transvalvulären Druckgradienten multipliziert mit einem Korrekturfaktor beinhaltet (Gorlin, R et Gorlin, SG 1951). Sie wird auch nach über fünfzig Jahren als Standardformel bei der invasiven Quantifizierung der Klappenöffnungsfläche angewandt.

$$KÖF [cm^2] = \frac{\frac{HZV [ml / min.] / HF [1 / min.]}{SEP [s]}}{44,3 \times \sqrt{\Delta p_m [mmHg]}} = \frac{\frac{SV [ml]}{SEP [s]}}{44,3 \times \sqrt{\Delta p_m [mmHg]}}$$

*Gorlinformel zur Berechnung der Klappenöffnungsfläche (KÖF)*, die sich aus dem Quotienten von Schlagvolumen (SV) und systolischer Ejektionsperiodenzeit (SEP) dividiert durch die Quadratwurzel des mittleren Druckgradienten, die mit einem Korrekturfaktor multipliziert werden muss, errechnen lässt (mod. n. Gorlin, R et Gorlin, SG 1951). Das SV errechnet sich aus dem Quotienten von Herzzeitvolumen (HZV) und der Herzfrequenz (HF). Die jeweiligen Einheiten sind in Klammern [] aufgeführt.

Neben der invasiven Diagnostik mittels Rechts-Linksherz-Katheterisierung steht die Echokardiographie als wichtigste klinische Methode zur Beurteilung von Patienten mit Aortenklappenstenose zur Verfügung. Die modifizierte Bernoulliformel wird dabei in der quantitativen Verlaufsbeurteilung von Aortenklappenstenosen eingesetzt, indem mittels Echokardiographie die Spitzenflussgeschwindigkeit (AoVmax) mit dem Continuous Wave (CW) – Doppler ermittelt wird. Die in der Klappe gemessene AoVmax zum Quadrat multipliziert mit 4 ergibt den Spitzendruckgradienten unter Annahme eines mittleren Herzzeitvolumens von etwa fünf Litern pro Minute (Currie, PJ, Seward, JB, et al. 1985). Neuere Echokardiographiegeräte mit multiplanen transösophagealen Sonden ermöglichen darüber hinaus die exakte planimetrische Quantifizierung der Aortenklappenöffnungsfläche. Entsprechend den Untersuchungen von Ross und Braunwald ist jede symptomatische Aortenklappenstenose behandlungsbedürftig, da sie, wie oben erwähnt, mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist. Bei Patienten mit asymptomatischen Aortenklappenstenosen werden entsprechend dem Schweregrad regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen. Die mittlere Zunahme des transvalvulären Druckgradienten wird bei diesen Patienten mit 7 bis 10 mmHg pro Jahr angegeben (Brener, SJ, Duffy, CI, et al. 1995). Hinsichtlich der Frequenz von kardiologischen Kontrolluntersuchungen bei Patienten mit asymptomatischer Aortenklappenstenose sollte berücksichtigt werden, dass diese Patienten bei einem mittleren Druckgradienten von über 50 mmHg bzw. einer Klappenöffnungsfläche unter 0,7 Quadratzentimetern in der Regel symptomatisch werden und in Einzelfällen Anstiege des transvalvulären Druckgradienten von bis zu 25 mmHg in einem Jahr möglich sein können (Otto, CM, Pearlman, AS, et al. 1989). Bei Patienten, welche auf Grund einer koronaren Herzkrankheit einem kardiochirurgischen Eingriff zugeführt werden, sollte man generell mit der Indikationsstellung zum Aortenklappenersatz großzügig sein, da die Operationsmortalität des Zweiteingriffs zu einem späteren Zeitpunkt mit bis zu 20 % zu beziffern ist (Odell, JA, Mullany, CI, et al. 1996).



### 1.1.3 Chronische Aortenklappeninsuffizienz

Die Aortenklappeninsuffizienz resultiert aus einer fehlenden Coaptation der Taschen der Aortenklappe bei der Schließung. Dabei werden hinsichtlich der Ätiologie fünf Formen der Aortenklappeninsuffizienz unterschieden (Frankl, WS et Brest, AN 1986): Bei der kongenital bicuspiden Aortenklappe kommt es infolge der ungleichmäßigen Coadaptation neben der funktionellen Stenosierung zu einer Regurgitation, die in der Regel durch ein ventrikelnwärts gerichtetes Kollabieren der anterioren Tasche bedingt ist. Die infektiöse Endokarditis führt sowohl in der Akutphase als auch während des Heilungsverlaufes durch Destruktion des Klappenmaterials zu Insuffizienzen durch perforierte Taschen und durch unzureichende Coadaptation der Schließungsränder aufgrund von Vegetationen.

Die aneurysmatische Veränderung der Aorta ascendens hat eine Erweiterung der Aortenwurzel zur Folge, wodurch es zu einem Auseinanderweichen der Taschen und damit zu einer insuffizienten Schließung kommt. Bei der degenerativen Aortenklappensklerose ist die Schließbewegung und Coadaptation durch fibrösen Umbau und Kalzifizierung der Taschen bedingt. Hier kommt als zusätzlicher Pathomechanismus oft auch eine Verziehung des Klappenringes durch die im höheren Alter regelmäßig vergesellschaftete Mitralklappensklerose hinzu. Ein ähnlicher Pathomechanismus ist bei der rheumatischen Aortenklappenerkrankung zu beobachten, bei der insbesondere eine Verklebung der Kommissuren sowohl die Öffnung als auch die Schließung der Klappe behindern.

Pathophysiologisch steht bei der Aortenklappeninsuffizienz eine Volumenüberladung des linken Ventrikels mit pathologisch erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Drücken im Vordergrund (Wisnibaugh, T, Spann, JF, et al. 1984). Im Gegensatz zur konzentrischen Linksherzhypertrophie bei der Aortenklappenstenose kann bei der Aortenklappeninsuffizienz vor allem eine progrediente Größenzunahme des volumenhypertrophierten Ventrikels beobachtet werden. Der klinische Verlauf von Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz ist in der Regel über viele Jahre asymptomatisch, die Patienten sind unter Alltagsbelastungen in einem kompensierten Zustand. Erst bei progredienter Linksherzdekompensation wird die Aortenklappeninsuffizienz mit Belastungsdyspnoe, Orthopnoe und peripheren Ödemen apparent. Angina pectoris kommt bei diesen Patienten im Gegensatz zur Aortenklappenstenose relativ selten vor (Timmermans, P, Willems, JL, et al. 1988). Bei der körperlichen Untersuchung fallen Zeichen der Linksherzvergrößerung und der Linksherzinsuffizienz auf. Neben dem typischen diastolischen Decrescendogeräusch findet sich oft ein leiseres mesosystolisches Geräusch, welches durch den erhöhten antegraden Fluss auch bei nicht relevant stenosierter Klappe auftritt. Bei schwerer Aortenklappeninsuffizienz

kommt es durch die Regurgitation zu einer Behinderung der Mitralklappenöffnung, dann ist über der Herzspitze das sogenannte Austin-Flint-Geräusch zu hören.

Unter anderem sind bei der Aortenklappeninsuffizienz die folgenden klinischen Zeichen in unterschiedlicher Prävalenz zu finden: Das Quincke-Puls-Phänomen zeigt eine systolische, rötliche Füllung und ein diastolisches Abbleichen des leicht komprimierten Nagelbettes an, beim deMousset-Zeichen kann man ein pulssynchrones Wippen des Kopfes beobachten. Ebenso ein Indikator der hohen Blutdruckamplitude ist das Hill-Zeichen, bei dem im Bein ein Blutdruck registriert wird, der um 30mmHg und mehr über den an den Armen gemessenen Werten liegt.

Wie bei der Aortenklappenstenose finden sich auch bei der Aortenklappeninsuffizienz im EKG oft Zeichen der Linksherzhypertrophie, die sich entsprechend in den Thoraxröntgenuntersuchungen widerspiegeln können. Die eigentliche Quantifizierung des Schweregrades stellt der Kardiologe auch hier mit Hilfe der Echokardiographie, die insbesondere durch die Farbdopplertechnik eine eindrucksvolle semiquantitative Beurteilung ermöglicht (Perry, GJ, Helmcke, F, et al. 1987). Eine Quantifizierung mittels Dopplerechokardiographie kann ferner durch die Pressure-half-time-Methode erzielt werden, bei der die Schwere der Regurgitation mit dem Geschwindigkeitsabfall des Regurgitationsjets korreliert wird (Teague, SM, Heinsimer, JA, et al. 1986). Die invasive Diagnostik mit Aortographie ist bei Patienten mit chronischer Aortenklappeninsuffizienz nur im Rahmen einer Operationsvorbereitung indiziert, wenn präoperativ eine weiterführende Diagnostik hinsichtlich koronarer Herzerkrankung durchgeführt werden soll.

Da Patienten mit chronischer Aortenklappeninsuffizienz über viele Jahre asymptomatisch sind, sollten regelmäßige echokardiographische Verlaufskontrollen zur Bestimmung des optimalen Operationszeitpunktes erfolgen. Hier haben sich als Grenzwerte eine Verkürzungsfraction unter 27% oder eine linksventrikuläre Ejektionsfraction unter 55 % als Grenzpunkte zum operativen Ersatz etabliert. Die progrediente Dekompensation und damit die Indikation zum Klappenersatz wird ab einem linksventrikulären endsystolischen Durchmesser von 55 Millimetern gestellt, da hierdurch der postoperative Verlauf beeinflusst wird (Carabello, BA, Usher, BW, et al. 1987).

Im Gegensatz zur Aortenklappenstenose kann bei Patienten mit chronischer Aortenklappeninsuffizienz bei ersten Zeichen der Dekompensation eine medikamentöse Therapie eine Besserung herbeiführen, wodurch der Operationszeitpunkt verschoben werden kann. Die medikamentösen Therapieprinzipien bei der Aortenklappeninsuffizienz umfassen Vasodilatoren wie Calciumantagonisten, ACE-Inhibitoren oder auch Hydralacin und

Digitalisglykoside (Greenberg, BH, DeMots, H, et al. 1980, Scognamiglio, R, Rahimtoola, SB, et al. 1994).

#### **1.1.4 Akute Aortenklappeninsuffizienz**

Die akute Aortenklappeninsuffizienz stellt in der Regel einen kardiochirurgischen und kardiologischen Notfall dar. In der Literatur werden die Mortalitätsraten auf bis zu 75% beziffert, wobei neben der rechtzeitigen Diagnosestellung das adäquate intensivmedizinische und kardiochirurgische Management entscheidend ist (Cohn, LH et Birjiniuk, V 1991). Die häufigsten Ursachen der akuten Aortenklappeninsuffizienz sind zum einen die infektiöse Endokarditis und zum anderen die akute Dissektion der Aorta ascendens (Typ A Dissektion nach DeBakey). Bei der infektiösen Endokarditis sind insbesondere aggressive Bakterien wie *Staphylococcus aureus* oder Enterokokken als Ursache zu benennen, wobei auch der Allgemeinzustand des Patienten für die Prognose mitbestimmend ist (Neumayer, U, Schmidt, HK, et al. 1999). Während bei der chronischen Aortenklappeninsuffizienz der linke Ventrikel die Möglichkeit hat, sich an den pathophysiologischen Gegebenheiten mit zunehmender Volumenbelastung entsprechend anzupassen, können die Mechanismen der linksventrikulären Hypertrophie und kompensatorischen linksventrikulären Dilatation bei der akuten Aortenklappeninsuffizienz die hämodynamische Situation des Patienten nicht kompensieren. Somit stehen bei den klinischen Zeichen der Auskultationsbefund und die radiologisch dokumentierte Linksherzdekompensation im Vordergrund, während die Linksherzhypertrophie bzw. -dilatation nicht typisch für das akute Krankheitsbild ist. Die Diagnose der akuten Aortenklappeninsuffizienz wird entsprechend echokardiographisch gestellt (Sareli, P, Klein, HO, et al. 1986). Andere klinische Zeichen, wie sie bei der chronischen Aorteninsuffizienz z. B. mit dem Quincke - Kapillarpuls auftreten können, sind bei der akuten Klappeninsuffizienz nicht feststellbar. Ziel der Behandlung von Patienten mit akuter Aortenklappeninsuffizienz ist somit neben der Diagnosesicherung mittels sequentieller Entnahme von Blutkulturen die hämodynamische Stabilisierung, welche den Patienten in einen operationsfähigen Zustand versetzen sollte. Bei positivem Keimnachweis und gezielter antibiotischer Therapie kann das Risiko der Reinfektion auf unter zehn Prozent nach operativem Klappenersatz gesenkt werden (al Jubair, K, al Fagih, MR, et al. 1992), was jedoch nicht über die insgesamt schlechte Prognose dieses Hochrisikopatienten-Kollektivs hinwegtäuschen sollte.

## **1.2 Chirurgischer Aortenklappenersatz**

### **1.2.1 Historische Entwicklung des Aortenklappenersatzes**

Da die konservative Behandlung von Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose mit einer schlechten Prognose assoziiert ist, hat sich der operative Aortenklappenersatz in den letzten 20 Jahren als primäre Therapieform dieser Patientengruppe etabliert (Schwarz, F, Baumann, P, et al. 1982). Die medikamentöse Behandlung umfasst lediglich Diuretika und zur Rhythmuskontrolle Digitalisglykoside, welche zwar eine qualitative Verbesserung jedoch keine relevante Senkung der hohen Mortalitätsraten bewirken können (Braunwald, E Braunwald, E 1997).

Für Patienten mit symptomatischer Aortenklappeninsuffizienz dagegen stellt die medikamentöse Behandlung eine Option dar, durch Senkung der Nachlast die linksventrikuläre Dilatation zu mindern und so eine Operation insbesondere bei älteren Menschen aufzuschieben (Pretre, R et Turina, MI 2000). Eine Prognoseverbesserung bei chronischer Aortenklappeninsuffizienz konnte für Kalziumantagonisten wie auch für ACE - Inhibitoren gezeigt werden (Lin, M, Chiang, HT, et al. 1994) (Scognamiglio, R, Rahimtoola, SH, et al. 1994).

### **1.2.2 Operativer Aortenklappenersatz**

Der operative Aortenklappenersatz stellt das einzig klinisch etablierte Verfahren zur Behandlung von Patienten mit relevanten Aortenklappenvitien dar. Die erste erfolgreiche Operation an der Aortenklappe beim Menschen wurde von Bayley als geschlossene Kommissurotomie durchgeführt (Bayley, CP, Glover, RP, et al. 1950). Die Technik des operativen Aortenklappenersatzes (AKE) hat sich in den letzten fünfzig Jahren entwickelt und wurde 1952 erstmalig von Hufnagel beschrieben, nachdem er bei einem Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz eine Kugelprothese in die thorakale Aorta descendens implantiert hatte (Hufnagel, CA et Harvey, WP 1953). Nach der Einführung des kardiopulmonalen Bypasses durch Gibbon 1953 war es seither möglich, die Aortenklappe unter Freilegung direkt operativ anzugehen (Gibbon, JH, Jr. 1954). Die moderne Ära der eigentlichen Aortenklappenchirurgie begann 1960, als Harken und Mitarbeiter erstmalig von einer erfolgreichen Aortenklappenimplantation in subkoronarer Position berichteten (Harken, DE, Soroff, HS, et al. 1960). Nachdem Murray bereits 1956 in die Aorta descendens eine Homograft-Klappe implantiert hatte, war es 1962 Ross und Mitarbeiter, welche als erste einen

orthotopen Homografterersatz in Aortenklappenposition durchführten (Ross, DN 1962). In den Folgejahren entwickelte er die Technik zum Ersatz der Aortenklappe durch die Pulmonalklappe, welche wiederum durch einen Homograft ersetzt wurde (Ross, DN 1967). Seitdem wurden verschiedene Typen mechanischer Klappen konstruiert und erfolgreich in Menschen implantiert:

Carpentier und Mitarbeiter beschrieben die Verwendung einer in Glutaraldehyd fixierten Schweineklappe (Carpentier, A, Lemaigre, G, et al. 1969), Ionescu entwarf eine biologische Klappe aus bovinem Perikard (Ionescu, MI, Pakrashi, BC, et al. 1972). Diese findet auch heute beispielsweise als Carpentier-Edwards-Perikardklappe weltweit Verwendung. Gegenwärtig stehen in der Herzchirurgie verschiedene mechanische Klappentypen wie z. B. St. Jude-, Medtronic-Hall- oder CarboMedics- Prothesen zur Verfügung. Ihr Vorteil liegt in der fast unbegrenzten Haltbarkeit der mechanischen Prothesen, als Nachteil ist jedoch die Notwendigkeit zur Dauerantikoagulation mit Cumarinen zu nennen. Hier liegt der Hauptnutzen der biologischen Klappen, welche bei älteren Menschen (ab 68 Jahren) bevorzugt verwendet werden. Sie bedürfen zwar nicht immer einer dauerhaften Antikoagulation, besitzen jedoch nur eine begrenzte Haltbarkeit, die je nach Alter und Komorbidität mit einer ausreichenden Klappenbeweglichkeit und -dichtigkeit in 80% der Patienten nach 12 Jahren zu beziffern ist (Jamieson, WR, Burr, LH, et al. 1989).

Die heutigen biologischen Klappen enthalten entweder fixiertes Perikardgewebe, porkine oder bovine Klappen, welche ohne Stützring (sog. Stentless - Bioprothesen) oder aber auch mit entsprechendem Stützgerüst (Stent) bzw. als kryokonservierte Homografts zum kompletten Ersatz der Klappe samt Aorta ascendens Verwendung finden. Während die operative Mortalität bei Niedrig - Risikopatienten in der Literatur zwischen 2% und 5% angegeben wird, steigt das Risiko des operativen AKE entsprechend den Komorbiditäten rasch an (Akins, CW 1995). In Deutschland wurde im Jahre 2001 bei 9851 Patienten ein isolierter Aortenklappenersatz mit einer operativen Mortalität von 358 Fällen (=3,6%) durchgeführt (Kalmar, P et Irrgang, E 2002). Im Gegensatz zu diesen relativ günstigen Ergebnissen stehen jedoch perioperative Mortalitätsraten innerhalb von 30 Tagen von über 20% bei älteren Menschen und Patienten mit einer auf unter 35% reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (Carabello, BA 2002, Connolly, HM, Oh, JK, et al. 2000).

Bei den kombinierten Eingriffen mit Ersatz von zwei oder drei Klappen wurden Mortalitätszahlen von bis zu 12,7% beschrieben. Hier ist insbesondere der kombinierte Ersatz von Aorten- und Trikuspidalklappe als besonders risikoreich anzusehen (Kalmar, P et Irrgang, E 2002). Neben diesen Operations-Mortalitäten muss beim operativen AKE auch mit

postoperativen Risiken gerechnet werden: Während die Klappenfehlfunktion bei den heute verfügbaren Systemen nur noch ausgesprochen selten ist, kann es zu einer Klappenthrombosierung mit thrombembolischen Komplikationen, zu Blutungen aufgrund der Antikoagulation, zu Hämolyse, zu temporären oder auch permanenten Überleitungsblockierungen sowie zu Infektionen mit Mediastinitis oder Prothesenendokarditis kommen (Akins, C 1996, Arom, KV, Emery, RW, et al. 1996, Doty, DB 1996). Neben der oft tödlich verlaufenden Prothesenendokarditis ist die postoperative Mediastinitis mit einer Mortalität von bis zu 30% als am meisten gefürchtete Komplikation nach AKE anzusehen (Levi, N et Olsen, PS 2000). Hier stellen bei einer durchschnittlichen Inzidenz der Mediastinitis von 1% bis 2% Patienten mit einem Diabetes mellitus ein besonderes Risikokollektiv für postoperative Infektionen dar (Gummert, JF, Barten, MJ, et al. 2002).

Als weitere Risikofaktoren der perioperativen Mortalität werden u.a. das Lebensalter, kardiale Vorerkrankungen, Dialysepflichtigkeit oder Erkrankungen der Atemwege angesehen, welche mit Hilfe des sogenannten EuroSCORE (Kap. 1.3) quantitativ bzw. semiquantitativ erfasst werden können (Nashef, SA, Roques, F, et al. 1999).

### **1.3 Aktuelle Probleme bei der Behandlung von Patienten mit Aortenklappenvitien**

Patienten mit multiplen Vorerkrankungen weisen ein deutlich erhöhtes Risiko für den operativen AKE auf (vergl. Kapitel 1.2.1). Obgleich die dargestellten operativen Techniken und auch die intensiv-medizinische Betreuung dieser Hochrisiko-Patienten sich in den letzten Jahren immer weiter verbesserten, stellt der operative Klappenersatz bei über 75jährigen noch immer einen Hochrisiko-Eingriff dar (Bernard, Y, Etievent, J, et al. 1992). Aufgrund der stetigen Zunahme dieses Bevölkerungsanteils an der Gesamtbevölkerung - insbesondere in den westlichen Industrieländern - besteht somit in der Zukunft ein zunehmender Bedarf für ein alternatives Verfahren zum schonenden Aortenklappenersatz.

Das Risiko eines kardiochirurgischen Eingriffes kann mit dem sogenannten EURO-Score (Abb. 5) abgeschätzt werden (Nashef, SA, Roques, F, et al. 1999). Er basiert auf den Arbeiten von Parsonnet und Mitarbeitern, die aufgrund multivarianter Analysen kardiochirurgischer Register in Abstufungen von je 5% zwischen niedrigem Mortalitätsrisiko (0 bis 4 %) und sehr hoher Operationsmortalität (über 20 %) unterschieden (Parsonnet, V, Dean, D, et al. 1989).

**CARDIAC SURGERY:  
PREOPERATIVE RISK-ESTIMATION WORKSHEET**  
(Not intended for retrospective risk stratification)

Newark Beth Israel Medical Center  
Division of Surgical Research  
1/13/99

Patient's Name: \_\_\_\_\_  
Patient Number: \_\_\_\_\_  
Date: \_\_\_\_\_

**INSTRUCTIONS:**

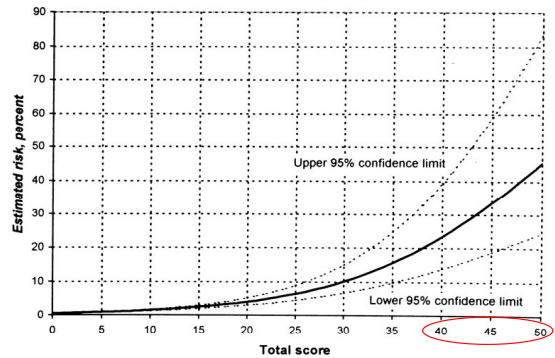
- Step 1. Fill in the blanks for existing risk factors, using the scores provided. (Note: Scores shown are in arbitrary units, and are *not*, by themselves, estimates of percent risk.)  
Step 2. Add the scores to obtain a total score. (Include common risk factors on this side of the page and less common risk factors on the other side.)  
Step 3. See reverse side to interpret the total score.

RISK FACTOR	SCORING (Approximate System 97)	VALUE
Female gender		6
Age	70-75 76-79 80+	2.5 7 11
Congestive failure		2.5
COPD, severe		6
Diabetes		3
Ejection fraction	30-49% <30%	6.5 8
Hypertension	Over 140/90, or history of hypertension, or currently taking antihypertension medication	3
Left-main disease	Left-mainstem stenosis ≥ 50%	2.5
Morbid obesity	Over 1.5 times ideal weight	1
Preoperative IABP	IABP present at time of surgery	4
Reoperation	First reoperation Second or subsequent reoperation	10 20
One valve, aortic	Procedure proposed	0
One valve, mitral	Procedure proposed	4.5
Valve + ACB	Combination valve procedure and ACB proposed	6
Special conditions	(See reverse side)	
<b>TOTAL SCORE:</b>		

A (See reverse side for risk estimation.)

**RISK VALUES FOR SPECIAL CONDITIONS**

Cardiac	Hepato-renal
Cardiogenic shock (urinary output <10 cc/hr)	Cirrhosis
Endocarditis, active	Dialysis dependency
Endocarditis, treated	Renal failure, acute or chronic
LV aneurysm resected	
One valve, tricuspid: procedure proposed	Vascular
Pacemaker dependency	Abdominal aortic aneurysm, asymptomatic
Transmural acute MI within 48 hr	Carotid disease (bilateral or 100% unilateral occlusion)
Ventricular septal defect, acute	Peripheral vascular disease, severe
Ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, aborted sudden death	
Pulmonary	Miscellaneous
Asthma	Blood products refused
Endotracheal tube, preoperative	Severe neurologic disorder (healed CVA, paraplegia, muscular dystrophy, hemiparesis)
Idiopathic thrombocytopenic purpura	PTCA or catheterization failure
Pulmonary hypertension (mean pressure >30)	Substance abuse



Use the total score to read the estimated preoperative-risk range from this plot, which shows the estimated risk of mortality together with 95% confidence limits.

B

**Abbildung 2: Mortalitätsrisiko eines kardiochirurgischen Eingriffes nach dem sog. EURO - Score (Roques, F, Nashef, SA, et al. 1999):** Bei vorangegangener Herzoperation, hohem Alter, renalen oder hepatischen Begleiterkrankungen sowie Diabetes mellitus steigt das operative Letalitätsrisiko auf über 20%.

Angesichts der demographischen Entwicklung der Bevölkerungsstrukturen mit immer älter werdenden Patienten und gleichzeitig dem Anspruch auf immer bessere Lebensqualität wird in Zukunft der Anteil sogenannter Hochrisikopatienten, welche einen Aortenklappenersatz benötigen, stetig steigen. Da entsprechend den Analysen von Nashef und Mitarbeitern (Nashef, SA, Roques, F, et al. 1999) Mortalitätsraten von über 11 % bei diesen Patienten allein aufgrund der altersbedingten Morbidität und des Lebensalters über 75 Jahren zu erwarten sind, besteht hier der dringliche Bedarf für ein minimalinvasives Alternativverfahren. Hier bietet sich ein minimalinvasiver Ersatz der Aortenklappe in Kathetertechnik an, da dieser Eingriff grundsätzlich in Lokalanästhesie ohne großes operatives Trauma oder lange intensivmedizinische Nachbetreuung möglich wäre.

Eine besondere Gruppe von Risikopatienten stellen Schwangere dar, da bei ihnen zum einen die Narkose im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffes zum anderen der Anschluss an eine Herzlungenmaschine mit Risiken für Mutter und Kind verbunden ist (Avila, WS, Rossi, EG, et al. 2002). Für junge Frauen mit Kinderwunsch wird wegen der Probleme der

Antikoagulation primär eine Versorgung mit einer Bioprothese empfohlen. Nach Abschluss der Familienplanung müssen sich diese Frauen dann jedoch oft einem zweiten Eingriff unterziehen, bei dem eine definitive Versorgung mit einer länger haltbaren Kunstklappe durchgeführt wird (Salazar, E, Zajarias, A, et al. 1984).

Die oben skizzierten Entwicklungen der Bevölkerungsstruktur in Verbindung mit dem Wunsch, medizinische Eingriffe möglichst minimalinvasiv ohne großes Trauma durchführen zu lassen, begründen den Bedarf für die Entwicklung eines Verfahrens zum perkutanen Aortenklappenersatz in Kathetertechnik. Neben dem medizinischen Bedarf für ein Verfahren zum minimalinvasiven Klappenersatz wird in Zukunft auch das Potential der Kosteneinsparung im Gesundheitswesen bei limitierten Ressourcen einen wachsenden Stellenwert einnehmen. Auch vor diesem Hintergrund bietet ein minimalinvasives Verfahren Vorteile durch kürzere Zeiten im Operationssaal, kürzere Nachbehandlung auf der Intensivstation und vor allem rasche Mobilisation und Entlassung aus dem Krankenhaus, was aufgrund des minimalen Operationstraumas möglich sein sollte. Andererseits bietet ein Verfahren, bei welchem die wichtigste Herzklappe mittels eines ein Meter langen Katheters ersetzt werden soll, erhebliche Risiken für den Patienten, wenn nicht durch umfangreiche Vorarbeiten eine technisch optimale Lösung entwickelt würde.

Die Erfahrungen aus den experimentellen Ansätzen der letzten 10 Jahre haben gezeigt, dass zur Entwicklung eines solchen Verfahrens sehr komplexe technische Lösungswege beschritten werden müssen.

## **1.4 Katheterinterventionen zur Behandlung von Aortenklappenvitien**

### **1.4.1 Aortenklappenvalvuloplastie**

Die Kommissurotomie bei Aortenklappenstenose war das erste Behandlungsverfahren für Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose, welche jedoch nur mit einem erheblichen operativen Aufwand und Risiko durchgeführt werden konnte (Bayley, CP, Redondo-Ramirez, HP, et al. 1952). Durch die Arbeiten von Inoue wurde vor zwanzig Jahren die Valvuloplastie mittels Ballon zunächst für Mitralklappenstenosen entwickelt (Inoue, K, Owaki, T, et al. 1984). Die Ballonvalvuloplastie der Mitralklappe zeigte im Langzeitverlauf klinisch vergleichbare und zum Teil bessere Ergebnisse bei einer geringeren Komplikationsrate als der chirurgische Klappenersatz (Reyes, VP, Raju, BS, et al. 1994),



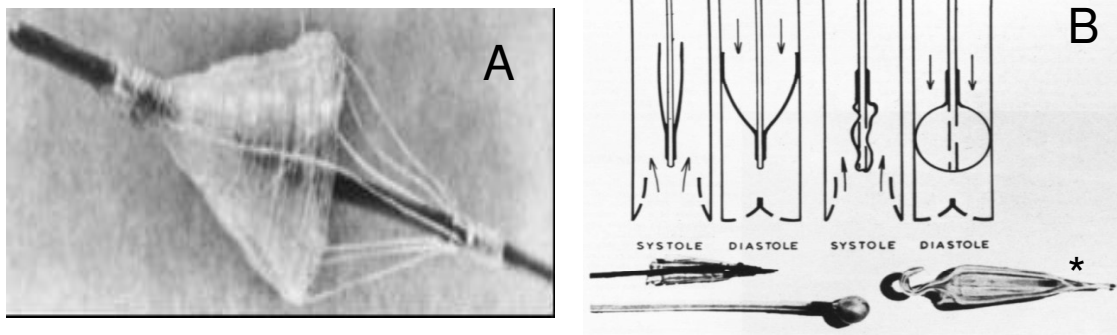
weshalb heute jeder Patient mit höhergradiger Mitralklappenstenose primär einer Ballonvalvuloplastie zugeführt werden sollte.

Für die Behandlung der Aortenklappenstenose war es Cribier, der als Pionier 1985 erstmalig eine kalzifizierte Aortenklappenstenose durch perkutane Valvuloplastie behandelte (Cribier, A, Savin, T, et al. 1986). Während die Akutergebnisse nach Ballonvalvuloplastie von Aortenklappenstenosen zunächst ebenfalls ermutigend waren, zeigte sich im Verlauf von einigen Wochen und Monaten eine prognostisch ungünstige hochgradige Restenosierung bei den meisten Patienten, weshalb diese Technik heute nur noch in Ausnahmesituationen eingesetzt wird (Feldman, T, Glagov, S, et al. 1993, Lieberman, EB, Bashore, TM, et al. 1995, NHLBI 1991). Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund einer deutlich höheren Komplikationsrate der Aortenvalvuloplastie im Vergleich zur Mitralklappenvalvuloplastie zu sehen (Isner, JM 1991). Somit nimmt die Ballonvalvuloplastie der Mitralklappe im 21. Jahrhundert eine wichtige Position in der interventionellen Kardiologie ein, wohingegen die Sprengung stenosierter Aortenklappen nur noch eine untergeordnete Rolle im Vergleich zum operativen Klappenersatz besitzt (Rahimtoola, SH 1994).

Für das in dieser Arbeit entwickelte Verfahren kann es jedoch notwendig sein, bei kalzifizierten Aortenklappenstenosen zunächst eine Valvuloplastie durchzuführen, bevor ein transvaskulärer Klappenersatz möglich ist. Für die Entwicklung eines geeigneten Stents war daher eine ausreichende radiale Expansionskraft eine unabdingbare Voraussetzung, um nach einer Valvuloplastie einen möglichen Ansatz zur Prävention der sich andernfalls rasch ausbildenden Restenosierung im Bereich des Klappenringes zu haben.

#### **1.4.2 Transvaskulärer Aortenklappenersatz mit Kathetern**

Seit 35 Jahren werden experimentelle Ansätze zum temporären Aortenklappenersatz mittels Kathetersystemen verfolgt. Insbesondere Patienten mit einer akuten Aortenklappeninsuffizienz und den damit verbundenen hämodynamischen Komplikationen waren aufgrund der ungünstigen Prognose die erste Zielgruppe der Forschungsaktivitäten von Davies und Mitarbeitern. Sie entwickelten ein katheterfixiertes System, welches aus feinen Seidenfäden fallschirmartig um das Ende eines arteriellen Katheters geflochten wurde (s. Abb. 3).



**Abbildung 3: Systeme zum temporären transvaskulären Klappenersatz mittels Katheter.**

A) Katheterklappe aus Seidenfäden nach Davies (Davies, H 1965);

B) Katheterklappe nach Moulopoulos (Moulopoulos, SD, Anthopoulos, L, et al. 1971): in der oberen Abbildung ist die Klappenfunktion dargestellt, unten die Herstellungsschritte für den Schirm, welcher auf einem Glaskonus (\*) modelliert wurde.

In tierexperimentellen Testungen konnte dieses System die Regurgitation bei Aortenklappeninsuffizienz messbar reduzieren (Davies, H 1965). Obgleich dieses Verfahren beim Menschen nicht erfolgreich eingesetzt wurde, verfolgten andere Forschungsgruppen eine ähnliche Zielrichtung bei der Entwicklung von an Kathetersysteme montierten Ventilen zum temporären Aortenklappenersatz (Moulopoulos, SD, Anthopoulos, L, et al. 1971). Diese Systeme zeigten zwar einen temporären Effekt bei der Reduktion der Aortenklappeninsuffizienz, waren jedoch aufgrund der Thrombogenität und der Behinderung der Koronarperfusion für den Einsatz bei hämodynamisch instabilen Patienten nicht geeignet (Matsubara, T, Yamazoe, M, et al. 1992, Phillips, SJ, Ciborski, M, et al. 1976). Probleme bei der Stabilisierung der Katheterklappe im Lumen des Ausflustraktes und die entsprechend unsichere Lage auch für die Koronarostien verhinderten die Etablierung dieses Verfahrens in der Klinik.

### **1.4.3 Transvaskulärer Aortenklappenersatz mit Stents**

Aufgrund der Probleme von kathetermontierten Klappen bei der Stabilisierung und Fixierung rückte vor etwa 10 Jahren ein anderes Therapieprinzip zum transvaskulären Klappenersatz in den Vordergrund. Feine Drahtgeflechte aus Metall, sogenannte Stents, hatten sich bei der Behandlung von Gefäßstenosen in der interventionellen Kardiologie und Radiologie etabliert und stellten somit ein interessantes Verfahren zur Verankerung von Klappenprothesen im Kreislauf dar (Nienaber, CA, Fattori, R, et al. 1999). Als erste Arbeitsgruppe entwickelten Andersen und Mitarbeiter einen ballon- expandierbaren Stent mit darin eingenähter

Bioprothese, den sie im Tierexperiment erfolgreich in die Aorta descendens implantierten (Andersen, HR, Knudsen, LL, et al. 1992). Obgleich dieses Verfahren auch zum orthotopen Aortenklappenersatz gedacht war, konnten die Wissenschaftler mit ihrem 32 F- dicken Implantationssystem den Aortenbogen nicht überwinden. Die Tierexperimente zeigten jedoch bei Messungen an Glutaraldehyd fixierten Schweineherzklappen in der abdominellen Aorta günstige hämodynamische Eigenschaften (Knudsen, LL, Andersen, HR, et al. 1993).

Ein anderes interessantes Verfahren des perkutanen Klappenersatzes stellten Anfang der neunziger Jahre Pavcnik und Mitarbeiter vor. Sie hatten in vitro ein Verfahren entwickelt, bei dem mit einem selbstexpandierenden Stent ein Kugelkäfig in die Aorta eingebracht wurde, in dem hinterher eine Ventilkugel polymerisierte (Pavcnik, D, Wright, KC, et al. 1992). Die Weiterentwicklung dieses Stents stellte Sochman 2000 vor. Der Kugelkäfig des selbstexpandierenden Stents war jetzt durch eine Kippscheibenprothese aus zusammenfaltbarem Kunststoff ersetzt worden (Sochman, J, Peregrin, JH, et al. 2000).

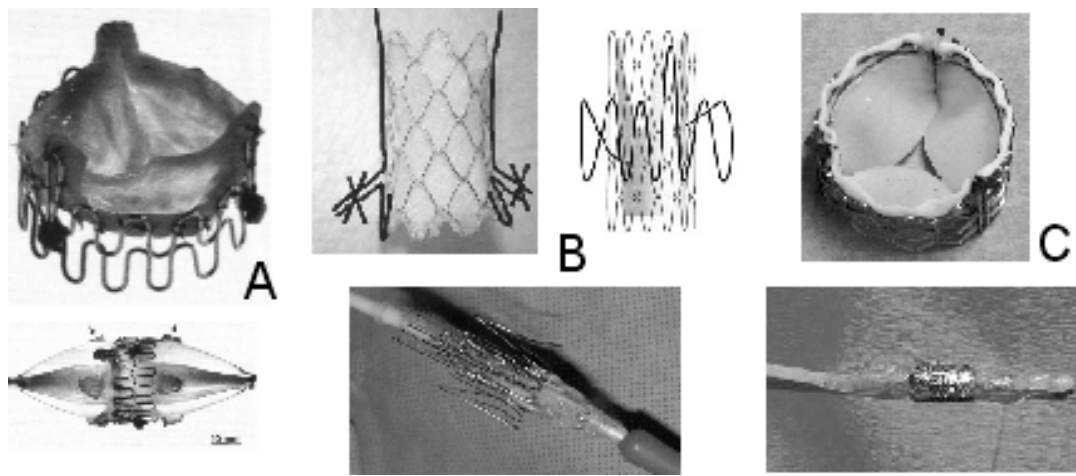


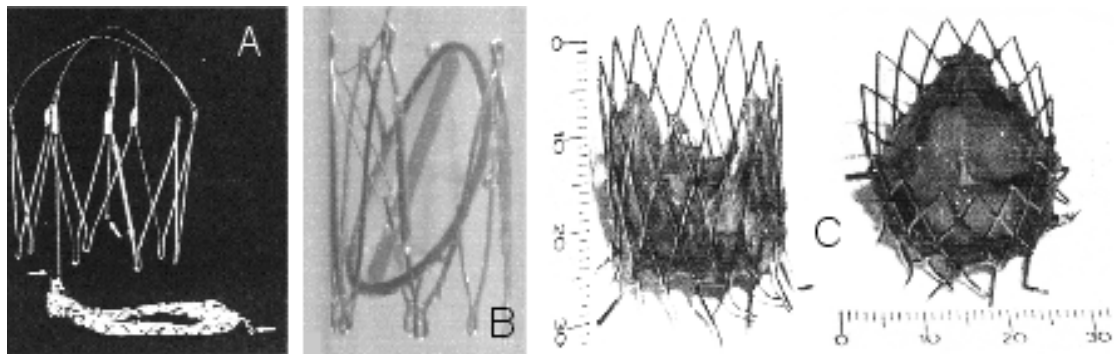
Abbildung 4: **Ballonexpandierbare Klappenstents für die transluminale Implantation:** A) Aortenklappenstent mit Aortenbioklappe vom Schwein nach Andersen, welche mit einem 32F-Ballonkatheter eingebracht wurde (Andersen, HR, Knudsen, LL, et al. 1992); B) Stent mit boviner Jugularvenenklappe nach Boudjemline und Bonhoeffer, deren Verankerung mit Hilfe eines zusätzlichen, unmittelbar über der Klappenebene eingebrachten Nitinolstents erfolgte. Dieser Klappenstent war primär für den Ersatz der Pulmonalklappe entworfen worden (Boudjemline, Y et Bonhoeffer, P 2002b); C) Perikardklappe nach Cribier, die nach transeptaler Punktion erstmalig einem Menschen eingesetzt wurde (Cribier, A, Eltchaninoff, H, et al. 2002, Hovan, C 2002).

All diese experimentellen Ansätze zum transvaskulären Klappenersatz zeigten jedoch in vivo keine ausreichende Stabilität und Sicherheit für einen möglichen Einsatz beim Patienten, weshalb sie inzwischen wieder verlassen wurden.

Das erste Verfahren, welches erfolgreich auch beim Menschen zum Einsatz kam, basiert auf einer bovinen Jugularvenenklappe. Die Arbeitsgruppe von Bonhoeffer verwendete zum Ersatz der Pulmonalklappe Glutaraldehyd fixierte Venenklappen vom Rind, welche, mit einem ballon-expandierbaren Stent vernäht, transvenös implantiert wurden (Bonhoeffer, P, Boudjemline, Y, et al. 2000a). Im September 2000 konnte mit dieser Technologie erstmalig bei einem elfjährigen Jungen erfolgreich transvaskulär eine Klappe in einen Menschen implantiert werden (Bonhoeffer, P, Boudjemline, Y, et al. 2000b). Bei tierexperimentellen Testungen dieses Verfahrens in der Aorta descendens zeigte sich, dass die Venenklappe und die Geometrie des verwendeten Stents für die hohen Druckverhältnisse und zur Gewährleistung einer ausreichenden Koronarperfusion nicht ausreichend waren (Boudjemline, Y et Bonhoeffer, P 2001). Bei tierexperimentellen Untersuchungen an der Aorta descendens von Lämmern entwickelte die Arbeitsgruppe dieses Verfahren weiter (Boudjemline, Y et Bonhoeffer, P 2002b). Es stellte sich jedoch heraus, dass der ballonexpandierbare Stent in einer nativen Aorta ascendens keine ausreichende Verankerung und Stabilität bot, weshalb ein zweiter Stent zur Verankerung vor dem eigentlichen Klappenstent implantiert wurde.

Die von der Arbeitsgruppe um Cribier entwickelte Technologie nutze eine Verankerung des kurzen klappentragenden Stents durch kleine Haken im kalzifizierten Klappenring nach Valvuloplastie (Hovan, C 2002). In diesem ballonexpandierbaren Stent wurde eine bovine Perikardklappe eingenäht, welche im expandierten Zustand ein Durchmesser von etwa 21 Millimetern erreichte. Der erste Einsatz erfolgte bei einem multimorbiden Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose, bei dem zuvor eine Aortenvalvuloplastie durchgeführt worden war. Der 24-French dicke, klappentragende Ballonkatheter wurde über die Vena femoralis und Vena cava transseptal bis in den linken Vorhof vorgebracht. Indem der 23mm Ballonkatheter im Bereich der verkalkten Aortenklappe abgeblasen wurde, konnten die Kardiologen so den Klappenstent expandieren (Cribier, A, Eltchaninoff, H, et al. 2002). Während der 30 Sekunden dauernden Balloninflation wurde mittels Hochfrequenzpacing ein temporärer Kreislaufstillstand induziert. Obgleich der Patient unmittelbar nach der Implantation des Aortenklappenstents eine relevante Aortenklappeninsuffizienz aufwies, überlebte er 17 Wochen lang nach dem Eingriff, bis er an den Folgen einer Sepsis mit Multiorganversagen verstarb. Dieser Fall ist bislang die erste und einzige Beschreibung eines transvaskulären Aortenklappenersatzes beim Menschen. Da bei dieser Technologie der klappentragende, starre Stent durch eine Ballondilatation eingebracht wird, ist langfristig eine

Lockerung des Klappenstents nicht auszuschließen, was eine dauerhafte Versorgung mit diesem Verfahren als nicht optimal geeignet erscheinen lässt.



**Abbildung 5: Modelle selbstexpandierender Klappensysteme für eine transluminale Implantation:** A) Stent nach Pavcnik, der einen Käfigstent zum Einbringen einer Ventilkugel beschrieb (Pavcnik, D, Wright, KC, et al. 1992); B) Kunstklappe aus Folie nach Sochman (Sochman, J, Peregrin, JH, et al. 2000); C) Gitterstent nach Lutter mit porkiner Aortenbioklappe (Lutter, G, Kuklinski, D, et al. 2002).

Erste Versuche mit einem selbstexpandierenden System wurden von einer Freiburger Arbeitsgruppe durchgeführt, die einen Nitinolstent erfolgreich zum tierexperimentellen Klappenersatz verwendeten (Lutter, G, Kuklinski, D, et al. 2002). Die hier verwendete bovine Bioprothese konnte tierexperimentell eingesetzt werden, die verwendete Geometrie des Stents gewährleistete jedoch keine sichere Verankerung des Systems. Dies ist bislang die einzige Beschreibung eines selbstexpandierenden Stents zum orthotopen Aortenklappenersatz.

Wie aus den Abbildung 4 und 5 ersichtlich, basierten alle oben vorgestellten Verfahren auf eingliedrigen Stents, welche den anatomischen Gegebenheiten des linksventrikulären Ausflusstraktes nur unzureichend angepasst waren, und die aufgrund ihrer relativ kurzen Bauweise nur eine mäßige Stabilität und Verankerung in der Aortenwurzel gewährleisteten. Aufgrund der geometrischen Struktur dieser Stents muss infolge der ungleichen Krafteinwirkung auf die Aortenklappe mit einer Verkippung und Destabilisierung des Systems gerechnet werden. Alle bislang vorgestellten Verfahren wurden in vitro oder tierexperimentell in vivo lediglich unter Ruhebedingungen getestet, wodurch viele Fragen der mechanischen Stabilität nicht weiter beantwortet werden konnten.

## **1.5 Zielstellung der Arbeit**

In Abgrenzung zu den oben beschriebenen Verfahren verfolgt die von uns entwickelte Technologie des Aortenklappenersatzes mit einem selbstexpandierenden Stent folgende Zielstellungen: Die Bioprothese soll ohne Kreislaufstillstand orthotop zu implantieren sein, der Durchmesser des Implantationssystems muss einen transarteriellen Zugang über die Arteria femoralis ermöglichen, die Verankerung der Aortenklappe soll eine dauerhaft stabile Position der Klappe gewährleisten und so potentiell auch einen definitiven Klappenersatz bei multimorbiden Patienten ermöglichen. Bei der Entwicklung eines solchen Verfahrens sind zunächst umfangreiche In-vitro-Tests notwendig, welche die In-vivo-Eigenschaften eines solchen Systems in Ruhe wie auch unter Belastung hinreichend abbilden müssen.

Entsprechend den oben skizzierten medizinischen und ökonomischen Tendenzen moderner Industriegesellschaften mit Umverteilung der Alterpyramide, aber auch in Anbetracht der fehlenden kardiochirurgischen Versorgungskapazitäten in der sogenannten Dritten Welt war es Ziel unserer Arbeit, entsprechend ein minimalinvasives Verfahren zum transarteriellen Ersatz der Aortenklappe am schlagenden Herzen zu entwickeln, dieses in vitro und in vivo zu evaluieren und die weiteren Entwicklungsmöglichkeiten vor dem Hintergrund der gewonnenen Erkenntnisse zu diskutieren.

Da das Herzzeitvolumen und der intraaortale Druck bereits bei Alltagsbelastungen relevant ansteigen, setzt ein Verfahren, welches eine permanente Versorgung eines Patienten mit einem perkutanen Aortenklappenersatz vorsieht, umfangreiche Belastungstests innerhalb einer physiologischen Spannbreite voraus. Ein weiteres Problem aller oben dargestellten Verfahren ist darin zu sehen, dass in keinem Fall ein erneutes Entfernen des Klappenstents nach partieller Freisetzung ohne großen chirurgischen Aufwand mehr möglich erscheint.

Für unser Forschungsprojekt ergaben sich entsprechend folgende Zielstellungen:

1. Zum einen sollte ein klappentragender Stent entwickelt werden, der **den anatomischen Gegebenheiten des linksventrikulären Ausflusstraktes und der Aorta ascendens angepasst** und damit in der Lage ist, die dynamischen Belastungen des Herzzyklus adäquat aufzunehmen.
2. Ferner sollte ein solcher Stent auch unter pathophysiologischen Belastungssituationen verbunden mit Anstieg des Blutdrucks und des Herzzeitvolumens eine **sichere Verankerung** gegen Dislokation wie auch gegen axiale Verkippung oder Verdrehung der Aortenklappenprothese gewährleisten.
3. Die biologische Klappe sollte zum einen auf einen **möglichst geringen Diameter** zusammenfaltbar sein, zum anderen jedoch auch eine ausreichende Festigkeit aufweisen, um hohen Druckdifferenzen standhalten zu können. Es musste zunächst experimentell geprüft werden, ob ein selbstexpandierender Stent eine biologische Klappe auch unter pathophysiologischen Belastungssituationen ausreichend aufspannen kann. Ferner musste geprüft werden, ob das Zusammenfallen einer Bioklappe innerhalb eines Stents die Klappe schädigen und zu einer Klappenfehlfunktion führen kann. Daher wurde bei der Planung und Durchführung der Experimente darauf geachtet, dass die Aortenklappenstents vor den Messungen entsprechend in einen Einführungskatheter bzw. in einen Prototypen mit gleichem Durchmesser eingebracht und mit diesem in die Messkammern implantiert wurden. Entsprechend den bisherigen Arbeiten favorisierten wir bei unserem Forschungsprojekt eine Klappenprothese aus biologischem Material, da diese gut zusammenfaltbar ist und bei geringer Materialdichte eine hohe Festigkeit aufweist. Als Varianten sollten biologische Klappen aus Perikard exemplarisch getestet werden, um ihre Eignung für einen möglichen humanen Einsatz als Alternative bei der Klappenauswahl zu evaluieren.
4. Bei der Entwicklung des Einführungskatheters stand neben der Flexibilität des Systems eine ausreichende Steuerbarkeit für eine **exakte Positionierung** des Implantates im Vordergrund des Forschungsinteresses.
5. Außerdem sollte eine Möglichkeit zur **Repositionierung** geschaffen werden, auch nach partieller Freisetzung des Aortenklappenstents diesen wieder zurück in den Katheter und dann perkutan herausziehen zu können, falls Defekte der Klappe oder ein Missverhältnis der Klappengröße bei der Implantation auffallen sollten.

Für die experimentelle Evaluation benötigten wir ein Kreislaufmodell, in dem Blutdruckwerte von über 200 mmHg und Herzzeitvolumina von bis zu 10 Litern erreicht werden können, damit eine umfassende In-vitro-Testung des Aortenklappenstents auch unter physiologischen Belastungsbedingungen möglich war.

Bei der In-vivo-Testung mussten wir ein tierexperimentelles Modell wählen, bei dem Herzgröße und Durchmesser der Aorta der menschlichen Anatomie vergleichbar war. Zudem sollte die tierexperimentelle Testung nicht nur unter Ruhebedingungen sondern auch unter physiologischen Stressbelastungen durchgeführt werden.

Das im Folgenden dargestellte Forschungsprojekt fasst die experimentellen Ergebnisse einer Arbeit über insgesamt neun Jahren zusammen. Im Laufe dieses Forschungsprojektes haben sich entsprechend neue Fragestellungen und neue Erkenntnisse ergeben, welche die methodischen Lösungsansätze wie auch die Forschungsziele im Laufe des Projektes verschiedentlich neu definierten. Endziel bei der Entwicklung eines solchen Verfahrens blieb während der gesamten Projektphase immer die Entwicklung eines Verfahrens zum transarteriellen Aortenklappenersatz, das mit ausreichender Sicherheit und guten Resultaten auch beim Menschen eingesetzt werden kann (Figulla, HR et Ferrari, M 1995).

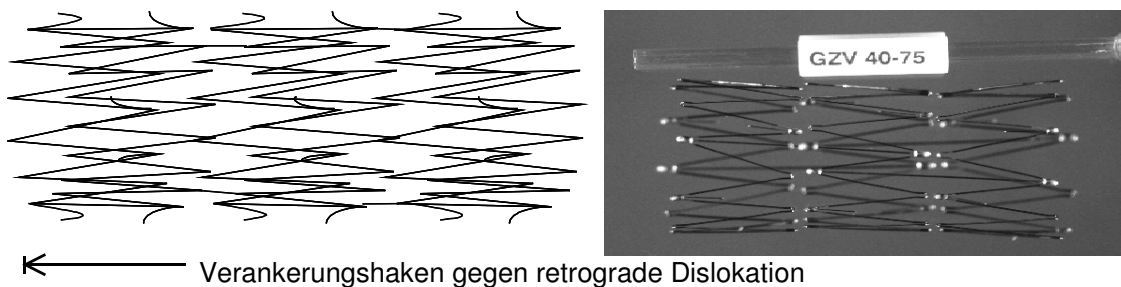


## 2 Methodik

### 2.1 Experimentelle Evaluation des transvaskulären Aortenklappenersatzes mit einem Z-Stent

Als erstes Model für die experimentelle Evaluation eines Verfahrens zum transluminalen Aortenklappenersatzes nutzten wir einen Z-Stent (GZV 40-75, Cook Inc., Bloomington, USA), welcher aus medizinischem Stahl gefertigt wurde.

Dieser dreigliedrige, selbstexpandierende Stent erreicht bei einer Länge von 8 cm im zusammengefalteten und 7,5 cm im expandierten Zustand einen Durchmesser von maximal 40 mm. Die Segmente sind jeweils über zwei Verbindungsstege miteinander verbunden, wodurch eine gewisse Flexibilität (minimaler Biegeradius von 6 cm) auch im zusammengefalteten Zustand erhalten wird. In der Gastroenterologie werden derartige Stents zur Schienung der Speiseröhre bei inoperablen Ösophaguskarzinomen sowie zur Behandlung von Stenosen der Gallenwege eingesetzt (Coons, HG 1989). Durch kleine, nach außengerichtete Widerhaken verankert sich der Z-Stent nach Freisetzen aus einer Katheterhülse (Abb. 6). Die Widerhaken stellen sich einer retrograden Verschiebung des Stents entgegen, während sie antegrad keinen zusätzlichen Widerstand aufbauen.



**Abbildung 6: Für den intravaskulären Einsatz modifizierter, dreisegmentiger Z-Stent.**

Die Verbindungsstege zwischen den Segmenten sind jeweils um 18° versetzt angebracht, die 18 Widerhaken des Z-Stents sollen eine Dislokation nach retrograd verhindern.

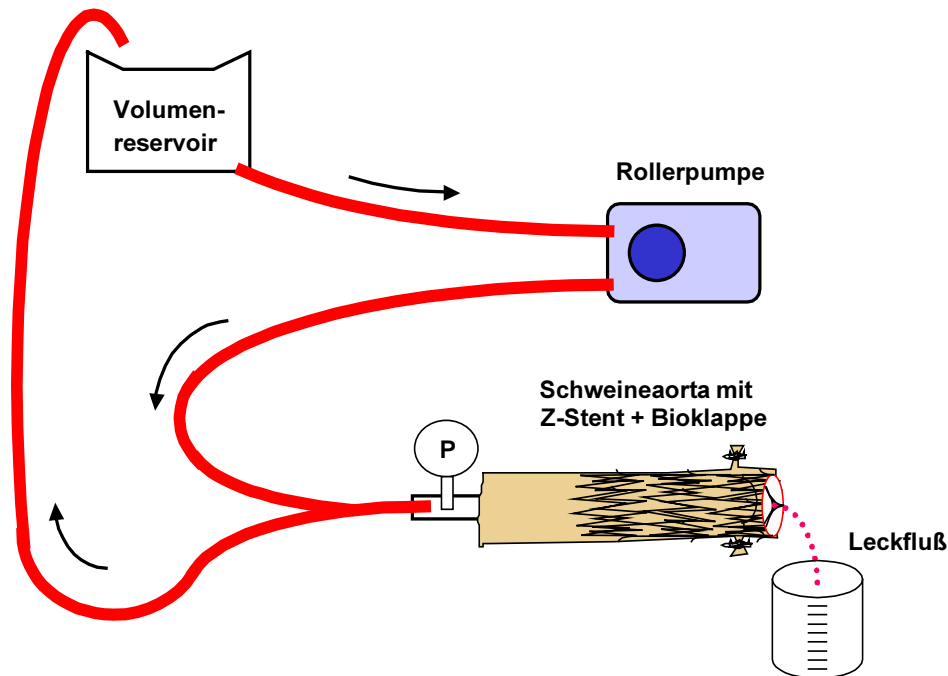
Der Z-Stent ist röntgendicht und aus biologisch kompatibelem Material gefertigt entsprechend auch für eine transvaskuläre Implantation geeignet. Vom lokalen Schlachthof bezogen wir von Hausschweinen (*porcus domesticus*) Aortenwurzeln und Stücke der Aorta descendens, welche unmittelbar nach der Schlachtung entnommen und in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (NaCl) plus 10.000 IE Heparin pro Liter zur Präparation in das Forschungslabor der Klinik transportiert wurden.

### **2.1.1 Prüfung der Haltekräfte des Z-Stents in einer nativen Aorta**

In die freipräparierten Gefäßstücke der Aorta descendens, die eine Länge von 20 cm aufwies, wurde der Z-Stent mittig implantiert, nachdem durch die Zacken der beiden Enden des Stents jeweils drei Haltefäden geschlungen wurden. Diese Haltefäden wiesen eine Länge von 25 cm auf. Sie wurde mit dem Messhaken einer Federwaage (Typ 155K, Pesola GmbH, Zürich, Schweiz) verknotet. Am entgegengesetzten Ende des unbehandelten Gefäßpräparates fixierten wir das Aortenstück. Anschließend wurde an der Federwaage gezogen bis eine Dislokation des Z-Stents auftrat. Dabei erfolgte die Kontrolle durch visuelle Überwachung des Aortenstücks unter Durchleuchtung mit einem Halogenstrahler, der die einzelnen Streben des Stents - die sogenannten Struts - durch die Aortenwand hindurchschimmern ließ. Nach Registrierung der Dislokationskraft in antegrader Zugrichtung wurden die an der Gegenseite befindlichen Haltefäden mit der Federwaage verknotet und in der entgegengesetzten Richtung gezogen, bis auch hier eine Dislokation auftrat. Die antegrade und retrograde Dislokationskraft wurden in entsprechender Weise an sechs isolierten Aortenstücken gemessen, Mittelwert und Standardabweichung aus den Messungen errechnet.

### **2.1.2 Messungen der strömungsdynamischen In-vitro-Eigenschaften eines Z-Stents mit eingenähter Bioprothese**

Die Aortenklappen von Schlachthofschweinen wurden aus den Herzen herauspräpariert und über 72 Stunden in einer Lösung aus 0,25%igem Glutaraldehyd und 0,5%igem Formalin denaturiert und fixiert. Nach Feinpräparation mittels Lupenbrille nähten wir die Klappen in das proximale Ende eines Z-Stents mit drei fortlaufenden Nähten ein (Prolene 5-0, Ethicon GmbH, Norderstedt, Deutschland), wobei die Bioklappe entlang der Kommissuren durch die Nahtführung fest verbunden wurde. Die Technik der Fixierung und Präparation wurde während des Forschungsprojektes fortlaufend verbessert und optimiert, wobei neben der optimalen Fixierung des Gewebes eine weitestgehende Reduktion des Durchmessers in zusammengefaltetem Zustand als wesentliches Ziel angesehen wurde. Die Vorgehensweisen der Bioklappenherstellung orientierte sich an den derzeit auch industriell zur Anwendung kommenden Methoden, soweit diese nicht als „Firmengeheimnis“ der Herzklappenhersteller noch unpubliziert waren (Broom, ND et Marra, D 1982, Christie, GW et Barratt-Boyes, BG 1995, Nagy, ZL, Fisher, J, et al. 1999). In Kapitel 2.2.3 wird die Klappenherstellung, wie sie auch in Vorbereitung der Tierversuche am Schwein ablief, detailliert beschrieben.

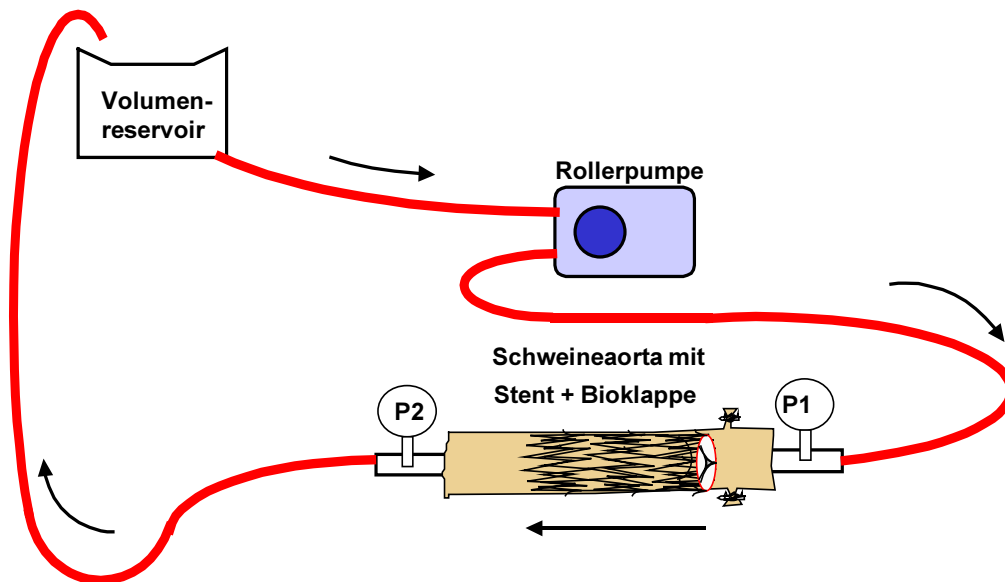


*Abbildung 7: Kreislaufmodell zur volumetrischen Bestimmung des Leckflusses durch die geschlossene Bioklappe.* Der von der Rollerpumpe generierte Druck (P) wurde kontinuierlich gemessen. Die Seitenäste des Aortensegmentes waren ligiert.

Der so gefertigte Aortenklappen-Z-Stent wurde in sechs Aortensegmente von Schweinen implantiert, deren Seitenäste zuvor ligiert worden waren. Über einen Y-Adapter wurden die Aortenstücke mit dem distalen, klappenfernen Ende mit einem Kreislaufmodell aus 1/2" PVC-Schläuchen verbunden, welches über ein Volumenreservoir mit 0,9 %iger NaCl-Lösung und einer Flussrate von 5 l/min. von einer Rollerpumpe (Modular, Polystan, Kopenhagen, Dänemark) perfundiert wurde. Die Position des Volumenreservoirs wurde in seiner Höhe soweit modifiziert, bis möglichst physiologische Blutdruckwerte (Ziel 120 zu 60 mmHg) zu verzeichnen waren. Die systolischen und diastolischen Drücke in der Aorta wurden über einen elektronischen Druckaufnehmer registriert und digital angezeigt (Statham P23 ID, Gould Inc., Oxnard, USA). Die Ermittlung des Leckflusses erfolgte über eine volumetrische Messung mittels Messglas, in das über fünf Minuten die nach proximal durch die geschlossenen Klappe fließende Flüssigkeitsmenge aufgefangen wurde. Es wurden die Messwerte aus je drei Messreihen pro Klappenstent registriert und aus diesen insgesamt 18 Messwerten entsprechend Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet.

Zur Ermittlung des Druckgradienten über dem Aortenklappen-Z-Stent unter physiologischen Kreislaufbedingungen wurde der Stent in die Mitte von sechs Aortensegmenten, die über eine Länge von 20 cm präpariert wurden, eingebracht. Zur Ermittlung des Druckgradienten wurde

der Stent zunächst auf 8 mm zusammengefaltet und mit Hilfe der 24F-Einführschleuse in die Mitte eines 20 cm langen Aortenstückes implantiert. Wir setzten dann die Aortenstücke seriell in ein Kreislaufmodell ein und maßen die Drücke vor und hinter dem Aortenklappenstent bei einem Fluss von 5 l/min. wie folgende Abbildung illustriert (Abb. 8):



**Abbildung 8: Messung der transvalvulären Druckgradienten.**

In dem mit 5 l/min. perfundierten Kreislaufmodell wurde der transvalvuläre Gradient als Differenz zwischen Druck vor (P1) und hinter dem Klappenstent (P2) registriert. Als Messkammer diente ein 20 cm langes Aortenpräparat vom Schwein, bei dem die Seitenäste ligiert wurden.

### 2.1.3 Erste Implantation eines Z-Stents mit eingenähter Bioprothese im Tierversuch

Bei den Medikamentendosierungen werden in diesem Kapitel meist die jeweiligen Dosen pro Kilogramm Körpergewicht (/kg) angegeben, da diese für die Versuchstiere zuvor individuell ausgerechnet worden waren. Als Versuchstiere dienten drei weibliche Schwarzkopfschafe (Körpergewichte 82 kg, 88 kg und 90 kg), die 30 Minuten nach Prämedikation mit 0,5 mg/kg Midazolam (Dormincum™, Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) i. m. eine Narkose mit 10 mg/kg Thiopental (Trapanal™, Altana Pharma GmbH, Konstanz, Deutschland) i. v. in Kombination mit 0,01 mg/kg Fentanyl (Fentanyl-Janssen™, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) i. v. für die endotracheale Intubation erhielten. Über Lachgasbeatmung (70% N<sub>2</sub>O : 30% O<sub>2</sub>) mittels Respirator (Servo 900c, Siemens AG, München, Deutschland) in Kombination mit einer modifizierten Neuroleptanalgesie wurde die Narkose durch eine

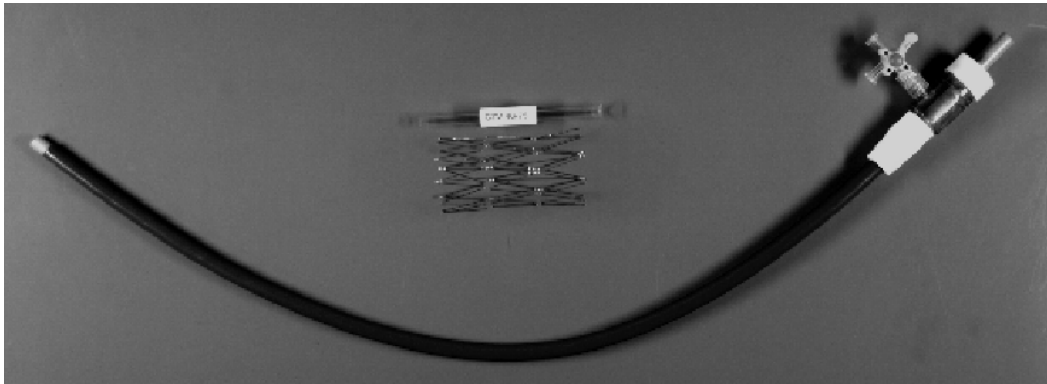
Dauerinfusion von Buprenorphin (Temgesic™, Essex Pharma GmbH, München, Deutschland) mit 0,01 mg/kg/h und Midazolam (0,25 mg/kg/h) aufrechterhalten. Die Beatmung erfolgte mit einem positiven endexpiratorischen Druck von 5 cm H<sub>2</sub>O und wurde während der Thorakothomie mit Halothan (Fluothane™, AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland) in einer Konzentration von 1 - 2 Volumen% ergänzt. Die Feineinstellung des Respirators erfolgte nach arteriellen Blutgasanalysen, welche im Abstand von 15 Minuten entnommen wurden.

Die Gefäße wurden jeweils auf einer Strecke von 3 bis 5 cm freigelegt und mit Haltefäden angeschlungen. Während der Präparation und Katheterisierung resultierten weder für die inneren Organe noch für das Zentralnervensystem relevante Minderdurchblutungen. Zunächst erfolgte die Präparation der A. carotis communis auf der linken Halsseite. Nach Eröffnen der Leistenbeugen schloss sich die Freilegung der rechten A. iliaca externa sowie der Vv. femorales bzw. der Vv. iliacae externae beiderseits an. Entlang der A. carotis communis wurde nach Eröffnung des Thorax durch mediane Sternotomie der Gefäßbaum bis zum Aortenbogen freipräpariert. Der aus dem Aortenbogen beim Schaf nach kranial ziehende Truncus arteriosus wurde für die Implantation des Klappenstents mit drei Gefäßligaturen angeschlungen, Seitenäste wurden unterbunden. Vor der Kathetereinlage gaben wir 1 mg/kg Lidocain (Xylocain™, AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland), um Rhythmusstörungen bei Manipulationen am Herzen zu unterdrücken.

Aus einem Katheter in der A. femoralis erfolgten Blutgasanalysen und der arterielle Blutdruck wurde mittels eines Transducers (Statham P23 ID, Gould Inc., Oxnard, USA) kontinuierlich gemessen. Über die venösen Iliacalgefäße konnten ein zentralvenöser Katheter zur Druckmessung in der Vena cava sowie ein pulmonalarterieller Katheter zur Druckbestimmung in der A. pulmonalis und zur Blutentnahme gelegt werden. Zur Vermeidung von Thrombenbildung wurden die Katheter regelmäßig mit heparinisierter Kochsalzlösung (1000 IE Heparin / 1 Liter NaCl 0,9%) gespült. Eine systemische Antikoagulation wurde vor Beginn der Katheterisierung mit 250 Einheiten Heparin/kg eingeleitet und mit 75 IE / kg stündlich aufrechterhalten. Unter Röntgendurchleuchtung mit C-Bogen-Röntgenanlage (BV 22 HQ an CS 64, Philips, Eindhoven, Niederlande) und Darstellung mittels Monitoranlage (XG 2001/20 mit XQ 1285, Philips AG, Eindhoven, Niederlande) wurden alle Katheter positioniert und zwischenzeitlich auf korrekte Lage überprüft.

Als Einführungskatheter diente eine 24F-Gefäßschleuse (Cook Inc., Bloomington, USA), an der wir den inneren Dilatator glatt abgesägt hatten, damit dieser als Gegenlager beim Ausstoßen des Klappenstents dienen konnte. Der Aortenklappen-Z-Stent war in der oben beschriebenen

Weise mit porkinen Aortenklappen hergestellt worden. Es wurden Klappen mit einem Durchmesser von 21 mm verwendet, die nach Feinpräparation im Z-Stent eingenäht durch einen Glastrichter in das distale Ende der Gefäßschleuse eingebracht wurden.



*Abbildung 9:* Der Z-Stent und die 24F-Einführschleuse mit abgesägtem Innenteil, mit dem bei den ersten Tierexperimenten am Schaf der Stent aus dem Katheter ausgestoßen wurde.

Unter Röntgendurchleuchtung wurde nun versucht, den Aortenklappen-Z-Stent über die in den Truncus arteriosus eingeführte Schleuse orthotop zu implantieren. Das Resultat wurde radiologisch dokumentiert. Da es sich um unsterile Akutversuche handelte, sollten alle Tiere am Versuchsende i. c. 20 mmol Kaliumchlorid erhalten. Anschließend wurde der Aortenklappenstent vorsichtig herauspräpariert.

## **2.2 Entwicklung und In-vitro-Testung eines Nitinolstents für den transvaskulären Aortenklappenersatz**

Um einerseits eine stärkere radiale Verankerungskraft des Stents im Klappenring der zu ersetzenden Klappe und andererseits eine höhere Flexibilität bei geringem Durchmesser erzielen zu können, entwickelten wir in Kooperation mit dem *Fraunhofer-Institut für Angewandte Optik und Feinmechanik Jena (IOF)* einen Stent aus Nitinol.

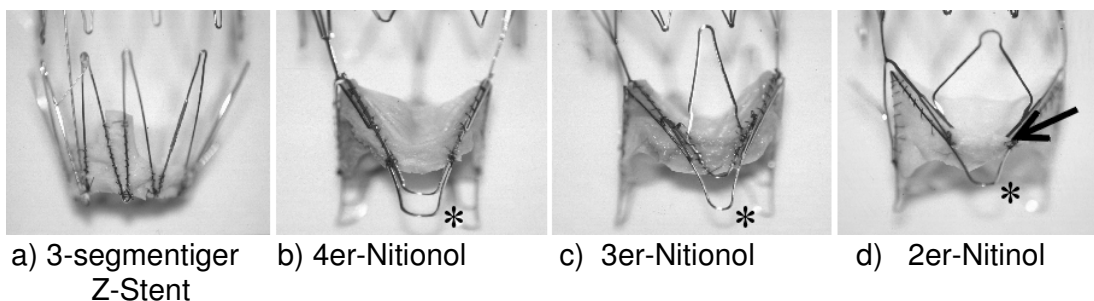
### **2.2.1 Mechanische Eigenschaften des Stentmaterials**

Im gekühlten martensitischen Zustand ist Nitinol flexibel und leicht verformbar, während im erwärmten austenitischen Zustand die Legierung zu einer vorgegebene Form starr aushärtet. Der temperaturabhängige Wandel zwischen Martensit und Austenit ist reversibel, die sogenannte Sprungtemperatur, die den Übergang zwischen den beiden Zuständen definiert, von dem Mischungsverhältnis von Nickel und Titan abhängig.

Die Zielform, welche vom Nitinolstent nach Überschreiten der Sprungtemperatur eingenommen wird, musste dem Material beim Prozess des Temperns unter Temperaturen zwischen 500 und 600°C eingeprägt werden. Zuvor wurden die Stents entsprechend unseren Berechnungen auf der Grundlage einer Computerzeichnung mittels Laserschneidverfahren aus Nitinolrohren mit Durchmessern zwischen 3,5 und 5,5 mm herausgeschnitten.

## 2.2.2 Konstruktion eines klappentragenden Nitinolstents

Auf der Grundlage der Messungen mit dem Z-Stent aus Edelstahl, entwarfen wir einen viergliedrigen Stent aus Nitinol, der neben den drei Verankerungsreihen in Z-Form an seinem proximalen Ende um ein klappentragendes Segment ergänzt wurde. Dieses klappentragende Segment sollte zum einen die Bioprothese sicher am Stent fixieren, zum anderen sollte dadurch eine verbesserte Verankerung und Platzierung des Systems im linksventrikulären Ausflusstrakt gewährleistet werden. Durch eine Modifikation der Stentgeometrie war es im Verlauf des Forschungsprojektes möglich, den Stent zunächst auf drei später auf zwei Segmente bestehend aus einer Z-Reihe sowie dem klappentragenden Segment zu reduzieren und damit auf eine Länge von 6 cm zu verkürzen, was bei ausreichender Verankerung die transvaskuläre Implantation über den Aortenbogen erleichtern sollte. Die technischen Details des Nitinolstents sind an anderer Stelle beschrieben (Lutze, D 2001). Die Konstruktion des Stents sah die Aufnahme von Bioklappen bis zu einem Durchmesser von 28 mm vor. Die Verankerungssicherheit sollte auch bei Druckdifferenzen von über 100 mmHg gewährleistet sein. Über zwanzig Entwicklungsstufen des Stentdesigns wurden durchlaufen, bevor ein für den In-vivo-Einsatz geeignetes Modell entwickelt werden konnte (Damm, C, Weber, C, et al. 2000, Weber, C, Damm, C, et al. 1998).



**Abbildung 10: Varianten der Stentgeometrie:**

a) 3-segmentiger Z-Stent, b) Nitinolstent aus 3 Z-Reihen und einem klappentragenden Segment (4er), c) Nitinolstent aus drei und d) Nitinolstent aus zwei Segmenten mit einem Klemmbügel in der Klappentasche (←). Das klappentragende Segment der Nitinolstents weist zusätzliche Verankerungsbögen (\*) auf, welche das Implantat im linksventrikulären Ausflusstrakt stabilisieren.

Der in vivo eingesetzte Stent besteht aus zwei Segmenten, wobei ein Segment die Bioklappe trägt, das zweite Segment aus neun Z-Biegungen besteht und mit sechs Widerhaken eine Dislokation nach retrograd verhindert. Ein wesentliches Konstruktionsmerkmal war die Doppelbügelstruktur des klappentragenden Segmentes, was ein Einklemmen der Taschen der Bioklappe und damit eine sichere Fixierung der Klappe mit weniger Nahtmaterial ermöglichte.

Die jeweiligen Stents wurden analog zu der in der in Kapitel 2.1.1 beschriebenen Weise in zehn Aortenstücken mit einer Länge von jeweils 20 cm hinsichtlich ihrer Haltekräfte getestet, wobei eine Federwaage vom Typ 170H (2 kg, Pesola GmbH, Zürich, Schweiz) zur Anwendung kam. Im Gegensatz zu den Messreihen mit dem Z-Stent, welche unter Raumtemperatur erfolgten, wurden die Nitinolstents im Wasserbad bei 37°C in die Aortensegmente implantiert, um die optimale Verankerung zu gewährleisten.

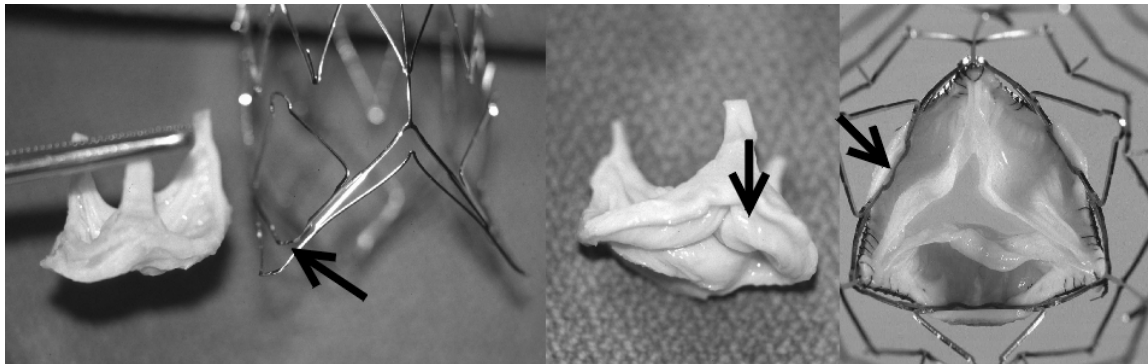
### **2.2.3 Herstellung der Bioklappen**

Als „Rohmaterial“ für die Klappenherstellung bezogen wir Schweineherzen von Hausschweinen über den lokalen Schlachthof. Diese wurden unmittelbar entnommen und in einer 0,9%igen NaCl-Lösung, welche mit 10.000 IE Heparin pro Liter versetzt war, in das Forschungslabor gebracht. Nach einer Grobpräparation des rechts- und des linksventrikulären Ausflusstraktes sowie der Pulmonal- und der Aortenwurzel folgte die chemische Denaturierung und Fixierung des Klappengewebes. In 0,25%iger Glutaraldehyd - Lösung wurden die Herzklappen für 96 Stunden inkubiert, nachdem sie zuvor in einer Lösung aus 0,25%igem Glutaraldehyd über 24 Stunden „gewaschen“, das heißt vorfixiert worden waren. In dieser Phase wurde die Klappe in Gelatine eingebettet, um eine optimale Form bei der Fixierung zu erzielen (Imamura, E, Ishihara, S, et al. 1984). Die Denaturierung und chemische Fixierung der Herzklappen wurde in Analogie zu den industriell zur Anwendung kommenden Methoden gewählt, um so eine Basis für spätere chronische Tierexperimente und mögliche erste humane Einsätze zu schaffen (Broom, ND et Marra, D 1982, Christie, GW et Barratt-Boyes, BG 1995, Nagy, ZL, Fisher, J, et al. 1999). Ein wesentlicher Vorteil der Fixierung mit Glutaraldehyd besteht in der relativ guten Biokompatibilität des so vorbehandelten Gewebes (Amrani, DL, Lee, C, et al. 1998). Außerdem soll die Tendenz zur Kalzifizierung derartig behandelte Klappen beim Menschen relativ gering sein (Mirzaie, M, Meyer, T, et al. 2000), was in Hinblick für spätere humane Einsätze von Bedeutung sein kann.

Nach der Fixierung und Denaturierung der Klappe erfolgte die Nachpräparation zunächst grob unter direkter Sicht, dann unter einem Lupenglas und abschließend mittels Lupenbrille, wobei



das umgebende Gewebe schichtweise abgetragen wurde, bis die Pulmonal- bzw. Aortenklappe mit den drei Kommissuren auf eine Schichtdicke von etwa 0,5 mm reduziert zur Darstellung kam (Abb. 11). Die präparierten Klappen wurden anschließend in 0,125%iger Glutaraldehyd - Lösung bei 4°C aufbewahrt, bevor wir sie am Vortag des jeweiligen Experiments in den Stent eingenähten. In keinem Fall wurden die Klappen unter 0°C gelagert, da hier mit Schäden der Bindegewebsstruktur und irreversiblen Veränderungen der geometrischen und mechanischen Eigenschaften biologischer Herzklappen gerechnet werden muss (Loke, WK et Khor, E 1995).



**Abbildung 11: Präparation der biologischen Herzklappen.**

Am Beispiel dieser Aortenklappe vom Schwein soll gezeigt werden, wie weit das umgebende Gewebe unter Zuhilfenahme einer Lupenbrille fein abpräpariert wurde, bis nur noch ein dünner Gewebering im Bereich der Kappentaschen bestehen blieb. Die Präparation der Klappentaschen (Pfeil in der Mitte) wurde derart ausgeführt, dass die kurzen Bügel des Stents (← rechts+links) in die Taschen eingesteckt werden konnten, wodurch diese gleichsam dem Papier zwischen den Bügeln einer Büroklammer gehalten wurden. Die rechte Abbildung zeigt nach optimierter Präparation den Blick durch den Stent auf die eingenähte Klappe in maximaler Expansionsstellung, in der der Stent im Bereich der Kommissuren überdehnt und so der runde in einen dreieckigen Querschnitt gestreckt wird. Der Randsaum ist bei dieser Klappe auf unter 0,5 mm herunterpräpariert.

Zum Einnähen der Herzklappen in den Stent, wurde dieser zunächst auf 0°C abgekühlt und dann in einen Haltezylinder eingespannt, der bei einem Innendurchmesser von 20 mm ein spannungsfreies Einnähen und Positionieren der Klappe erlaubte. Bei den weiterentwickelten Stents mit der sog. Doppelbügeltechnik (Abb. 10) steckten wir nun den kurzen proximalen Bügel in die Taschen, um eine Platzierung der Klappe im Stent zu erreichen (Abb. 11). Die Klappe wurde anschließend entlang der Kommissuren mit insgesamt 3 fortlaufenden Nähten fest verbunden (Prolene™ 5-0, Ethicon GmbH, Norderstedt, Deutschland), wobei darauf geachtet wurde, dass die Klappe an keiner Stelle durch eine zu straffe Naht beschädigt oder die Haltbarkeit des Aortenklappenstents durch eine zu lockere Naht gefährdet würde (Garcia

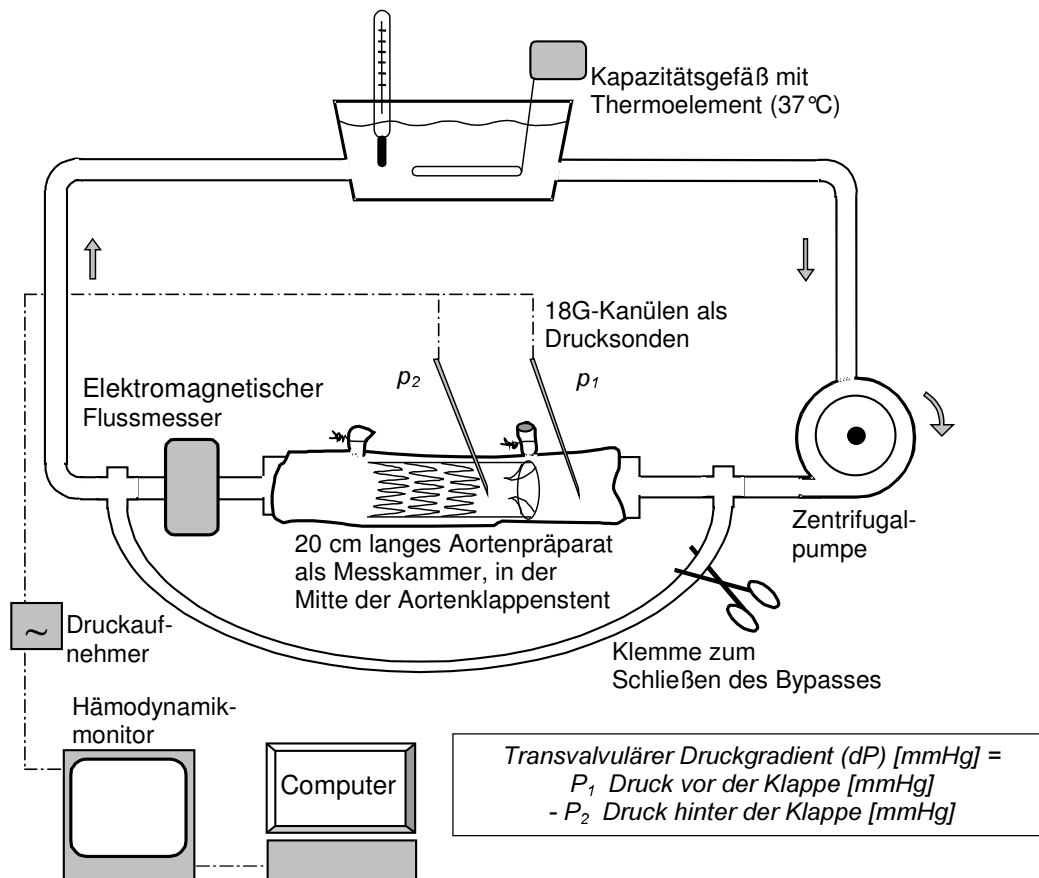
Paez, JM, Carrera San Martin, A, et al. 1994). Nachdem die Bioklappe im Stent fertig eingenäht worden war, konnten wir oft durch weitere Feinpräparation der aufgespannten Klappe noch Reste überschüssigen Gewebes vorsichtig abpräparieren und so den Durchmesser beim Zusammenfallen weiter optimieren. Da es sich bei den Herzklappen um biologisches Material handelte, musste die Präparationstechnik und Nahtführung immer auf die jeweilige Klappe angepasst werden, da trotz trikuspidem Aufbau sämtlicher Klappen die Taschengrößen teilweise stark variierten und daher die Zirkumferenz von je 120° nicht immer passgenau zum Stent sich darstellte.

#### **2.2.4 In-vitro-Testung des Aortenklappenstents aus Nitinol unter linearen Flussbedingungen**

Für die Testung des Aortenklappenstents unter linearen Flussbedingungen entwickelten wir ein Kreislaufmodell, welches in Anlehnung an die oben dargestellten Flussmessungen mit dem selbst expandierenden Z-Stent konstruiert worden war. Als Messkammer verwendeten wir präparierte Aortenstücke vom Schwein, welche unfixiert vom örtlichen Schlachthof bezogen wurden. Diese etwa 20 cm langen Aortenpräparate wurden in ein Kreislaufsystem eingebracht, das von einer Zentrifugalpumpe (Centrifugal Blood Pump BioPump™ CB BP-50 und BioConsole™ Modell 550, Medtronic™ Biomedicus Inc. Eden Prairie, USA) mit Flüssigkeiten zwischen null und zehn Litern pro Minute perfundiert wurde. Als Perfusat verwendeten wir physiologische Kochsalzlösung, in der ein Thermoelement (WBS-5, E 4087, neoLab™, Migge Laborbedarf, Heidelberg, Deutschland), welches sich in einem Kapazitätsgefäß befand, für eine konstante Temperatur von 37 Grad Celsius sorgte.

Über 3/8 Inch PVC-Schläuche wurde das Kreislaufsystem als geschlossener Kreislauf aufgebaut, wobei das Aortenpräparat als Messkammer hinter der Zentrifugalpumpe sequentiell eingebunden wurde. Wir implantierten den zusammengefalteten Aortenklappenstent mit Hilfe des Prototyps des unten beschriebenen Implantationskatheters in die Mitte der Aortenwurzel, bevor der Kreislauf geschlossen wurde. Etwa zwei Zentimeter vor und drei Zentimeter hinter der Bioklappe brachten wir zwei 18G-Kanülen ein, welche über Kunststoffschläuche an zwei Druckwandler (Combitrans™, B. Braun AG, Melsungen, Deutschland) angeschlossen wurden. Die Druckregistrierung erfolgte über einen Überwachungsmonitor (Virida™ CMS Monitor M1165A, Hewlett-Packard AG, Böblingen, Deutschland), der die Messdaten zur Speicherung an einen Personalcomputer (Datenübermittlungs-Software MECIF™ V 1.0, Hewlett-Packard AG, Böblingen, Deutschland) weitergab. Zur Eichung und Entlüftung war ein Bypass-Schlauch an der

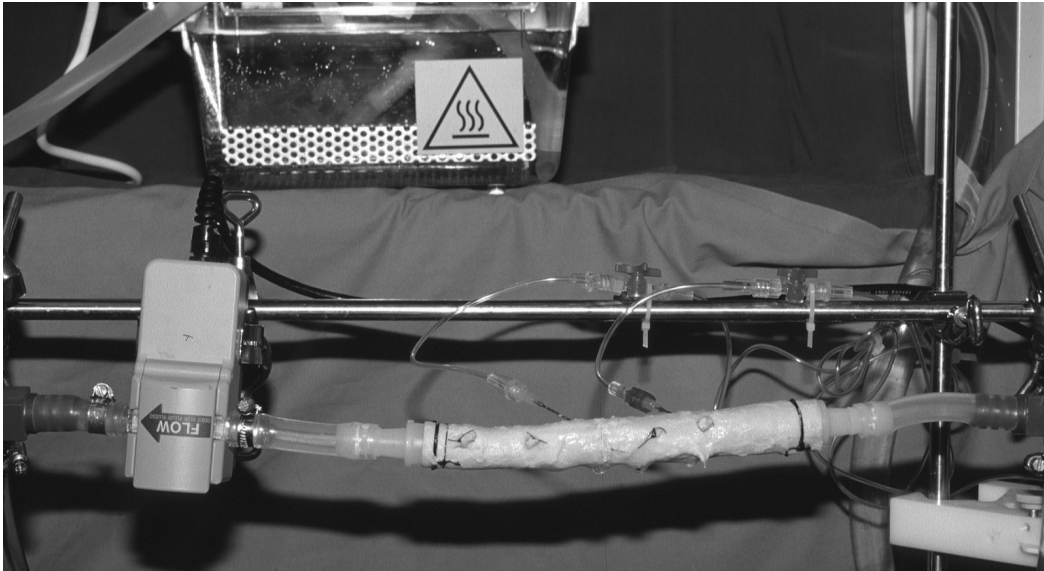
Aortenmesskammer vorbei in den Modellkreislauf integriert. Dieser Bypass diente der Eichung und Entlüftung des Systems. Während der Messungen war er mit Klemmen sicher verschlossen. Die Fließgeschwindigkeit des Perfusates bestimmten wir mit Hilfe eines elektromagnetischen Flussmessers (BioProbe™ TX50, Medtronic™ Biomedicus Inc. Eden Prairie, USA), der hinter der Aortenmesskammer in den Kreislauf integriert war. In der folgenden Abbildung ist der Versuchsaufbau bei den Linearflussmessungen dargestellt.



**Abbildung 12: Versuchsanordnung bei den Testungen des Aortenklappenstenosis im linearen Kreislaufmodell:** Die Zentrifugalpumpe förderte die 37°C warme, physiologische Kochsalzlösung aus dem Kapazitätsgefäß durch das Aortenpräparat, dessen Seitenäste ligiert wurden, mit Flüssen von bis zu 10 l/min. durch den Kunstkreislauf.

Nachdem die Nulleichung der Druckaufnehmer erfolgt war, füllten wir das System mit Kochsalzlösung so weit, bis ein Stillstandsdruck von 20 mmHg in der Messkammer zu registrieren war. Anschließend setzten wir die Zentrifugalpumpe in Gang und stellten das Kreislaufvolumen mit Hilfe der Drehzahl auf Werte zwischen ein und zehn Liter pro Minute in Ein-Liter-Intervallen ein. Nach einer Perfusionsdauer von mindestens 2 Minuten, während der ein stabiles Messsignal der beiden Druckaufnehmer zu verzeichnen war, erfolgte die Datenaufzeichnung des Druckes vor und hinter der Aortenbioprothese. Anhand der

eingespeisten Daten ermittelte der Personalcomputer den jeweiligen Druckgradienten (dP). Nachdem zunächst aufsteigend der Fluss bis zehn Liter pro Minute adjustiert wurde, erfolgte im Anschluss eine zweite Messreihe in wiederum Ein-Liter-Intervallen, jedoch in absteigender Reihenfolge. Entsprechend wurden mit jedem Aortenklappenstent zwei Messungen durchgeführt. Bei insgesamt dreizehn Aortenpräparationen ergaben sich somit zusammen sechsundzwanzig Messreihen. Die Durchmesser der Aortenklappen jeder Präparation wurden Abschließend mit einer Schubleere ausgemessen.



**Abbildung 13: Fotografie der Versuchsanordnung mit linearem Kreislaufmodell:** Auf der Abbildung ist im Vordergrund das elektromagnetische Flussmesser (←FLOW) sowie die Messkammer mit den eingestochenen 18G-Kanülen und im Hintergrund das Kapazitätsgefäß mit dem Thermostat zu erkennen.

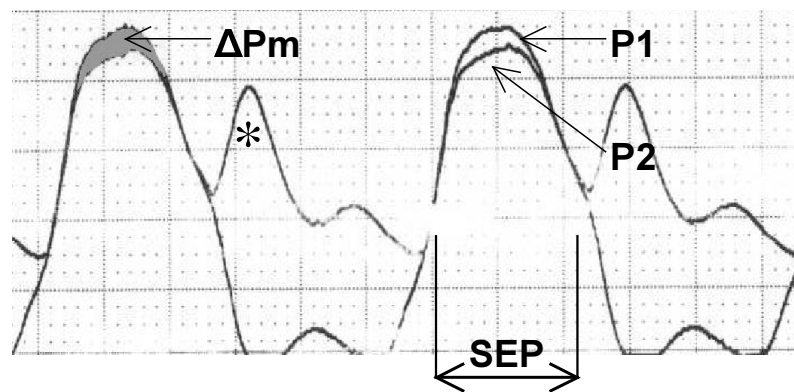
Nach Abschluss der Messungen wurden die Aortenklappenstents vorsichtig herauspräpariert und auf Dissektionen der Aortenwand, sowie auf Defekte oder Ausrisse der Bioprothese hin untersucht. Zur Eichung des Systems erfolgten Leerversuche mit fünf Aorten, in die keine Klappe eingebracht wurde. Ziel dieser Leerversuche war es, einen Nullabgleich des Systems sowie die Validierung des Messaufbaus vorzunehmen.

Um einen Vergleich zum biologischen System unter sog. Normalbedingungen anstellen zu können, führten wir analoge Messungen mit nativen Aortenwurzeln inklusive den darin befindlichen nativen Klappen von Hausschweinen durch, die wir wiederum unfixiert vom örtlichen Schlachthof bezogen. Dabei wurden die Aorta ascendens und der linke Ventrikel an Stelle der Messkammer in das lineare Kreislaufmodell eingebracht. An insgesamt sechs Aortenwurzelpreparaten mit nativen Klappen, deren Durchmesser zwischen einundzwanzig und fünfundzwanzig Millimetern lagen, führten wir entsprechend sechs Messreihen durch.

## **2.2.5 In-vitro-Testung des Aortenklappenstents aus Nitinol unter pulsatilem Fluss**

Die Messungen im linearen Kreislaufmodell beschrieben den physikalischen Flusswiderstand des Aortenklappenstents bei kontinuierlicher Strömung, worunter nur etwa ein Drittel des systolischen Flussmaximums der Situation in vivo abzubilden war. Entsprechend bedurfte es pulsatilem Kreislaufbedingungen, um die dynamischen Eigenschaften der Bioprothese sowie übertragbare Aussagen zum Leckfluss in Hinblick auf einen ersten Einsatz im Tierexperiment zu erzielen. Dazu konstruierten wir ein pulsatilem Kreislaufmodell, welches mit physiologischen Frequenzen und Pumpvolumina von einer Kolbenhubpumpe perfundiert wurde. Auch hier wurde in Analogie zum linearen Kreislaufmodell ein isoliertes Aortenpräparat vom Schwein als Messkammer verwendet. Der Kreislauf wurde in gleicher Weise aus PVC-Schläuchen mit einem Durchmesser von einem ½ Inch aufgebaut, wobei über ein T-Stück ein zwei Meter langer Silikonschlauch mit ebenfalls einem ½ Inch Durchmesser als Windkessel in das Kreislaufmodell integriert wurde. Dem Perfusat (5 Liter einer 0,9%igen NaCl-Lösung) gaben wir zwei Gramm Sephadex-Partikel (Sephadex™ G-25 superfine, Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden) hinzu, welche in Lösung eine problemlose Messung mit einem Doppler-Ultra-Schall-Draht ermöglichten. Die geringe Menge an hinzugegebenen Partikeln führte unseres Erachtens zu keiner relevanten Änderung der fluiddynamischen Eigenschaften des Perfusates. Aus dem Kapazitätsgefäß, in dem über ein Thermostat konstant 37 Grad Celsius bestanden, wurde die Lösung durch einen PVC-Schlauch in die Kolbenpumpe (Harvard Pulsatile Blood Pump Modell 1423, Harvard Apparatus Inc. Holliston-Massachusetts, USA) aspiriert. Im Einlassschkel des Harvard-Ventrikels befand sich ein Kugelventil, welches die Funktion der Mitralklappe simulieren sollte. Die Schlagvolumina des Harvard Ventrikels wurden auf 30,60 und 90 Milliliter eingestellt. Die Pumpfrequenz des Kunstventrikels variierten wir in drei Stufen auf 50,70 und 90 pro Minute, wodurch sich neun verschiedene Perfusionsstufen ergaben. Durch einen kurzen Gummischlauch wurde das Perfusat aus dem Kunstventrikel in die Messkammer, bestehend aus einem zwanzig Zentimeter langen Aortenpräparat, mit den oben angegebenen Pumpvolumina befördert. Der kurze Gummischlauch diente in diesem Fall als elastisches Compliance-Element des Ventrikels. Das zweite Kugelventil des Harvard-Ventrikels war zuvor für die Experimente entfernt worden. In den Einlassstutzen der Aortenmesskammer führten wir einen dünnen Doppler Messdraht (FlowWire™ Doppler Guide Wire Modell 1400, Endosonics, Rancho Cordova, USA) vor, der an ein Doppler Velocimeter (FlowMap™ Modell 5500 Endosonics) angeschlossen wurde. Mit Hilfe dieses Dopplers konnte ein

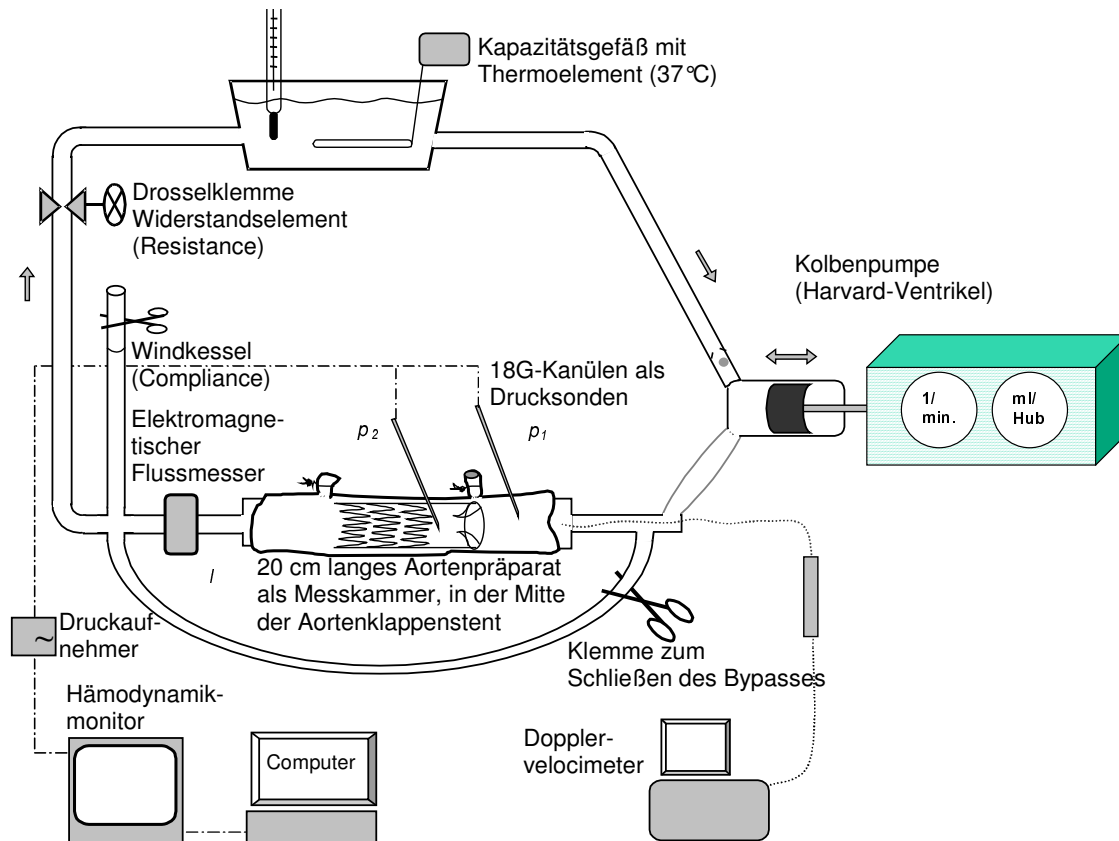
antegrader und retrograder Fluss mit Geschwindigkeiten bis zu fünf Metern pro Sekunde kontinuierlich aufgezeichnet und mittels Fast-Fourier-Analyse bezüglich Mittelwert und Spitzenflussgeschwindigkeit analysiert werden. Die Datenspeicherung erfolgte auf einem integrierten Videorecorder, die Datenausgabe über einen Video-Printer, welcher ebenfalls in das Doppler-Velocimeter integriert war. Mit Hilfe des Spezialkatheters wurde ein komprimierter Aortenklappenstent mit entsprechend präparierter Bioprothese in die Aortenmesskammer eingebracht, und der Kreislauf durch Ligaturen der Seitenäste der Aortenmesskammer dicht verschlossen. Anschließend stachen wir zwei 18G-Kanülen zwei Zentimeter vor der Bioprothese und etwa drei Zentimeter hinter der Bioprothese in einem Winkel von 60 Grad ein. Die Kanülen wurden über Druckverlängerungsschläuche mit oben beschriebenen Druckaufnehmern und dem Überwachungsmonitor verbunden.



**Abbildung 14: Originalregistrierung der Drücke im pulsatilen Kreislaufmodell.**

Durch Computer gestützte Planimetrie wurde der mittlere Druckgradient ( $\Delta P_m$ ) aus der Differenz zwischen dem Druck vor dem Aortenklappenstent ( $P_1$ ), welcher als „ventrikulär“ zu beschreiben ist, und dem distalen („aortalen“) Druck ( $P_2$ ) während der systolischen Ejektionsperiodenzeit (SEP) ermittelt. In dem relativ starren Rohrsystem ist nach dem Klappenschluss und die diastolische Pulswelle (\*) sehr stark betont.

Auch im pulsatilen Kreislaufmodell erfolgte die Datenaufzeichnung mittels Personalcomputer. Im Anschluss an die Aortenmesskammer befand sich ein elektromagnetisches Flow-Meter (BioProbe™ TX50, Medtronic™ Biomedicus Inc. Eden Prairie, USA) sowie der oben beschriebene Silikonschlauch, welcher teilweise mit Kochsalzlösung und teilweise mit Luft gefüllt war und dessen distales Ende mit einer Klemme verschlossen wurde. So konnte ein Windkessel, der ausreichende diastolische Drücke aufbaute, simuliert werden. Der ableitende Schenkel führte das Perfusat zurück in das Kapazitätsgefäß. In diesen ableitenden Schenkel war eine Drosselklemme als peripheres Widerstandselement integriert.



**Abbildung 15: Versuchsanordnung zur Testungen des Aortenklappenstents im pulsatilen Kreislaufmodell:** Die 37°C warme, physiologische Kochsalzlösung wurde aus dem Kapazitätsgefäß mit Thermoelement vom Harvard-Ventrikel, an dem Pumpfrequenz und Hubvolumen eingestellt wurden, durch die Messkammer mit Flüssen von bis zu 8,1 l/min. gefördert.

Zunächst wurde der Kreislauf so weit entlüftet und die Höhe des Kapazitätsgefäßes entsprechend adjustiert, bis ein Systemstillstandsdruck von 20 mmHg zu verzeichnen war. Das Verhältnis zwischen Kolbenvorschub- und Kolbenrückzug des Harvard-Ventrikels wurde konstant auf 40% zu 60% eingestellt. Zunächst wurde in Leerversuchen eine Feineinstellung des Windkessels und der Drosselklemme als Compliance-Resistance-Element vorgenommen, bis eine diastolische Druckdifferenz von 80 mmHg über der Klappe registriert wurde. Anschließend wurden bei Pumpvolumina von 30, 60, und 90 ml pro Hub die Frequenzen zwischen 50 und 90 pro Minute variiert. Bei jeder Messstufe wurde darauf geachtet, dass über mindestens zwei Minuten die hämodynamischen Parameter stabil waren. Anschließend erfolgte die Aufzeichnung der Hämodynamik mit dem Überwachungsmonitor und dem Personalcomputer. Parallel dazu wurde mit dem Doppler-Velocimeter die antegrade und retrograde Fließgeschwindigkeit registriert. Bei jeder Messstufe führten wir zunächst eine Feinjustierung von Compliance- und Resistance-Element durch, bis wieder eine

Ausgangsdruckdifferenz von 80 mmHg über der Bioprothese zu registrieren war. Analoge Messungen wurden an insgesamt 11 Aortenpräparaten mit unterschiedlichen Stents gleicher Bauart durchgeführt. Aus den Einzelmessungen an den 11 Präparationen wurden jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet.

Nach Versuchsende erfolgte die planimetrische Analyse der Flussgeschwindigkeiten bei den 9 verschiedenen Perfusionstufen. Dies geschah mit Hilfe einer Bildvermessungssoftware (Sigma Scan Pro, Version 5.0.0, SPSS Corp., Chicago, Illinois, USA), die eine Flächenausmessung der Doppler-Höhenkurven am Computer erlaubte. In Anlehnung an die Vorgaben der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zur In-vitro-Testung von Herzklappen analysierten wir den antegraden und retrograden Fluss (FDA 1994). Der Regurgitationsjet im Rahmen des Klappenschlusses wurde dabei nicht berücksichtigt.

Der mittlere Druckgradient wurde als Differenz zwischen dem ventrikulären Druck vor und dem aortalen Druck hinter der Bioprothese ermittelt. Hierfür erfolgte die computergestützte Analyse der Druckverläufe, bei der ferner die Ejektionsperiode ausgemessen werden konnte. Bei bekanntem Schlagvolumen war es somit möglich, anhand der Gorlinformel die Klappenöffnungsfläche zu errechnen (Gorlin, R et Gorlin, SG 1951). Für die Analyse der Druckkurven wurden jeweils 3 Messungen an jeder Klappe planimetriert und der jeweilige Mittelwert für die weiteren Betrachtungen verwendet.

Im Anschluss an die Messungen wurde die Aortenmesskammer vorsichtig präpariert und der Aortenklappenstent freigelegt. Dabei wurde auf Verletzungen der Aortenwand sowie auf Einrisse im Bereich der eingenähten Bioprothese sorgfältig geachtet. Im Anschluss an die Messungen im Aortenpräparat setzten wir die Aortenklappenstents in einen 20 cm langen PVC-Schlauch mit einem Innendurchmesser von 25 mm ein. In dieser transparenten Messkammer wurden nun die Aortenklappenstents erneut pulsatil perfundiert, wobei visuell der Klappenschluss und die Klappenöffnungsbewegung beobachtet wurden. Diese orientierenden Untersuchungen dienten zur Verbesserung der Präparations- und Nahttechnik. Sie hatten ferner Einfluss auf die weitere Konstruktion des Stentdesigns, wobei keine quantitativen Messungen in dieser Versuchseinrichtung erfolgten.

### **2.2.6 Vergleichsmessungen mit Pulmonal- und Perikardklappen**

Da sich im Rahmen der Präparation zahlreicher Schweineherzen gezeigt hatte, dass die Pulmonalklappe des Schweins feiner und damit durchmesserärmer beim Zusammenfallen zu präparieren ist als vergleichbare Aortenklappen es sind, entschlossen wir uns bei der Vorbereitung der ersten Tierexperimente im Rahmen des Forschungsprojektes vergleichende



Messungen mit verschiedenen Klappenmaterialien durchzuführen. Dabei wurden unter den gleichen Versuchsbedingungen wie zuvor die Aortenbioprothesen Pulmonalklappen von Schweinen sowie industriell gefertigte Perikardbioprothesen getestet.

Die Präparation der Pulmonalklappen erfolgte in analoger Weise zur Präparation der Aortenklappen aus frischen Schweineherzen vom örtlichen Schlachthof. Ziel der vergleichenden Messungen mit den Pulmonalklappen war es, herauszufinden, ob eine Präparation des Aortenklappenstents mit eingenähter Pulmonalbioprothese gleichwertige hämodynamische Eigenschaften aufweist.

Die industriell gefertigten Perikardbioprothesen werden in der Herzchirurgie in Aorten- und Mitralposition eingesetzt. Für die vergleichenden Messungen standen uns zwei Perikardbioprothesen (Pericarbon™ Freedom Stentless, Sorin Biomedica Spa, Saluggia, Italien) zur Verfügung, die zum Einsetzen in den Nitinolstent bezüglich ihrer Nahtführung modifiziert wurden.

### **2.2.7 Einfluss der Implantation eines Aortenklappenstents auf die Koronarperfusion von isolierten Schweineherzen**

Die Implantation des Aortenklappenstents kann möglicherweise eine mechanische Alteration der Aortenwurzel bedingen, wodurch es zu einer Kompression oder Verziehung kommen kann, die eine Beeinträchtigung der Koronarperfusion zur Folge hätte. Um dies in vitro zu untersuchen, führten wir koronare Flussmessungen an 7 nativen Schweineherzen durch, welche jeweils am Schlachttag frisch präpariert und unfixiert im Labor getestet wurden.

Zunächst wurden die Schweineherzen mit den daran befindlichen Aortenstücken auf Unversehrtheit untersucht. Mit Kochsalzlösung wurden Fremdmaterial und Thromben sorgfältig aus den Gefäßen herausgespült. Es folgte dann die Präparation des Ramus intraventricularis anterior bis zum Abgang aus dem linken Hauptstamm der A. coronaria sinistra (LCA) und der A. coronaria dextra (RCA) jeweils von distal nach proximal bis etwa auf 1 cm vor den Abgang aus der Aorta. Im Abstand von 5 cm zum Abgang aus der Aorta wurden in die LCA und RCA jeweils eine 12F-Katheterschleuse (Vygon-Medical GmbH, Aachen, Deutschland) eingeschoben und mit einem zirkulären Band angeschlungen. An die Schleusen wurde jeweils 209 cm lange Silikonschläuche (Innendurchmesser 2mm) angeschlossen, durch die entsprechend dem Hagen-Poiseulle'schen Gesetz bei einem Perfusionsdruck von 100 mmHg im Mittel ein Fluss von 150 ml pro Minute floss. Die Länge der Schläuche wurde folgendermaßen ermittelt:

Nach dem Hagen-Poiseulle'schen Gesetz kann der Strömungswiderstand ( $R$ ) eines Rohres aus dem Quotienten der achtfachen Länge ( $l$ ) multipliziert mit der dynamischen Viskosität ( $\eta$ ) und der Kreisconstanten ( $\pi$ ) multipliziert mit dem 4. Exponent des Radius ( $r$ ) errechnet werden:

$$R = \frac{8 * l * \eta}{\pi * r^4} = \frac{\Delta p}{I} \quad \Delta p = \text{Druckdifferenz, } I = \text{Durchflussmenge}$$

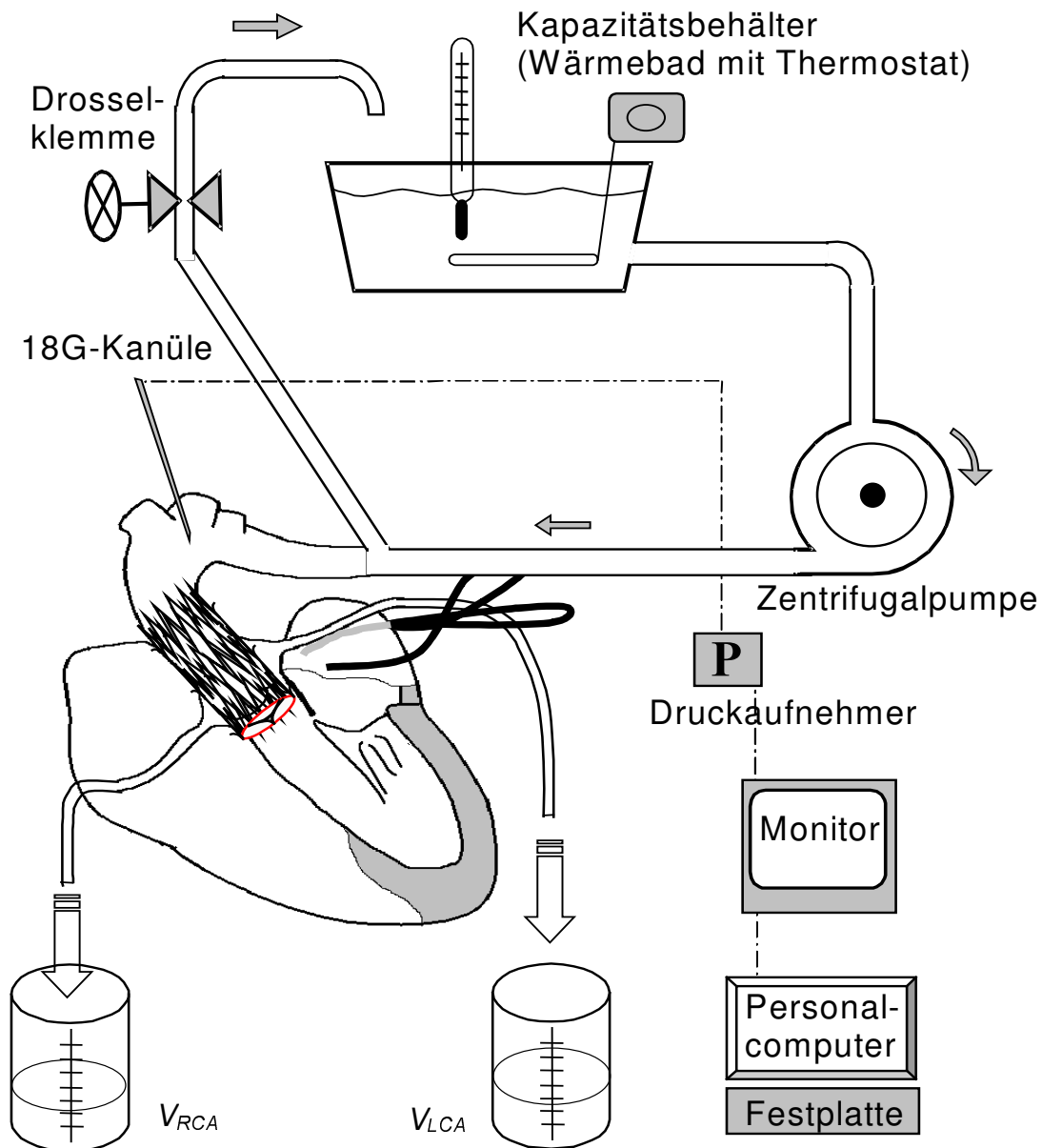
Durch Umformung nach der Länge ergibt sich:

$$l = \frac{\pi * r^4}{8 * \eta} * \frac{\Delta p}{I} \quad l[m] = \frac{\pi * (0,001m)^4}{8 * 1,002 * 10^{-3} Pa * s} * \frac{13332 Pa}{2,5 * 10^{-6} m^3 * s^{-1}}$$

$\eta$  = dynamische Viskosität NaCl 0,9 % [= 1,002\*10<sup>-3</sup> Pa\*s]  
 $\Delta p$  = Perfusionsdruck [= 100 mmHg = 13332 Pa]  
 $l$  = Länge des Silikonschlauches [m]

$r$  = Schlauchradius [= 1 mm]  
 $I$  = Koronarfluss physiologisch [= 150 ml/min]  
 [Einheiten jeweils in eckigen Klammern]

In der verwandten Messanordnung sollten physiologische Flüsse der menschlichen Koronarien simuliert werden, die in Abhängigkeit vom Gefäß in Ruhe bei etwa 150 ml/min. liegen. In dem halboffenen Versuchsaufbau aus ½ Inch PVC-Schläuchen wurde über eine Zentrifugalpumpe (Centrifugal Blood Pump BioPump™ CB BP-50 und BioConsole™ Modell 550, Medtronic™ Biomedicus Inc. Eden Prairie, USA) entsprechend der Drehzahl ein konstanter Perfusionsdruck aufgebaut. Mit einer Darmklemme wurde der linke Vorhof abgedichtet und die Aorta ascendens mit einem 20 mm Y-Verbindungsstück in halboffener Präparation an die Zentrifugalpumpe angeschlossen. In die Aortenwurzel wurde eine 18G Kanüle eingebracht, die über einen Druckwandler (Combitrans Monitoring-Set, B. Braun AG) und dem dazugehörigen Überwachungsmonitor (Viridia CMS Monitor M1165A, Hewlett-Packard AG) fortlaufend den Perfusionsdruck messen konnte. Während der gesamten Messungen wurde dieser Perfusionsdruck mittels Personalcomputer aufgezeichnet und auf der Festplatte fortlaufend abgespeichert, um eine hohe Konstanz der Versuchsbedingungen zu gewährleisten und zu dokumentieren. Der Systemdruck wurde durch die Drehzahl der Zentrifugalpumpe und durch eine Drosselklemme im Ablaufschenkel des offenen Kreislaufabschnittes nachjustiert. Die Temperatur des Perfusates (0,9%ige NaCl-Lösung) wurde über das Thermostat im Kapazitätsbehälter auf 37°C konstant gehalten, damit es zu keiner Veränderung der Festigkeit des Aortenklappenstents kommen konnte.

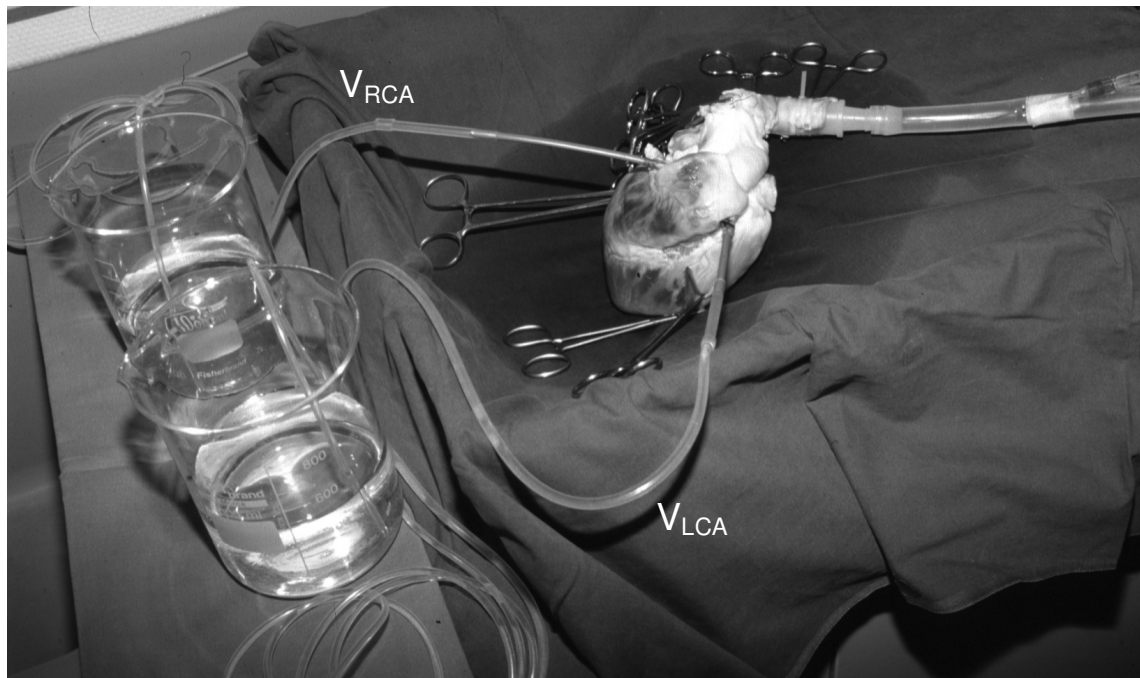


**Abbildung 16: Versuchsanordnung zur Messung der Koronarperfusion.**

Das halboffene Kreislaufmodell wurde mit 0,9%iger NaCl-Lösung perfundiert, die über das Thermostat auf 37°C gehalten wurde. Die Messung des Koronarflusses erfolgte volumetrisch als Mittelwert der Perfusion über 5 Minuten, wobei sorgfältig auf einen konstanten Perfusionsdruck an der Kanüle in der Aortenwurzel geachtet wurde. Die Volumina wurden getrennt nach rechter Koronararterie ( $V_{RCA}$ ) und linken Koronararterie ( $V_{LCA}$ ) bei den jeweiligen Perfusionsdrücken vor und nach Implantation des Aortenklappenstents registriert.

Da die Koronarperfusion überwiegend während der Diastole abläuft, simulierte der gewählte Versuchsaufbau mit geschlossener Aortenbioprothese nur die diastolische Situation. Für diese Bedingungen war ein Perfusionsdruck von 100 mmHg für die Berechnung der die Koronarien drainierenden Silikonschläuche angenommen worden, der jedoch in der Regel höher als die

Perfusionsdrücke *in vivo* liegt. Daher erfolgten Messungen bei verschiedenen Perfusionsbedingungen, die entsprechend mit der Drehzahl der Zentrifugalpumpe und der Drosselklemme im Auslassschenkel auf 50 mmHg, 100 mmHg, 150 mmHg und 200 mmHg eingestellt wurden. Vor jeder Messreihe wurde eine erneute Eichung der Druckaufnehmer vorgenommen. Nachdem zunächst der Koronarfluss von rechter ( $V_{RCA}$ ) und linker Koronararterie ( $V_{LCA}$ ) bei den vier verschiedenen Perfusionsdrücken registriert worden war, erfolgte die orthotope Implantation des Aortenklappenstents mittels des unten beschriebenen Kathetersystems vom Aortenbogen aus unter Sicht- und Tastkontrolle der korrekten Position. Anschließend wurden die Volumina der Koronarperfusion erneut unter den vier Perfusionsdrücken gemessen.



**Abbildung 17: In-vitro-Experiment zur Messung der Koronarperfusion.**

Die Flussvolumina aus rechter ( $V_{RCA}$ ) und linke Koronararterie ( $V_{LCA}$ ) wurden seitentrennt über Silikonschläuche in Messzylinder jeweils fünf Minuten unter konstantem Perfusionsdruck abgeleitet, wobei wir die Perfusionsdrücke zwischen 50 und 200 mmHg variierten. Analoge Messungen erfolgten vor und nach orthotoper Implantation des Aortenklappenstents.

Nach Abschluss der Messung seziierten wir das Herz und die Aorta ascendens, um Fehlplatzierungen und Dislokationen des Aortenklappenstents ausschließen zu können. Es wurde insbesondere auf eine mögliche Verlegung der Koronarostien durch den Stent oder durch umgeschlagene Klappenteile geachtet.

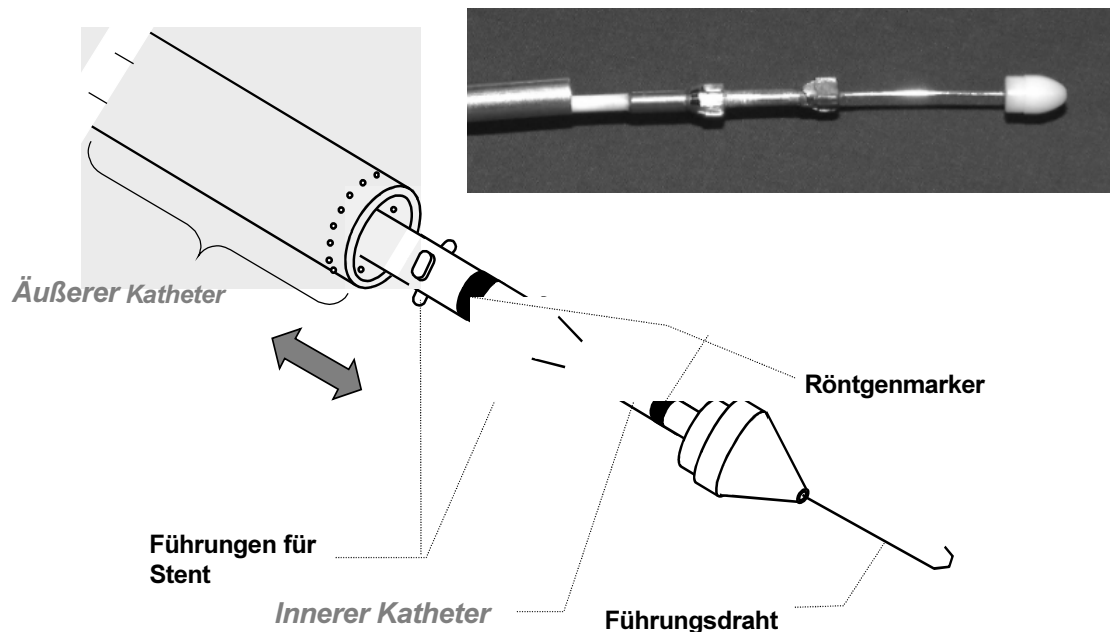
## **2.3 Einsatz des Aortenklappen-Nitinolstents in vivo**

### **2.3.1 Entwicklung eines Implantationskatheters für den transvaskulären Aortenklappenersatz mit einem Aortenklappen-Nitinolstent**

Für die Implantation des Aortenklappenstents benötigen wir ein Kathetersystem, das den Stent in zusammengefaltetem Zustand bis in den Ausflusstrakt des linken Ventrikels vorbringen und dort stufenweise freigeben kann. Dabei muss der Stent bis zur Freisetzung aus dem Katheter ununterbrochen gekühlt werden, um ein Überschreiten der Sprungtemperatur des Nitinols zu vermeiden. Bei der Entwicklung des Katheters sollte ferner darauf geachtet werden, dass der Aortenklappenstent axial und longitudinal mit dem Katheter möglichst exakt positioniert werden kann, bevor der Stent vollständig vom Implantationssystem abgelöst wird. Für den Fall, dass die implantierte Klappe nach dem Freisetzen aus dem Kathetersystem Schäden aufweist, ein Missverhältnis zwischen Durchmesser des Aortenrings und der zu implantierenden Bioprothese erst bei der Implantation augenscheinlich werden sollte oder aber eine Fehlpositionierung vorliegt, besteht ein weiteres Ziel der Entwicklungsarbeiten darin, eine Möglichkeit zu schaffen, die ein Zurückziehen des Aortenklappenstents nach partieller Freisetzung in das Kathetersystem ermöglicht.

Die skizzierten Randbedingungen bei der Katheterentwicklung hatten und haben direkten Einfluss auf die Entwicklung des Stent-Designs, weshalb dieses während der einzelnen Phasen des Forschungsprojektes nicht unabhängig vorangetrieben wurde. Die Konstruktion des Nitinolstents und seine biomechanischen Eigenschaften wurden in Kapitel 2.2.2 beschrieben. Bei der Katheterentwicklung hatte sich gezeigt, dass auch in gekühltem Zustand die Widerhaken des Stents bei zu weichem Kathetermaterial zu einem Verkeilen und ungleichmäßigem Ausstoßen des Aortenklappenstents führen können. Daher entschlossen wir uns beim Bau des ersten Prototypen für tierexperimentelle Einsätze, den vorderen Teil des Katheters aus einer dünnen Metallhülse zu fertigen, in der der Stent in zusammengefaltetem Zustand vollständig verschwindet und aus der ein problemloses Ausstoßen des Stents möglich sein sollte. Der übrige Katheter wurde aus einem flexiblen Schlauch gefertigt, wobei als Kathetermaterial mit einer Metallwendel verstärktes PVC Verwendung fand. Am distalen Ende des Katheters wurde ein Anschluss für eine Infusionsleitung integriert, durch den während des gesamten Implantationsvorganges auf 4 °C gekühlte, physiologische Kochsalzlösung perfundiert werden kann. Diese durchströmt fortwährend den Katheter und kühlt so den im proximalen Anteil befindlichen Aortenklappenstent ausreichend ab, bevor die

Spüllösung proximal des Stents durch kleine seitliche Löcher aus der Metallhülse austritt. Den Abschluss des Katheters bildet eine oval geschliffene Olive mit einer in einem 60°-Winkel zulaufenden Spitze. Diese Olive schließt nahtlos an die Metallhülse an und ist mit dem inneren Katheterschaft fest verbunden, wie dies in der folgenden Abbildung dargestellt ist:

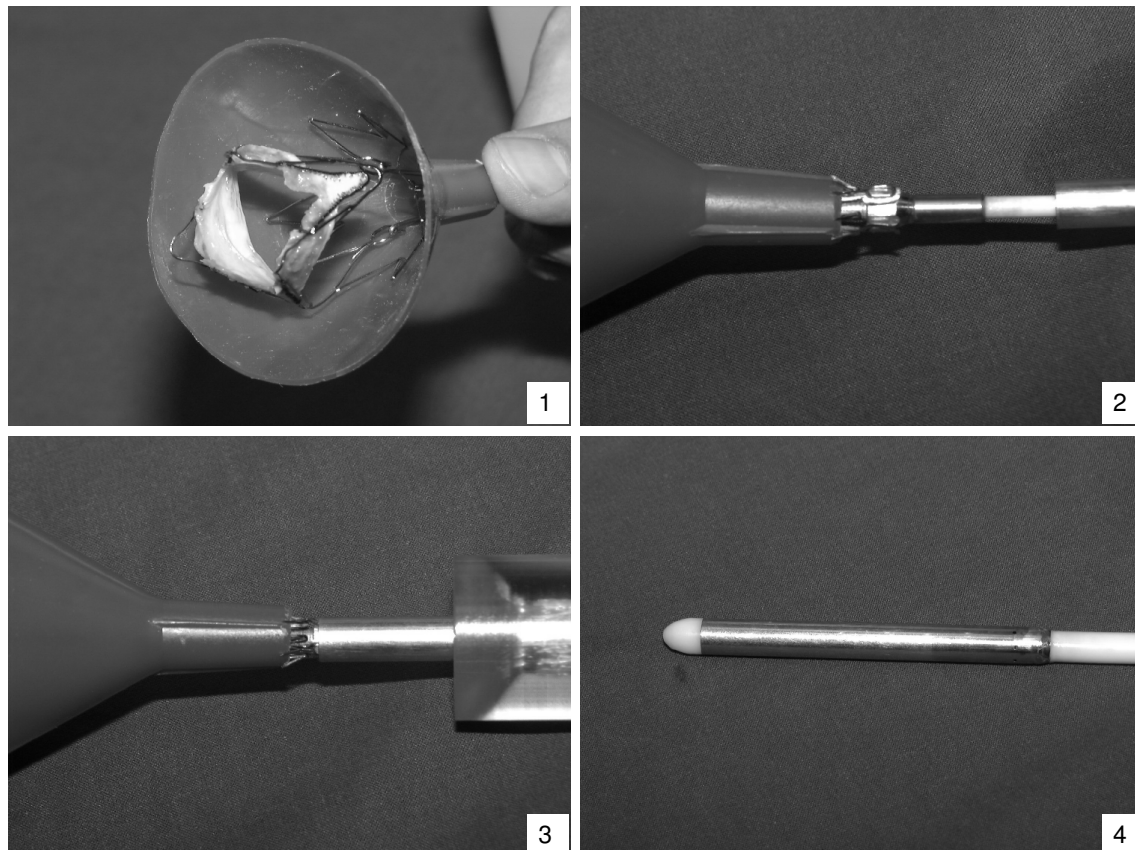


**Abbildung 18: Spitze des Implantationskatheters.**

Der äußere Führungskatheter besteht im proximalen Anteil aus einer 6 cm langer Metallhülse (Außendurchmesser 25F), in die der Aortenklappenstent eingebracht wird und an deren proximalen Ende nach Zurückziehen die 1 cm lange Olive dicht abschließt. Der innere Katheter weist 2 Reihen von Führungsnuten auf, wobei die distalen Ausstülpungen exakt auf die Ösen des Stents angepasst wurden. In seinem Innern nimmt er den Führungsdraht auf, über den das System bis in den linken Ventrikel vorgeschoben werden kann.

Der innere Katheterschaft besteht aus einem metallverstärkten PVC-Schlauch, dessen inneres Lumen für den 0,035 Inch dicken Führungsdraht durchgängig ist. Im Winkel von je 120 Grad versetzt sind nach vier Zentimetern im proximalen Anteil des inneren Katheterschlauches drei Ausstülpungen eingearbeitet, die als mechanische Führung für den Aortenklappenstent dienen. Nach sechs Zentimetern befinden sich am inneren Katheterschlauch erneut drei um 120 Grad versetzte Ausstülpungen, welche die distalen Ösen des Aortenklappenstents aufnehmen, wodurch eine vom Innenkatheter gut steuerbare Drehbarkeit sowie longitudinale Positionierbarkeit während des Implantationsvorganges gewährleistet wird. Diese weiter distal liegenden Ausstülpungen ermöglichen ferner ein Zurückziehen des Aortenklappenstents in den Katheter, sofern der Stent noch nicht vollständig freigegeben ist. Zwei Röntgenmarker

am inneren Katheterrohr sollen die Höhenpositionierung der distalen Z-Reihe sowie der Bioklappe beim Implantationsvorgang markieren. Der distale Griff des Kathetersystems ist aus Plexiglas und einem drei Millimeter dicken Stahlrohr gefertigt, wodurch eine gute Steuerbarkeit in der Hand des Operateurs bei optimaler Kraftübertragung gewährleistet wird. In der folgenden Abbildung ist dargestellt, wie der Aortenklappenstent stufenweise aus dem Einführkathetersystem freigegeben wird.

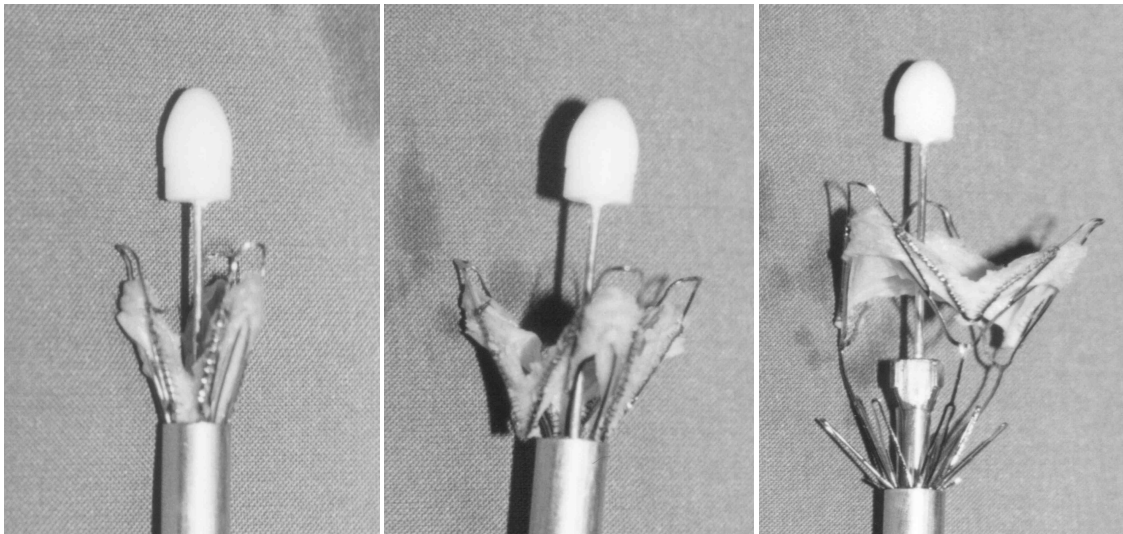


**Abbildung 19: Einbringen des Aortenklappenstents in den Implantationskatheter.**

Mit Hilfe eines Kunststofftrichters wird der Aortenklappenstent auf 7 mm zusammengefaltet. Die distalen Ösen des Stents haken wir auf die Nute des inneren Führungskatheters. So kann der Stent in den proximalen Teil des Katheters hineingezogen werden. Die runde, 1 cm lange Olive schließt das proximale Ende des Einführkatheters dicht ab.

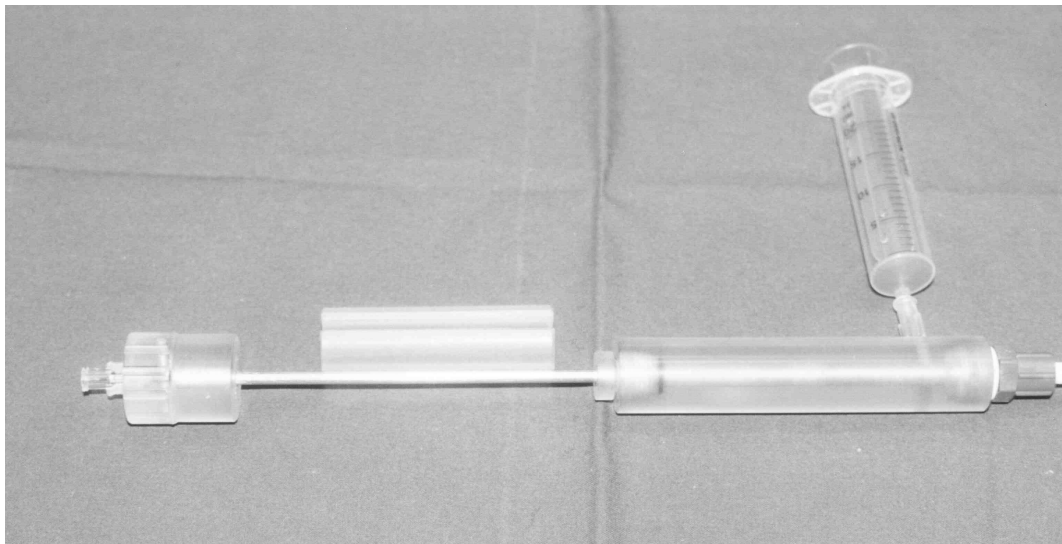
Zum Einbringen des Aortenklappenstents in das Kathetersystem wird der auf 4 °C gekühlte Stent durch einen Trichter gezogen, dessen Einfüllstutzen einen Innendurchmesser von 7 Millimetern aufweist. Aus diesem Trichtersystem schieben wir die drei Halteösen des Stents auf die Führungsnute des inneren Katheterschlauches und führen beide in die Metallhülse des äußeren Einführkatheters ein. Der Außendurchmesser dieser Metallhülse beträgt 8,3 mm, entsprechend einem maximalen Katheterdurchmesser von 25 F. Bis zur Implantation des Aortenklappenstents lagern wir den entsprechend vorbereiteten Einführkatheter in gekühlter

Kochsalzlösung und spülen regelmäßig das Katheterlumen ebenfalls mit vier Grad kalter Lösung durch, um eine ausreichende Kühlung des Nitinolstents zu gewährleisten.



**Abbildung 20: Freisetzen des Aortenklappenstents aus dem Implantationskatheter.**

Durch stufenweises Zurückziehen des äußeren Katheters wird der Aortenklappenstent zunächst mit seinen Bügeln, dann die Bioprothese und am Schluss die zweite Z-Reihe mit den Widerhaken freigegeben.



**Abbildung 21: Handstück des Implantationskatheters.**

Das vordere Griffstück ist fest mit dem äußeren Katheter verbunden, über den seitlichen Anschluss (Spritze) kann der Katheter bei der Implantation fortlaufend mit gekühlter Lösung gespült werden. Das hintere Griffstück ermöglicht durch Vor- und Zurückschieben sowie Drehbewegungen eine exakte Platzierung des Aortenklappenstents bei der Implantation.



### **2.3.2 Beschreibung des tierexperimentellen Modells: Prämedikation, Narkose und Katheterisierung**

Für die tierexperimentellen Untersuchungen des Aortenklappenstents aus Nitinol suchten wir ein Modell, bei dem Durchmesser der Aorta ascendens und Herzgröße der menschlichen Anatomie vergleichbar waren. Am geeignetsten erschienen daher Hausschweine mit einem Zielkörpergewicht von 100 kg, da diese Tiere zum einen in der kardiovaskulären Forschung etabliert sind, Aortenklappen von Schweinen menschlichen Klappen hinsichtlich der Anatomie am ähnlichsten sind, und wir die In-vitro-Tests erfolgreich an isolierten Schweineherzen von Schlachthoftieren durchgeführt haben (Duran, CM et Gunning, AJ 1968, Sands, MP, Rittenhouse, EA, et al. 1969, St Clair, RW, Booth, NH, et al. 1966).

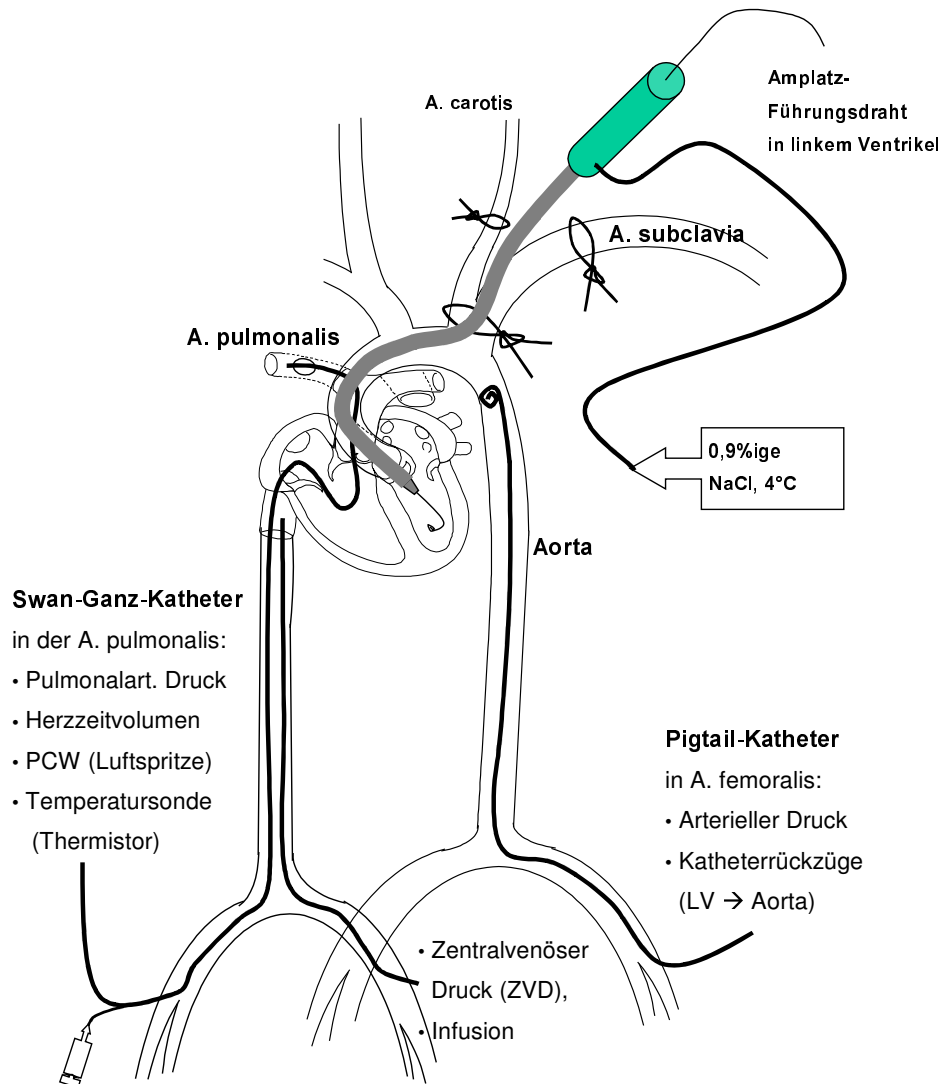
Insgesamt wurden Experimente an acht Schweinen mit Körpergewichten zwischen 94 und 118 kg durchgeführt, wobei zwei Tierexperimente als Pilotversuche im Rahmen der Katheterentwicklung zu werten sind. Auf diese beiden Tierversuche soll in Kapitel 3.3 eingegangen werden, da sich aus ihnen neue Aspekte bei der Konstruktion des Implantationskatheters ergaben. Der weiterentwickelte Katheter, wie er im vorangegangenen Kapitel beschrieben wurde, kam bei insgesamt sechs Schweinen (mittleres Körpergewicht  $105,3 \pm 8,69$  kg) zum Einsatz. Diese sechs Tierexperimente wurden in der im Folgenden beschriebenen Weise durchgeführt und sind Gegenstand der weiteren Betrachtungen, da diese Versuche im Hinblick auf spätere chronische Untersuchungen und erste humane Implantationen geplant waren. Die Narkoseführung und die Katheterplatzierung orientierte sich an den ersten Tierexperimenten mit dem Z-Stent am Schafmodell. Bei den Dosierungen der Medikamente werden im Folgenden die applizierten Dosen meist pro Kilogramm Körpergewicht ( / kg ) angegeben, da diese für die Versuchstiere vor dem jeweiligen Experiment ausgerechnet worden waren.

Am Vortag erhielten alle Tiere 300 mg Acetylsalizylsäure mit dem Futter. Zur Narkoseeinleitung am Versuchstag verabreichten wir den Tieren das Neuroleptikum Azaperon (Stresnil™, Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien) intramuskulär in einer Dosis von 2 mg / kg. Durch kontrollierte Lachgasbeatmung (70% N<sub>2</sub>O : 30% O<sub>2</sub>, Respirator Servo 900c, Siemens AG, München) hielten wir nach endotrachealer Intubation in Kombination mit der Dauerinfusion von Buprenorphin (0,01 mg/kg/h) und Midazolam (0,25 mg/kg/h) die Narkose in ausreichender Tiefe aufrecht. Bei der Beatmung mit einem positiven endexpiratorischen Druck von 5 cm H<sub>2</sub>O stellten wir Atemfrequenz und Zugvolumen entsprechend den arteriellen Blutgasanalysen ein, die im Abstand von 15 Minuten entnommen wurden. Während der Präparation bis zur erfolgten Implantation des Aortenklappenstents

gaben wir am Respirator dem Atemgemisch Halothan in einer Konzentration von 1 bis 2 Volumen % hinzu. Im Rahmen der Narkoseführung und beim Nachregeln der Beatmung wurde sorgfältig darauf geachtet, dass während des gesamten Experiments keine relevante Minderdurchblutungen wichtiger Organe auftrat.

Zunächst erfolgte die Eröffnung beider Leistenbeugen auf einer Länge von etwa 6 cm. Auf der linken Seite wurde sowohl A. femoralis und V. femoralis dargestellt. In die Vene legten wir einen mehrlumigen, 20 cm langen Katheter ein, über den der zentralvenöse Druck (ZVD) gemessen wurde und über welchen wir Infusionen und Medikamente applizierten. In die Arterie wurde ein 5F-Pigtail in Seldinger-Technik eingeführt, über den arterielle Blutgasanalysen abgenommen und die Drücke in linkem Ventrikel (PLV) und in der Aorta (PAo) gemessen wurden. Auf der contralateralen Seite kam nur die V. femoralis zur Darstellung. Hier insertierten wir einen Swan-Ganz-Katheter mit integrierter Thermistorsonde (Corodyn TD™, B. Braun AG, Melsungen, Deutschland). Mit Hilfe des proximal angebrachten Ballons, der mit 2 ml Luft gefüllt wurde, schwemmten wir den Katheter in die A. pulmonalis, wo wir den pulmonalarteriellen Druck (PPulm) und den pulmonal-kapillare Verschlussdruck (PCW) registrierten. Durch die Injektion von 10 ml gekühlter NaCl-Lösung in den rechten Vorhof durch den venösen Schenkel des Katheters konnte anhand der gemessenen Thermodilutionskurve das Herzzeitvolumen (HZV) ermittelt werden, indem ein Messcomputer (Corodyn Dualtherm™ HZV-Computer, B. Braun AG) das Flächenintegral der Thermodilutionskurve online analysierte. Bei allen Registrierungen der Hämodynamik erfolgten mindestens zwei HZV-Messungen, deren Mittelwert für weitere Betrachtungen verwendet wurde. Sämtliche Druckmessungen erfolgten mit Druck-Transducer (Dehnungsmeßstreifen-Druckrezeptor Statham P23 ID, Gould Inc., Oxnard, Kalifornien, USA), für die während des Experimentes immer wieder Nullabgleichungen vorgenommen wurden. Die Registrierung sämtlicher Messwerte erfolgte auf einen 200 mm Thermo-Schreiber (Thermoprinter UD 2108, Rikadenski Electronics, Freiburg, Deutschland). Um potentielle Thrombenbildungen zu vermeiden, wurden die Katheter regelmäßig mit heparinierter Kochsalzlösung (1000 IE Heparin / 1 Liter NaCl 0,9%) gespült. Die exakte Positionierung der Katheter erfolgte unter Einsatz der Röntgendurchleuchtung mit C-Bogen-Röntgenanlage (BV 22 HQ an CS 64, Philips, Eindhoven, Niederlande) und Darstellung mittels Monitoranlage (XG 2001/20 mit XQ 1285, Philips, Eindhoven, Niederlande), mit der auch während der Experimente alle Katheter zwischenzeitlich auf ihre korrekte Lage überprüft wurden. Von Anfang bis zum Ende des Experiments hatten wir eine transösophageale Echokardiographiesonde eingelegt und maßen repetitiv die maximale

Flussgeschwindigkeit in der nativen und nach Implantation des Aortenklappenstents in der Bioklappe mit der automatischen Bildanalyse Software des TEE-Gerätes (Kontron ECHOGRAPH SIGMA™, C.K.Medical, Ergolding). Die folgende Abbildung gibt die Katheterpositionen des tierexperimentellen Modells schematisch wieder.



**Abbildung 22: Katheterpositionen im tierexperimentellen Modell.**

Auf der *venösen Seite* platzierten wir einen Swan-Ganz-Katheter in der A. pulmonalis. Ein mehrlumiger Katheter zur Messung des zentralvenösen Druckes und zur Infusion der Katecholamine kam in der Vena cava inferior zu liegen. In das *arterielle System* wurden ein 5F-Pigtail-Katheter und der Einführkatheter des Aortenklappenstents mittels direkter Gefäßfreilegung eingebracht. Die A. subclavia und die A. carotis der linken Seite wurden distal und nach ihrem Zusammenfluss, in den der 25F-Katheter eingesetzt wurde, mit 4 mm breiten Haltebändern angeschlossen.

Der Implantationskatheter wurde in diesem tierexperimentellen Modell von der linken Schulter aus eingeführt. Um den Zusammenfluss von linker A. subclavia und A. carotis communis darzustellen und Ligaturen proximal und distal der Einführstelle des 25F-Katheters anlegen zu können, musste die linke Clavikula vom Sternum gelöst und eine partielle Sternotomie vom Manubrium aus über eine Länge von etwa 4 cm durchgeführt werden. Nach der Gefäßpräparation schoben wir zunächst mittels direkter Gefäßpunktion einen steifen, 0,035 Inch dicken Amplatzdraht unter Durchleuchtungskontrolle soweit vor, bis er mit seinem Pigtail-Ende im linken Ventrikel zu liegen kam. Anschließend wurden die drei Ligaturen an der A. carotis, der A. subclavia und um den gemeinsamen arteriellen Truncus der linken Seite angezogen und der Implantationskatheter über den Führungsdraht nach Stichinzision eingeführt. Zur Reduktion ventrikulärer Rhythmusstörungen wurden 1 mg/kg Lidocain (Xylocain™, AstraZeneca GmbH) i. v. vor der Stentimplantation gegeben.



**Abbildung 23: Präparation des arteriellen Zugangs an der linken Schulter.**

Die Clavikula ist am Sternum abgetrennt und nach unten lateral mobilisiert (Pfeil) worden. Die Schere markiert den Punktionsort zum Einbringen des Führungsdrahtes, über den nach Anschlingen der Gefäße der Implantationskatheter eingeführt wurde (kranial = rechts oben).

Alle Messungen der Drücke zeichneten wir mit einer Schreibgeschwindigkeit von 50 mm/s über mindestens 8 Herzaktionen auf, aus jeweils 3 konsekutiven Schlägen errechneten wir für

die weitere Versuchsauswertung den Mittelwert. Während des gesamten Versuches wurden EKG, PPulm, ZVD, PAo ununterbrochen mit einer Schreibgeschwindigkeit von 0,5 mm/s registriert. Durch repetitive Volumengaben versuchten wir, den ZVD möglichst auf dem Ausgangsniveau zu halten.

### **2.3.3 Implantation des Aortenklappen-Nitinolstents am schlagenden Herzen**

Nachdem unter der oben beschriebenen Katheterisierung eine Messung der hämodynamischen Ausgangsbedingungen erfolgt war, implantierten wir den Aortenklappenstent. Als Leitschiene diente der 0,035 Inch dicke Führungsdraht, welcher zuvor von der linken Arteria subclavia unter Durchleuchtungskontrolle mit seinem weichen Pigtail-Ende in der Spitze des linken Ventrikels platziert worden war. Beim Einführen des Implantationskatheters musste der Schnitt in der Wand der Arteria subclavia erweitert werden. Um relevante arterielle Blutungen zu verhindern, wurden die Arteria carotis, die Arteria subclavia und ihr gemeinsamer Zusammenfluss oberhalb des Aortenbogens bei der Implantation mit vier Millimeter breiten Zügeln angeschlossen. Unter Röntgendurchleuchtung mit dem C-Bogen und gleichzeitiger Kontrolle des linksventrikulären Ausflusstraktes im TEE schoben wir den Einführungskatheter in den Aortenbogen, in die Aorta ascendens und durch die native Aortenklappe hindurch bis in den linken Ventrikel vor. Zuvor hatten wir mit Hilfe von 20 ml Röntgenkontrastmittel, welches wir durch den Pigtail-Katheter in die Aortenwurzel injiziert hatten, die Position der Aortenklappe dargestellt.

Nachdem die Spitze des Implantationskatheters sicher im linken Ventrikel zu liegen kam, wurde durch vorsichtiges Zurückziehen der äußeren Katheterhülle der Stent mit seinem proximalen Bügeln freigegeben. Nun zogen wir den gesamten Katheter vorsichtig zurück, bis sich die 3 Bügel des Stents federnd im linksventrikulären Ausflusstrakt der Wand anlegten. Der Katheter wurde so gedreht, dass die drei um 120 Grad versetzten Bügel nicht das vordere Mitralsegel berührten. Durch vorsichtiges Zurückziehen der äußeren Katheterhülle wurde nun der Stent weiter freigegeben. Durch den Blutkontakt erwärmte sich das Nitinol rasch auf 37 Grad. Nach Überschreiten der Sprungtemperatur von 25 Grad erreichte der Stent jetzt den austenitischen Zustand und spannte sich auf seinen vorgebenen Durchmesser von 25 Millimeter aus. Gleichzeitig gaben wir die distalen Stentanteile durch weiteres Zurückziehen der äußeren Katheterhülle frei, und die distale Z-Reihe mit den Widerhaken verankerte sich in der Wand der Aorta ascendens. Im selben Moment, in dem der proximale Stentanteil aus dem Katheter freigegeben worden war und sich entsprechend erwärmte, spannte er die

Aortenbioprothese auf, während gleichzeitig die native Aortenklappe gegen die Wand gepresst wurde. So war es möglich, dass die implantierte Aortenbioprothese ohne Kreislaufunterbrechung die Funktion der alten Aortenklappe übernahm.

Nachdem der Aortenklappenstent ordnungsgemäß platziert worden war, zogen wir den inneren Katheter, an dessen Ende sich die 1 Zentimeter lange Kunststoffolive befand, vorsichtig unter Durchleuchtungskontrolle durch die sich nun öffnende und schließende Bioprothese hindurch. Der innere Katheter wurde soweit zurückgezogen, bis die Olive dicht an der Spitze des äußeren Katheters abschloss. Führungsdraht und Implantationskatheter konnten nun herausgezogen werden, die linke Arteria subclavia wurde komplett ligiert, um Blutverluste zu vermeiden.

Während des gesamten Implantationsvorganges wurden arterieller Blutdruck in der Aorta descendens, der Blutdruck in der Arteria pulmonalis, der Druck in der Vena cava inferior und das EKG fortlaufend überwacht. Nach Abschluss der Implantation wurden den Versuchstieren zur Vermeidung von Thrombenbildung an den Kathetern 10 000 Einheiten Heparin intravenös verabreicht. Die Beimischung von Halothan zur Beatmung wurde nun beendet. An den Versuchstieren wurden keine weiteren Manipulationen vorgenommen. Frühestens dreißig Minuten nach erfolgter Implantation des Aortenklappenstents begannen wir mit den hämodynamischen Stresstestungen unter Katecholamingabe.

### **2.3.4 Hämodynamische Messungen nach Implantation des Aortenklappen-Nitinolstents**

Ziel der hämodynamischen Messungen war es, die Funktion des Aortenklappenstents auch unter Kreislaufbedingungen, wie sie unter körperlicher Belastung auftreten können, zu testen. Bei erhöhter Pulsfrequenz können funktionell bedeutsame Flussbehinderungen im linksventrikulären Ausflusstrakt apparent werden. Bei gesteigerten diastolischen Blutdruckwerten nimmt die mechanische Belastung für den Aortenklappenstent zu. Um zu klären, ob sich der entwickelte Aortenklappenstent in Hinblick auf einen späteren humanen Einsatz auch unter derartigen Bedingungen im biologischen System bewährt, erfolgten die hämodynamischen Stresstestungen mit verschiedenen Katecholaminen.

Zunächst wurden erneut die hämodynamischen Parameter unter Ruhebedingungen registriert, bevor wir über eine Infusionspumpe Dopamin-Hydrochlorid (Dopamin Giulini 250, Thioli Pharma GmbH, Hannover) über den zentralvenösen Katheter infundierten. Wir begannen mit einer Dosierung von 5 µg/kg/min.. Nachdem unter laufender Infusion über mindestens drei Minuten stabile hämodynamische Bedingungen registriert worden waren, erfolgte eine neue

Messung der Kreislaufparameter. Wie bei den Ausgangsmessungen wurden auch unter der Stresstestung mindestens zwei Messungen des Herzzeitvolumens durchgeführt und der sich ergebende Mittelwert für die weiteren Betrachtungen notiert. Als zweite Belastungsstufe infundierten wir das Dopamin-Hydrochlorid mit 10 µg/kg/min.. Nachdem sich erneut über drei Minuten gleichbleibende zirkulatorische Verhältnisse gezeigt hatten, erfolgte eine weitere Aufzeichnung der hämodynamischen Parameter. Abschließend infundierten wir Dopamin mit einer Geschwindigkeit von 15 µg/kg/min.. Entsprechende Messungen erfolgten wiederum nach mindestens dreiminütiger Plateauphase der hämodynamischen Parameter.

Nach der höchsten Belastungsstufe wurde die Dopamin-Infusion beendet. Vor der nächsten Katecholamin-Testung wurde eine Pause eingelegt, wobei über mindestens 30 Minuten eine der Ausgangssituation vergleichbare Hämodynamik vorliegen musste, bevor die nächste Testreihe beginnen konnte. In dieser Zeit wurde jeweils das Tier auf Blutungen hin untersucht und der zentralvenöse Druck durch Infusion von physiologischer Kochsalzlösung und 10-prozentiger HydroxiäthylstärkeLösung (HAES-steril 10 % Fresenius AG, Oberursel) auf der Ausgangssituation vergleichbare Werte angehoben.

Für die zweite hämodynamische Stresstestung, bei der in erster Linie hohe Herzfrequenzen induziert werden sollten, erfolgte die Dauerinfusion von Dobutamin-Hydrochlorid (Dobutamin Solvay 250 mg, Solvay Arzneimittel, Hannover). Nach Registrierung der Ausgangshämodynamik wurde Dopamin mit 5 µg/kg/min. infundiert. Wie bei der Stresstestung mit Dopamin erfolgte bei allen weiteren Experimenten die Messung der Hämodynamik nach jeweils drei Minuten stabiler Aufzeichnung. Bei der zweiten Belastungsstufe infundierten wir Dopamin mit 10 Mikrogramm pro Kilogramm und Minute. Bei der dritten und höchsten Belastungsstufe wurde Dopamin mit einer Dosis von 15 Mikrogramm pro Kilogramm pro Minute infundiert. Anschließend wurde die Katecholamin-Infusion beendet und erneut durch Volumengabe der zentralvenöse Druck auf Ausgangswerte angehoben.

Nachdem über mindestens 30 Minuten stabile Ruhebedingungen geherrscht hatten, erfolgte die dritte Stresstestung, bei der eine Anhebung des arteriellen Blutdrucks primäres Ziel des Experiments war. Zu diesem Zweck infundierten wir Noradrenalin-Hydrochlorid (Arterinol 25, Aventis Pharma GmbH, Bad Sooden) mit steigenden Dosierungen über eine Infusionspumpe zentralvenös. Nach Messungen der Ruhe-Hämodynamik wurden in gleicher Weise wie bei den vorherigen Testreihen zunächst 0,5 µg/kg/min. Noradrenalin, dann 1,0 µg/kg/min. Noradrenalin und abschließend auf der höchsten Belastungsstufe 1,5 µg/kg/min. Noradrenalin infundiert. Auf allen Belastungsstufen wurden Messungen der Hämodynamik

und Messungen der Fließgeschwindigkeit mit dem TEE in gleicher Weise wie bei den vorherigen Testreihen durchgeführt.

### **2.3.5 Sektion der Versuchstierherzen nach den Akutversuchen**

Da die Implantation des Aortenklappenstents und die Katheterisierung nicht unter sterilen Bedingungen durchgeführt wurden und das operative Trauma der Versuchstiere relativ groß war, wurde 6 Stunden nach Implantation des Aortenklappenstents den Tieren Kaliumchlorid i. c. injiziert, was mit einem irreversiblen Kreislaufstillstand das Experiment beendete. Zuvor erfolgten abschließende Messungen der Hämodynamik. Durch mediane Sternotomie wurde der Brustkorb weit eröffnet. Das Herz wurde im Perikardbeutel von den venösen Gefäßen und den Lungengefäßen abgetrennt. Die Aorta wurde in der Mitte des Aortenbogens abgesetzt und von ihren Seitenästen gelöst, so dass das Herz und die ersten 10 Zentimeter der Aorta im ganzen herausgenommen werden konnten. Nun erfolgte die vorsichtige Freilegung der Aortenwurzel, indem der linke Ventrikel und die Aorta in ihrem anterioren Anteil längs aufgeschlitzt wurden. So war es möglich, eine gute Orientierung über die Lage des Aortenklappenstents im linksventrikulären Ausflusstrakt zu erhalten. In die Herzkranzgefäße führten wir von epikardial kleine Knopfsonden ein, um zu prüfen, ob Anteile des Stents die Koronarostien verlegten. Bei der Sektion wurde ferner darauf geachtet, ob Anteile des Aortenklappenstents den Mitralklappenapparat beschädigten oder berührten. Die Wand der Aorta ascendens wurde auf Perforationen und Läsionen hin untersucht. Die Befunde wurden fotografisch und schriftlich dokumentiert.

## **2.4 Theoretische Betrachtungen und statistische Analysen**

### **2.4.1 Errechnung der Druck- und Zugbelastung eines Aortenklappenprothesen tragenden Stents**

Während die Aortenklappenöffnungsfläche beim Menschen im Mittel 3 cm<sup>2</sup> beträgt, liegt die Gesamtfläche der Aortenklappe im Lumen im Mittel bei 4 bis 5 cm<sup>2</sup>. Die maximalen Druckgradienten liegen je nach diastolischem Blutdruck bei 60 bis 80 mmHg, doch unter Extremsituationen können bis zu 180 mmHg auf die Klappe wirken. Entsprechend muss der Halteapparat der Aortenklappe für diese definierten Kräfte eine sichere Verankerung gewährleisten. In dem von uns entwickelten Verfahren bildet der Nitinolstent den Halteapparat für die Bioprothese, welche bei einem Durchmesser von 25 mm eine



Querschnittsfläche von rund  $5\text{cm}^2$  aufweist. Um eine ausreichende Sicherheit zu gewährleisten, wurden daher bei der Konstruktion des Stents die folgenden Rahmenbedingungen anhand theoretischer Betrachtungen definiert:

*Maximale Aortenklappenfläche (AQmax):*  $5\text{ cm}^2$  (=  $0,0005\text{ m}^2$ )  
*Maximale Blutdruckdifferenz über der Klappe (dPmax):*  $180\text{ mmHg}$  (=  $23979,96\text{ N m}^{-2}$ )  
 (Diastolischer Aortendruck – linksventrikulärer diastolischer Druck)  
 Damit wirkt eine *maximale Kraft* ( $F_{\text{max}} = A_{\text{qmax}} * dP_{\text{max}}$ ) von  $11,8\text{ N}$   
 auf den Stent, was einer Gewichtskraft von  $1,20\text{ kg}$  entspricht.

Bei einer Aortenklappe mit einer AQmax von  $5\text{ cm}^2$  (Diameter  $25\text{ mm}$ ) und einem dPmax von  $100\text{ mmHg}$  beträgt die Fmax  $0,6797\text{ kg}$ . Die folgende Tabelle gibt die Werte für Fmax in Abhängigkeit von dPmax und AQmax wieder:

Diameter: (mm)	19mm				21mm			
Fläche: (cm <sup>2</sup> )	2,84cm <sup>2</sup>				3,46cm <sup>2</sup>			
dPmax: (mmHg)	100	120	140	160	100	120	140	160
gFmax: (kg)	0,3855	0,4626	0,5396	0,6167	0,5648	0,6778	0,6592	0,7534
Diameter: (mm)	23mm				25mm			
Fläche: (cm <sup>2</sup> )	4,15cm <sup>2</sup>				4,91cm <sup>2</sup>			
dPmax: (mmHg)	100	120	140	160	100	120	140	160
gFmax: (kg)	0,3855	0,4626	0,7908	0,9037	0,5648	0,6778	0,9343	1,0678

Tabelle 1: Abhängigkeit der auf den Stent wirkenden maximalen Gewichtskräfte (gFmax) von Klappendiameter und maximaler Blutdruckdifferenz (dPmax) über der Bioklappe (Umrechnungsfaktoren:  $1\text{ mmHg} = 133,322\text{ Nm}^{-2}$ , Gravitationskonstante:  $g = 9,80665\text{ ms}^{-2}$ ).

## 2.4.2 Statistische Datenanalyse

Die Mittelwerte (MW) wurden aus der Summe der Einzelwerte, dividiert durch die Anzahl der Versuchsreihen (n) berechnet. Durch die Wurzel des Quotienten aus der Quadratsumme der Differenz der Einzelwerte zum Mittelwert und (n-1) ergab sich die jeweilige Standardabweichung (SD):

$$MW = \frac{\sum \text{Einzelwerte}}{n} \quad SD = \sqrt{\frac{\sum (\text{Einzelwert} - MW)^2}{n - 1}}$$

Im statistischen Vergleich zwischen Messungen in vitro mit nativen Klappen und nach Implantation des Aortenklappenstents bzw. im Vergleich zu Pulmonal- oder Perikardklappen wurden die Differenzen zwischen den verschiedenen Klappen beschrieben und hinsichtlich der jeweiligen Signifikanzniveaus mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Test ('Rangsummentest') für verbundene Stichproben überprüft (Rosner, B et Grove, D 1999). Dabei wurde für einen p-Wert >0,05 keine Signifikanz (n. s.) angenommen. Es galten für p<=0,05 mäßige und für p<=0,01 relevante und für p<= 0,001 hochgradige Signifikanzen nach Rangsummenanalyse im zweiseitigen Testverfahren (McCornack, RL 1965). Eine statistische Datenanalyse der tierexperimentellen Untersuchungen konnten wir aufgrund der geringen Fallzahlen (n=4) nicht durchführen. Entsprechend sind jeweils nur die Mittelwerte und die dazugehörigen Standardabweichungen wiedergegeben.

Die Dokumentation der Daten und Erstellung der Grafiken erfolgte unter Zuhilfenahme der Tabellenkalkulationssoftware Excel (Microsoft™ Excel 2000, Microsoft™ GmbH, Verl, Deutschland). Die statistischen Tests wurden mit dem Statistikprogramm SPSS (SPSS™ 11.0 für Windows™, SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

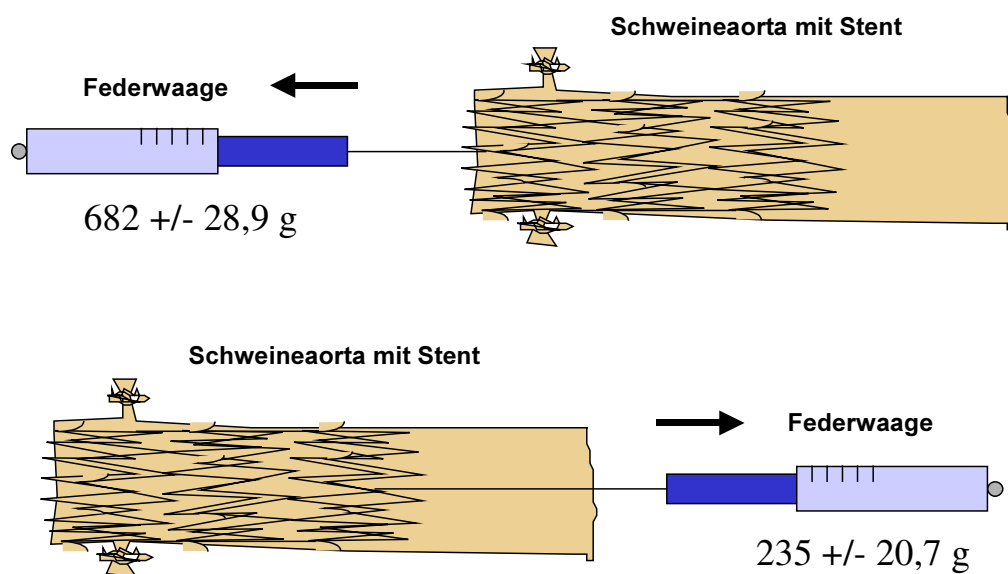
### 3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der jeweiligen Projektphasen sind in Tabellen oder in Textform zusammengefasst wiedergegeben. Einzelne Teilaspekte, die im Rahmen der Dateninterpretation gesondert zu betrachten sind, werden in den Kapiteln des Diskussionsteiles graphisch oder auszugsweise tabellarisch dargestellt. Sofern nichts anderes angegeben wird, fassen die Tabellen die Mittelwerte und entsprechenden Standardabweichungen der Versuchsreihen zusammen. Besonderheiten einzelner Versuchsergebnisse sind getrennt hervorgehoben.

#### 3.1 Messergebnisse der Untersuchungen am Z-Stent

##### 3.1.1 Messung der Verankerungskräfte des modifizierten Z-Stents

Zur Prüfung der Verankerungskräfte des Z-Stents führten wir Messungen mit einer Federwaage durch, wobei an sechs isolierten Aortenstücken diejenige Zugkraft gemessen wurde, bei der es zu einer sichtbaren Dislokation des Stents kam. Die Aortenstücke wiesen Durchmesser zwischen 20 mm und 24 mm ( $22,0 \pm 1,41$  mm) auf.



**Abbildung 24: Verankerungskräfte des Z-Stents ermittelt mit einer Federwaage.**

Auf der Abbildung werden die jeweiligen Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus Messungen in sechs isolierten Aortensegmenten wiedergegeben.

Für die antegrade Zugrichtung ermittelten wir eine Dislokation ab einer Zugkraft von im Mittel  $235 \pm 20,7$  g. Der niedrigste gemessene Wert aller Untersuchungsreihen betrug 201 g. Entsprechend ist eine antegrade Dislokation des Stents bei Verankerungskräften bis zu 200 g auszuschließen.

Bei der Analyse der retrograden Zugfestigkeit, die den Stent gegen eine ventrikelnwärts gerichtete Dislokation absichert, ergab sich ein Messwert von  $682 \pm 28,9$  g. Der niedrigste gemessene Wert betrug dabei 633 g. Bei einer 21 mm großen Bioprothese könnte dieser Stent entsprechend einer Druckdifferenz von bis zu 134,5 mmHg standhalten (vergl. Kap. 2.4.1), bevor es zur Dislokation des Klappenstents in Richtung auf den Ventrikel käme.

### 3.1.2 Strömungsdynamische Untersuchungen am Z-Stent mit Bioklappe

Als Diameter der Aortenbioklappen im Bereich des Klappenringes wurden zwischen 19 mm und 24 mm ( $21,5 \pm 1,75$  mm) gemessen. Die für die Experimente verwendeten Aortenpräparate zeigten innere Durchmesser im Bereich von 20 mm bis 23 mm ( $21,7 \pm 1,11$  mm). In einem künstlichen Kreislaufmodell simulierten wir mittels einer Rollerpumpe physiologische Drücke, wobei eine Flussrate von 5 l/min. eingestellt wurde. Der systolische Blutdruck lag nach optimierter Höhenpositionierung des Volumenreservoirs bei  $120,1 \pm 8,97$  mmHg, während der diastolische Druck im Mittel  $61,4 \pm 5,24$  mmHg betrug. Aus den insgesamt 18 Messreihen an 6 Aortenklappenstents ergab sich in den Messungen ein durchschnittlicher Leckfluss von  $109,6 \pm 34,22$  ml/min.

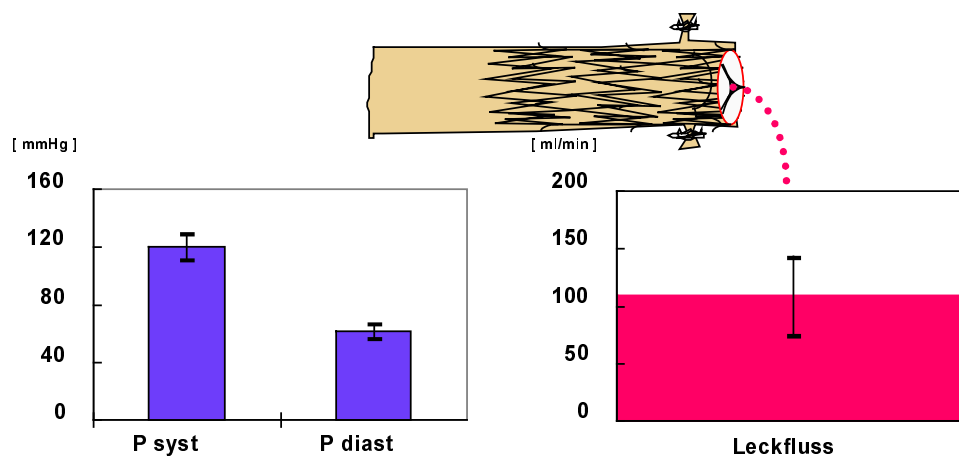


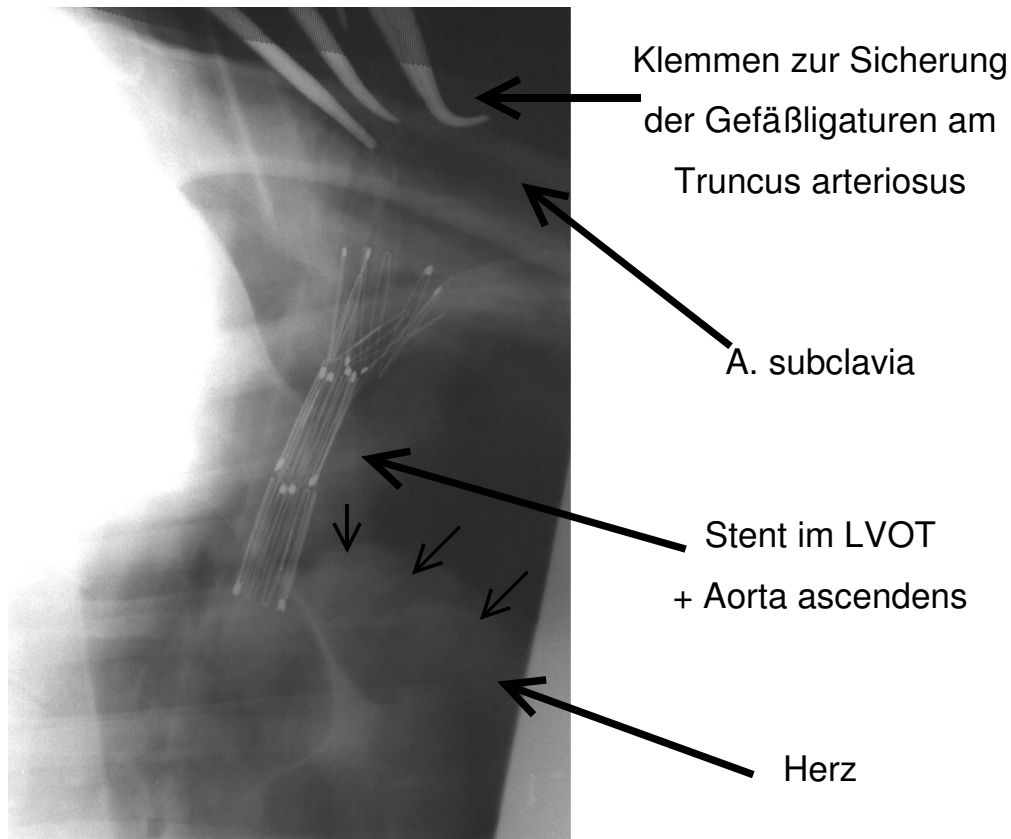
Abbildung 25: Ergebnisse der Messung des Leckflusses mit dem Z-Stent.

Bei einem pulsatilen Druck von 120 mmHg zu 61 mmHg wurden die Leckflüsse an sechs verschiedenen Aortenklappenstents gemessen, wobei die jeweiligen Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus 3 Messreihen an jedem Stent ( $n=18$ ) errechnet wurden.

Unter pulsatiler Perfusion durch eine Rollerpumpe wurden bei einem Fluss von 5 l/min mittlere Drücke von  $133,2 \pm 1,57$  mmHg „systolisch“ und  $67,5 \pm 2,05$  mmHg „diastolisch“ vor dem Stent (P1) gemessen, die distalen Drücke (P2) betragen entsprechend  $119,5 \pm 2,22$  mmHg zu  $60,7 \pm 1,97$  mmHg. Folglich ergaben sich mittlere „systolische“ Druckgradienten von  $13,7 \pm 3,20$  mmHg und während der „Diastole“ von  $6,8 \pm 3,76$  mmHg. Die Bezeichnungen „systolisch“ und „diastolisch“ sind dabei in Anlehnung an den pulsatilen Blutdruck in vivo angelehnt, dem das Druckmaximum und – minimum der Rollerpumpe in diesem Modell entsprechen soll. Als Mitteldrücke registrierten wir vor dem Stent  $P1 = 89,4 \pm 1,90$  mmHg und hinter dem Stent  $P2 = 80,3 \pm 2,05$  mmHg, woraus sich ein mittlerer Druckgradient von 9,1 mmHg ergab.

### **3.1.3 Ergebnisse erster Implantationsversuche des Z-Stents im Schaf**

Bei den ersten Tierexperimenten wurde mit einer 24F-Gefäßschleuse der zusammenfaltete Z-Stent mit eingenähter Klappe in den Truncus arteriosus der Schafe eingebracht. Dabei wurden folgende Resultate erzielt: Bei einem Tier kam es zu einer Dissektion der Aorta descendens beim Vorschieben des Katheters in der falschen Richtung. Das Tier verstarb infolge des starken intra-thorakalen Blutverlustes, bevor der Stent platziert werden konnte. Im zweiten Tierversuch konnte der Katheter bis in den linken Ventrikel vorgeschoben werden. Da der Führungsdraht in die Aorta ascendens umgeschlagen war, verhakte sich der Stent bei der Freisetzung aus dem Katheter. Das sofort einsetzende Kammerflimmern war möglicherweise durch die mechanische Manipulation im Ventrikel in Kombination mit der akut aufgetretenen Aorteninsuffizienz ausgelöst worden. Weder repetitive Defibrillationen noch die Gabe von weiterem Xylocain in Dosen von je 100 mg i. v. konnten wieder einen stabilen Rhythmus herstellen, so dass auch dieses Tier bei dem Versuch der Implantation verstarb. Beim dritten Schaf gelang es uns, den Klappenstent orthotop freizusetzen, wie im folgenden Röntgenbild zu sehen ist.



**Abbildung 26: Röntgenaufnahme eines Schaffthorax nach Implantation des Z-Stent.**

Die um 45° nach rechts gekippte Aufnahme zeigt auf dem Hemithorax den Z-Stent mit eingenähter Aortenbioklappe im Ausflusstrakt des linken Ventrikels (LVOT), der nach Freilegung der großen Gefäße über den Truncus arteriosus mittels 24F-Einführschleuse eingebracht wurde. Die Seitenäste des Truncus sowie die Arteriae carotae externa und interna auf der linken Seite sind für die Implantation mit Gummibändern ligiert worden, welche wir durch Klemmen (oberer Bildrand) sicherten. Der Herzschatten ist auf der Abbildung mit kleinen Pfeilen markiert.

Nach der Implantation des Z-Stents im linksventrikulären Ausflusstrakt kam es zu ausgeprägten ST-Strecken-Elevationen im EKG. Nach einer Minute folgte ein arterieller Druckabfall mit konsekutivem Kammerflimmern. Bei der Sektion des Herzens stellte sich heraus, dass der Stent mit der Klappe um etwa 2 cm zu weit kranial platziert worden war. Die Verlegung des Ostiums der linken Kranzarterie durch eine Kommissur der Bioklappe führte zu einer schweren Ischämie des linken Ventrikels mit akutem Pumpversagen.

Als Zusammenfassung dieser ersten Versuche mit dem Z-Stent in vivo mussten wir feststellen, dass sowohl technische Unzulänglichkeiten des Einführkatheters als auch Fehler bei der exakten Positionierung des Klappenstents einen letalen Ausgang zur Folge hatten. Neben einer Modifikation des Implantationsverfahrens sollte daher nach einer Möglichkeit zur mechanisch stabilen und bezüglich der Lage sicheren Methode der Stentimplantation

gesucht werden. Vor nachfolgenden Experimenten in vivo setzten wir folglich umfangreiche Entwicklungen in vitro zur Optimierung des Systems und des Implantationsverfahrens.

### **3.2 In-vitro-Untersuchungen mit dem Nitinolstent**

Nach umfangreichen Vorarbeiten zur Optimierung des Stentdesigns mittels Computersimulation, welche durch Ingenieure des Fraunhoferinstitutes Jena geleistet wurden, entwarfen wir, basierend auf den Experimenten mit dem Z-Stent aus Stahl, einen ebenfalls selbstexpandierenden Stent aus Nitinol. Vor ersten Einsätzen dieses Stents in vivo waren entsprechende Tests in vitro notwendig. Diese hatten jeweils wieder direkte Rückkopplung auf das Stentdesign, so dass wir im folgenden Kapitel die abschließenden Versuchsreihen mit der zwanzigsten Generation des Nitinolstents, wie er später auch in den Tierexperimenten zum Einsatz kam, zusammenfassend beschreiben werden. Die In-vitro-Untersuchungen an vorangegangenen Entwicklungsreihen des Nitinolstents sind an anderer Stelle beschrieben (Lutze, D 2001).

#### **3.2.1 Verankerungskraft des Nitinolstents in vitro**

In der folgenden Tabelle werden die mittels Federwaage gemessenen Verankerungskräfte des Nitinolstents aus zehn Messungen an isolierten Aortenstücken zusammengefasst. Die Aortensegmente wiesen dabei einem mittleren Durchmesser von  $22,8 \text{ mm} \pm 1,21 \text{ mm}$  auf.

Zugrichtung	Gewichtskraft bis zur Dislokation	
Antegrad	514 ± 60,4	g
	109,2 ± 12,82	mmHg
Retrograd	1032 ± 110,6	g
	219,2 ± 23,49	mmHg

*Tabelle 2: Verankerungskräfte des Nitinolstents* gemessen mit einer Federwaage in antegrader (nach distal) und retrograder (ventrikelwärts) Zugrichtung in einem isolierten Aortensegment. Die errechneten Druckdifferenzen, bis zu denen bei der jeweiligen Gewichtskraft eine sichere Verankerung gewährleistet wird, sind auf eine Aortenklappe mit einem Durchmesser von 21 mm bezogen.

Die retrograden Gewichtskräfte der Federwaage lagen bei den Messungen zwischen 890 g und 1200 g; in antegrader Richtung registrierten wir eine Dislokation bei maximalen Zugkräften von 410 g bis 610 g. Die ermittelten Verankerungskräfte des Nitinolstents könnten entsprechend bei Verwendung einer Bioprothese mit 25 mm Durchmesser Druckdifferenzen von bis zu 155 mmHg zwischen Aorta und Ventrikel während der Diastole und bis zu 77 mmHg während der systolischen Klappenöffnung standhalten, bevor es zu einer retrograden bzw. antegraden Dislokation käme. Wie in der Tabelle dargestellt, würden bei einer Aortenklappe mit einem Durchmesser von 21 mm, wie sie z. B. bei den Tierexperimenten zum Einsatz kam, die maximalen Druckdifferenzen 219 mmHg in retrograder und 119 mmHg in antegrader Richtung betragen, bevor der Nitinolstent seine ursprüngliche Position verlassen würde.

### **3.2.2 Ergebnisse der In-vitro-Testungen des Aortenklappenstents aus Nitinol unter linearem Fluss**

Im Rahmen der Testung des Aortenklappenstents aus Nitinol im Linearfluss-Modell wurden zum Vergleich unter analogen Versuchsbedingungen Messungen an nativen Aortensegmenten mit Klappe durchgeführt, in die kein Klappenstent implantiert worden war. Die Durchmesser der 13 Aortenklappen lagen zwischen 21 und 24 mm, wobei der Mittelwert 22,2 mm bei einer Standardabweichung von  $\pm 1,18$  mm betrug. Die sechs nativen Aorten mit unfixierten Klappen, welche zum Vergleich unter denselben Versuchsbedingungen getestet wurden, wiesen einen mittleren Durchmesser des Klappenringes von  $21,7 \text{ mm} \pm 1,86 \text{ mm}$  auf. Die Differenzen erreichten im zweiseitigen Wilcoxon-Test ein mäßiges Signifikanzniveau wie in der nachfolgenden Tabelle zu ersehen ist:



Fluss:	Ao nativ	Ao- Stent	p-Wert
1 l/min.	0,7 ± 0,49 mmHg	0,8 ± 0,71 mmHg	0,043
2 l/min.	1,0 ± 0,81 mmHg	2,0 ± 1,62 mmHg	0,028
3 l/min.	1,6 ± 0,37 mmHg	3,3 ± 2,76 mmHg	0,028
4 l/min.	2,2 ± 0,71 mmHg	5,0 ± 3,91 mmHg	0,028
5 l/min.	3,0 ± 0,78 mmHg	6,5 ± 5,25 mmHg	0,028
6 l/min.	3,3 ± 0,74 mmHg	8,3 ± 6,82 mmHg	0,028
7 l/min.	4,1 ± 1,01 mmHg	9,8 ± 7,96 mmHg	0,028
8 l/min.	4,6 ± 1,06 mmHg	11,5 ± 10,66 mmHg	0,028
9 l/min.	5,4 ± 1,35 mmHg	12,1 ± 12,07 mmHg	0,043
10 l/min.	6,8 ± 1,69 mmHg	15,4 ± 14,48 mmHg	0,027

*Tabelle 3: Transvalvuläre Druckgradienten* in mmHg (Mittelwerte ± Standardabweichungen) von Aortenpräparaten mit nativer Klappe (Ao nativ, 6 Messreihen) und von Aortensegmenten mit implantiertem Aortenklappenstent (Ao-Stent, 26 Messreihen) unter linearen Flussbedingungen im künstlichen Kreislaufmodell aufgetragen in Abhängigkeit vom Fluss der Zentrifugalpumpe (1 bis 10 l/min.). Der p-Wert nach dem Wilcoxon-Test wurde für das zweiseitige Signifikanzniveau errechnet.

### 3.2.3 Ergebnisse der In-vitro-Testungen des Aortenklappenstents aus Nitinol im pulsatilen Kreislaufmodell



*Abbildung 27: Druckregistrierung unter pulsatilem Fluss.*

Bei einer Pumpfrequenz von 50/min. und einem Schlagvolumen von 60 ml wurde vor dem Aortenklappenstent ein Druck p1 („ventrikulär“) von 160 mmHg und dahinter ein Druck p2 („aortal“) von 151 mmHg gemessen. Der diastolische Druckgradient betrug 80 mmHg ( $\Delta p_{dia}$ ). Der mittlere Druckgradient wurde mit Hilfe eines Computers digital nach Planimetrie der beiden Druckkurven ermittelt.

An 11 Aortenklappenstents untersuchten wir in einem pulsatilen Kreislaufmodell, welches durch einen Harvard-Ventrikel angetrieben wurde, die mittleren Druckgradienten während der Systole mit folgenden Ergebnissen:

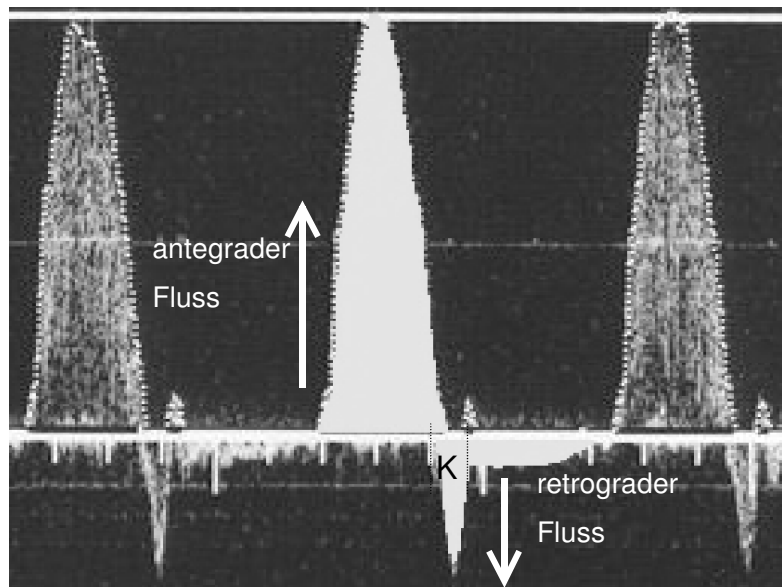
Fluss	Frequenz	SV	Mittlerer Druckgradient	
1,5 l/min.	50/min.	30 ml	1,7 ± 1,25	mmHg
2,1 l/min.	70/min.		2,4 ± 2,18	mmHg
2,7 l/min.	90/min.		3,8 ± 2,97	mmHg
3,0 l/min.	50/min.	60 ml	4,0 ± 3,30	mmHg
4,2 l/min.	70/min.		5,3 ± 5,02	mmHg
5,4 l/min.	90/min.		5,5 ± 4,20	mmHg
4,5 l/min.	50/min.	90 ml	5,0 ± 4,87	mmHg
6,3 l/min.	70/min.		7,0 ± 6,86	mmHg
8,1 l/min.	90/min.		9,0 ± 10,54	mmHg

*Tabelle 4: Transvalvuläre, mittlere Druckgradienten* in mmHg (Mittelwerte ± Standardabweichungen) von 11 Aortensegmenten mit implantiertem Aortenklappenstent unter pulsatilen Flussbedingungen im künstlichen Kreislaufmodell. In Abhängigkeit von den Schlagvolumina (SV) und der Pumpfrequenzen (50 bis 90/min.) des Harvard-Ventrikels wurden Flüsse zwischen 1,5 und 8,1 l/min. generiert.

Aus den jeweiligen Druckgradienten errechneten wir die funktionellen Klappenöffnungsflächen mit der Gorlinformel, wobei die systolische Ejektionsperiodenzeit und das Schlagvolumen durch die Voreinstellung am Harvard-Ventrikel definiert worden waren. Die oben zusammengefassten mittleren Druckgradienten waren durch computergestützte Planimetrie ermittelt worden. Die sich ergebenden funktionellen Klappenöffnungsflächen fasst die folgende Tabelle zusammen:

Fluss	Frequenz	SV	Funktionelle Klappenöffnungsflächen	
1,5 l/min.	50/min.	30 ml	1,4 ± 0,63	cm <sup>2</sup>
2,1 l/min.	70/min.		1,7 ± 0,63	cm <sup>2</sup>
2,7 l/min.	90/min.		1,7 ± 0,69	cm <sup>2</sup>
3,0 l/min.	50/min.	60 ml	1,7 ± 0,55	cm <sup>2</sup>
4,2 l/min.	70/min.		2,3 ± 0,84	cm <sup>2</sup>
5,4 l/min.	90/min.		2,6 ± 0,83	cm <sup>2</sup>
4,5 l/min.	50/min.	90 ml	2,3 ± 0,72	cm <sup>2</sup>
6,3 l/min.	70/min.		2,7 ± 0,83	cm <sup>2</sup>
8,1 l/min.	90/min.		3,3 ± 0,87	cm <sup>2</sup>

*Tabelle 5: Funktionelle Klappenöffnungsflächen errechnet nach der Gorlinformel unter pulsatilen Flussbedingungen in Relation zum Schlagvolumen (SV) und der jeweiligen Pumpfrequenz von 11 Aortensegmenten mit implantiertem Aortenklappenstent im künstlichen Kreislaufmodell (Mittelwerte ± Standardabweichungen).*



*Abbildung 28: Flussmessungen mit dem Dopplerdraht vor dem Aortenklappenstent. Die Regurgitationsfraktion wurde aus dem Verhältnis von retrogradem zu antegradem Fluss entsprechend der planimetrischen Analyse der Doppler Registrierung errechnet, wobei der physiologische Rückfluss während des Klappenschlusses (K) unberücksichtigt blieb.*

Wie in der obigen Abbildung gezeigt, ergaben der mittels Doppler gemessene retrograde Fluss bezogen auf den antegraden Fluss die Regurgitationsfraktion. Ihre Abhängigkeit von den Pumpfrequenzen und Schlagvolumina wird in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Fluss	Frequenz	SV	Regurgitationsfraktion	
1,5 l/min.	50/min.	30 ml	19 ± 14,7	%
2,1 l/min.	70/min.		17 ± 11,6	%
2,7 l/min.	90/min.		10 ± 6,8	%
3,0 l/min.	50/min.	60 ml	10 ± 8,0	%
4,2 l/min.	70/min.		6 ± 2,4	%
5,4 l/min.	90/min.		6 ± 1,9	%
4,5 l/min.	50/min.	90 ml	6 ± 4,1	%
6,3 l/min.	70/min.		6 ± 3,6	%
8,1 l/min.	90/min.		6 ± 2,6	%

**Tabelle 6: Ergebnisse der Leckflussmessungen im pulsatilem Kreislaufmodell.** Die Regurgitationsfraktionen sind in Abhängigkeit von den Flüssen im Kreislaufmodell, welche entsprechend den Schlagvolumina (SV) und den Pumpfrequenzen (50 bis 90/min.) des Harvard-Ventrikels zwischen 1,5 und 8,1 l/min. lagen, als Mittelwerte ± Standardabweichungen von Messungen an 11 Aortensegmenten dargestellt. Dabei gibt die Regurgitationsfraktion den prozentualen Anteil des durch die Doppler-Flussmessung ermittelten Rückflusses während der Diastole im Verhältnis zum antegraden Fluss während der Systole an.

Nach Abschluss der Messungen in isolierten Aortensegmenten setzten wir die Klappenstents in eine transparente PVC-Messkammer ein. Es zeigte sich bei allen 11 Klappenpräparationen eine ausreichende Beweglichkeit und ein sicherer Sitz der Klappe im Stent. Die Schließbewegungen waren in allen Fällen visuell als unauffällig eingestuft worden.

Vergleichende Messungen mit verschiedenen Klappentypen erfolgten bei einer vordefinierten Pumpfrequenz von 70/min. bei Schlagvolumina von 30ml, 60 ml und 90 ml wie in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. Diese Messreihen sollten Aufschluss über das für die Experimente in vivo am besten geeignete Klappenmaterial geben. Da initial nur Aortenbioprothesen zur Verfügung standen, waren die meisten Versuche mit diesem Klappenmaterial erfolgt. Erst zu Beginn der dritten Projektphase in Vorbereitung auf die Tierexperimente standen Pulmonal- und Perikardklappen zur Verfügung.

SV	Fluss		AoV (n=11)	PV (n=6)	SPB (n=3)
30 ml	2,1 l/min	dP (mmHg)	2,4 ± 2,18	2,0 ± 0,88	1,4 ± 0,49
			└─ p = 0,916 ─┘		└─ p = 1,000 ─┘
			└─ p = 0,285 ─┘		
		%Leck	17 ± 11,6	12 ± 4,8	11 ± 1,6
			└─ p = 0,600 ─┘		└─ p = 0,109 ─┘
			└─ p = 0,593 ─┘		
60 ml	4,2 l/min	dP (mmHg)	5,3 ± 5,02	4,8 ± 2,94	2,9 ± 0,75
			└─ p = 0,917 ─┘		└─ p = 1,000 ─┘
			└─ p = 0,285 ─┘		
		%Leck	6 ± 2,4	7 ± 2,5	9 ± 2,9
			└─ p = 0,116 ─┘		└─ p = 1,000 ─┘
			└─ p = 0,285 ─┘		
90 ml	6,3 l/min	dP (mmHg)	7,0 ± 6,86	4,3 ± 2,36	6,7 ± 3,16
			└─ p = 0,917 ─┘		└─ p = 0,109 ─┘
			└─ p = 1,000 ─┘		
		%Leck	6 ± 3,6	6 ± 3,7	7 ± 1,9
			└─ p = 0,400 ─┘		└─ p = 0,285 ─┘
			└─ p = 0,109 ─┘		

**Tabelle 7: Vergleichende Messungen mit verschiedenen Bioprothesen** im Klappenstent bezüglich mittlerem Druckgradienten (dP) und Regurgitationsfraktion (%Leck): Aortenklappen (AoV) und Pulmonalklappen (PV) vom Schwein, Perikardklappen (SPB) aus bovinem Perikardgewebe (Mittelwerte ± Standardabweichungen). Die Messungen erfolgten im pulsatilen Flussmodell bei einer Pumpfrequenz von 70/min. und variablen Schlagvolumina (SV) von 30, 60 und 90 ml. Der p-Wert nach dem Wilcoxon-Test wurde für das zweiseitige Signifikanzniveau errechnet.

### 3.2.4 In-vitro-Messungen der Koronarperfusion nach Implantation des Aortenklappenstents

Zur Klärung der Frage, ob durch die Implantation des Aortenklappenstents die Koronarperfusion z. B. durch mechanische Kompression oder Verziehung beeinträchtigt werden kann, führten wir standardisierte Flussmessungen in den Kranzgefäßen von sieben nativen Schweineherzen durch, die wir jeweils am Schlachttag unfixiert erhalten hatten und frisch präparierten. Die ermittelten Feuchtgewichte der Schweineherzen lagen zwischen 300 g und 420 g. Wie aus den nachfolgenden Tabellen zu ersehen, bestanden zwischen den Flüssen vor und nach Implantation des Aortenklappenstents keine wesentlichen Unterschiede, was sich auch in den fehlenden Signifikanzniveaus im Wilcoxon-Test widerspiegelt.

LCA	vor	nach Stent	p-Wert
50 mmHg	91 ± 6,7 ml/min.	91 ± 3,2 ml/min.	0,854
100 mmHg	129 ± 2,4 ml/min.	127 ± 1,8 ml/min.	0,257
150 mmHg	162 ± 3,5 ml/min.	161 ± 2,3 ml/min.	0,425
200 mmHg	193 ± 4,0 ml/min.	190 ± 2,0 ml/min.	0,230

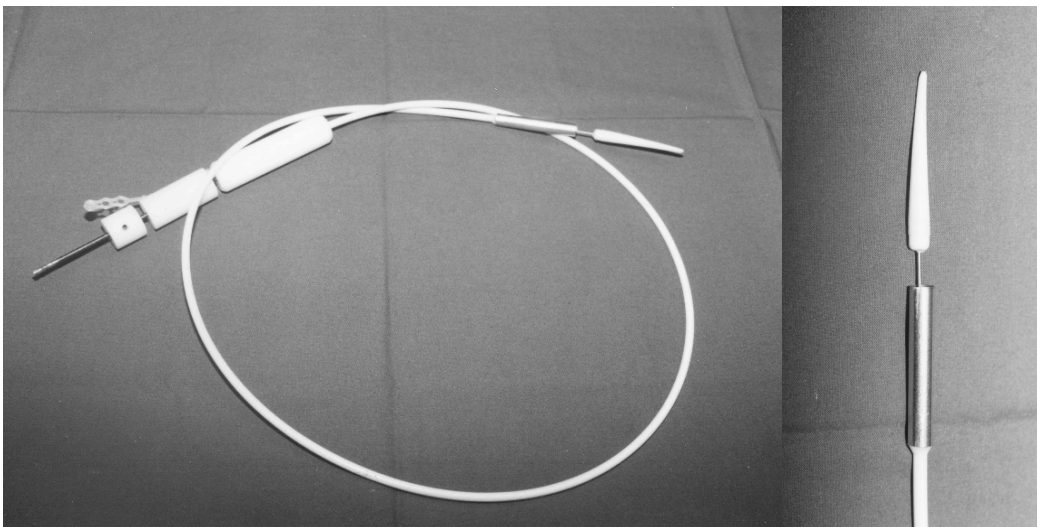
*Tabelle 8: Koronarfluss in der linken Koronararterie (LCA) gemessen am isolierten Schweineherz vor und nach orthotoper Implantation des Aortenklappenstents (Mittelwerte ± Standardabweichungen) von jeweils 7 Messungen aufgetragen in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck (50 bis 200 mmHg). Der p-Wert nach dem Wilcoxon-Test wurde für das zweiseitige Signifikanzniveau errechnet.*

RCA	vor	nach Stent	p-Wert
50 mmHg	91 ± 5,7 ml/min.	91 ± 3,4 ml/min.	0,918
100 mmHg	129 ± 3,4 ml/min.	127 ± 3,5 ml/min.	0,334
150 mmHg	162 ± 3,5 ml/min.	160 ± 3,9 ml/min.	0,442
200 mmHg	191 ± 5,2 ml/min.	191 ± 5,2 ml/min.	0,278

*Tabelle 9: Koronarfluss in der rechten Koronararterie (RCA) gemessen am isolierten Schweineherz vor und nach orthotoper Implantation des Aortenklappenstents (Mittelwerte ± Standardabweichungen) von jeweils 7 Messungen aufgetragen in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck (50 bis 200 mmHg). Der p-Wert nach dem Wilcoxon-Test wurde für das zweiseitige Signifikanzniveau errechnet.*

### **3.3 Pilotversuche zur Entwicklung des Implantationskatheters**

Im Rahmen der Entwicklung eines geeigneten Implantationskatheters führten wir zwei Pilotversuche durch, bei denen die Möglichkeiten getestet werden sollten, mit einem 25F dicken Katheterschlauch bis in den linksventrikulären Ausflusstrakt zu gelangen und dort einen Aortenklappenstent freizusetzen. Im Rahmen dieser beiden Experimente waren entsprechend keine Stresstestungen mit Katecholaminen oder erweiterte Messungen der Hämodynamik vorgesehen. Die beiden Versuchsschweine wogen 96 kg und 99 kg, die Feuchtgewichte der explantierten Herzen betrug 382 g und 393 g, der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) wurde bei beiden Tieren mit 21 mm ausgemessen. Nach Präparation des Zusammenflusses von linker A. subclavia und linker A. carotis führten wir den Implantationskatheter in der oben beschriebenen Weise über einen Führungsdraht ein.



**Abbildung 29: Erster Prototyp des Implantationskatheters.**

Bei dem dargestellten ersten Prototyp des Implantationskatheters war es durch Manipulationen des inneren Katheters bereits möglich, bei der Freisetzung den Stent exakt zu positionieren. Eine Vorrichtung zur kontinuierlichen Spülung mit gekühlter NaCl-Lösung war jedoch noch nicht vorgesehen.

Die Spitze des ersten Prototyps war 5 cm lang und lief in einem Winkel von 15° spitz zu, wodurch das Einführen in das Gefäß vereinfacht wurde. Dieses erste Design war gewählt worden, um bei stenosierter Aortenklappe eine problemlose Passage zu gewährleisten. Der in der folgenden Abbildung dargestellte Katheterprototyp wies bereits alle Eigenschaften zur mechanisch stabilen Positionierung des Stents bei der Implantation auf, wie der zuletzt entwickelte und für die abschließenden Tierexperimente verwendete Katheter. Seine flexible

Kunststoffspitze verursachte jedoch Organläsionen bei den Versuchstieren, weshalb die Katheterspitze in der weiteren Entwicklung modifiziert wurde. Dieser Prototyp wurde auch für das Einbringen des Aortenklappenstents in die Messkammern bei den Experimenten *in vitro* verwendet.

Der verwendete Katheter konnte in beiden Fällen mit dem Aortenklappenstent in den Aortenbogen eingebracht werden. In einem Fall löste sich die Klebnaht der Katheterspitze beim Versuch, den Aortenklappenstent zu implantieren, wodurch der Stent schräg im linken Ventrikel freigesetzt wurde. Als Folge der akuten Aortenklappeninsuffizienz verstarb das Versuchstier innerhalb weniger Sekunden im Kammerflimmern.

Beim zweiten Pilotversuch wurde der linke Ventrikel durch die lange Spitze des Katheters perforiert. Es bildete sich rasch ein letaler Perikarderguss, wie sich in der Echokardiographie verfolgen ließ. In der Folge wurde die Spitze des Einführungskatheters als eine abgerundete, ein Zentimeter lange Olive gebaut, um zukünftig Organ- und Gefäßverletzungen zu vermeiden.

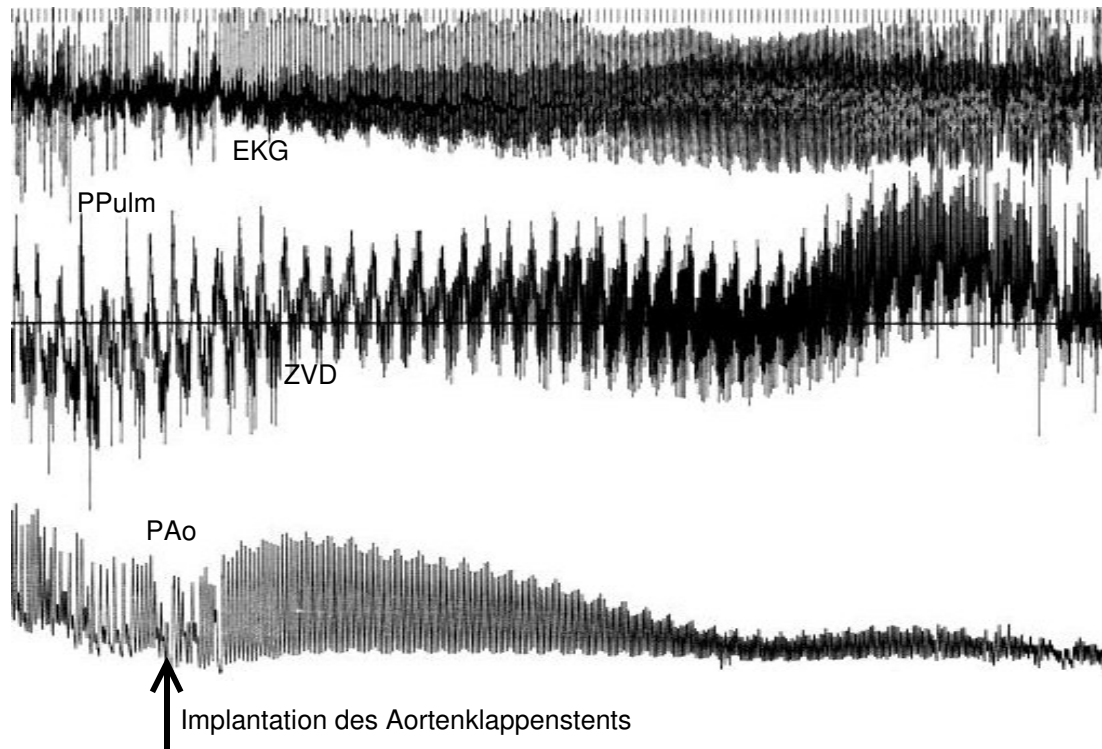
### ***3.4 Tierexperimentelle Testungen des Aortenklappenstents aus Nitinol***

Wir führten insgesamt acht Tierexperimente an Schweinen durch, wobei zwei Versuche als Pilotexperimente zu werten waren, bei denen der Implantationskatheter getestet werden sollte. Da in diesen Tierexperimenten keine eigentlichen Messungen der Hämodynamik zu realisieren waren, wurden die Erkenntnisse dieser Versuche im vorigen Kapitel wiedergegeben. Bei den folgenden Ergebnisdarstellungen dieses Kapitels finden sie entsprechend keine Berücksichtigung mehr.

#### **3.4.1 Hämodynamische Messungen bei der Implantation des Aortenklappenstents am schlagenden Herzen**

Bei sechs Schweinen mit einem mittleren Körpergewicht von  $105,3 \text{ kg} \pm 8,69 \text{ kg}$  und Herzgewichten von  $390,0 \text{ g} \pm 27,36 \text{ g}$  führten wir eine Implantation des Aortenklappenstents über einen Zugang von der linken Arteria subclavia am schlagenden Herzen durch. Der mittels transösophagealer Echokardiographie ermittelte Diameter des linksventrikulären Ausflusstraktes betrug  $2,1 \text{ cm} \pm 0,11 \text{ cm}$ .

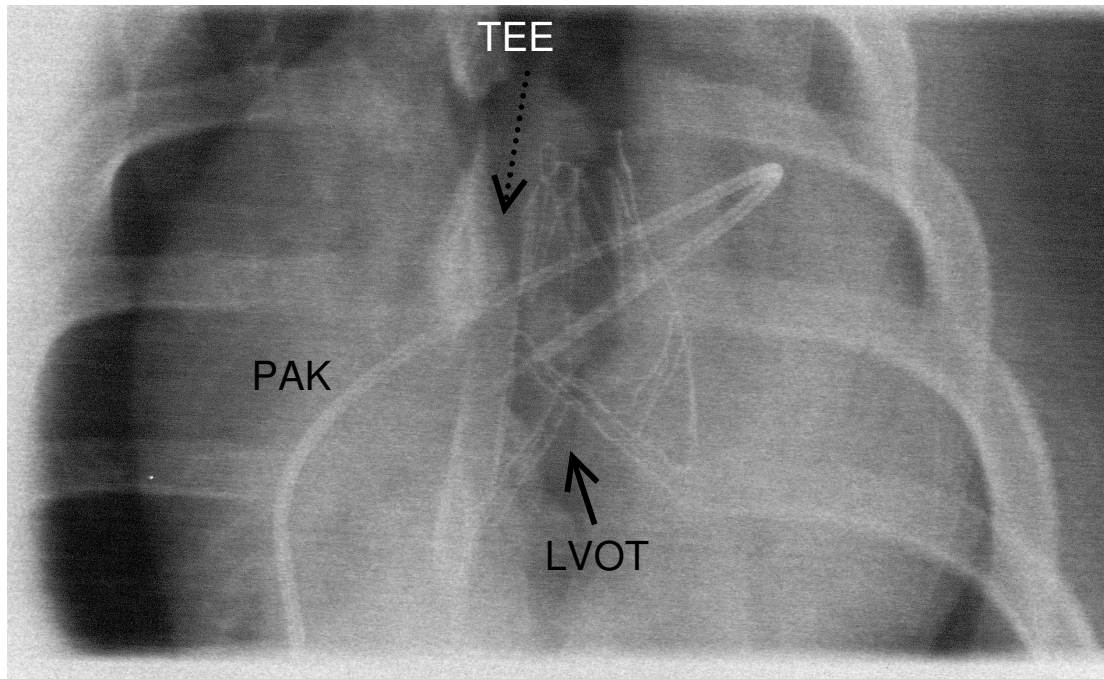




**Abbildung 30: Originalregistrierung bei Fehlimplantation des Aortenklappenstents.**

Durch das abrupte Freisetzen des Aortenklappenstents resultierte bei diesem Versuchstier eine hochgradige Aorteninsuffizienz. Auf der Originalregistrierung zeigte sich bei einer Schreibgeschwindigkeit von 1 mm/s im Elektrokardiogramm (EKG) eine ventrikuläre Tachykardie, welche in Kammerflimmern überging. Der Druck in der A. pulmonalis (PPulm) stieg an, während der zentralvenöse Druck (ZVD) fast unverändert blieb. Der Druck in der Aorta (PAo) fiel innerhalb von 2 min. auf einen Mitteldruck von 32 mmHg ab. Im Vergleich dazu zeigt Abbildung 36 eine komplikationslose Implantation des Aortenklappenstents.

Bei vier von sechs Schweinen (67 %) konnten wir den Aortenklappenstent orthotop platzieren, ohne dass es zu relevanten Rhythmusstörungen oder Abfällen des Blutdrucks kam. Die übrigen zwei Tiere (33 %) verstarben unmittelbar nach der Implantation. Bei einem Schwein hatte sich das Handstück des Einführkatheters gelockert, woraufhin der Stent nur unvollständig ausgestoßen wurde. Bei dem Versuch, den Stent vollständig freizusetzen, kam es zur Perforation der Aortenwand. Das Versuchstier verstarb infolge des raschen Blutverlustes. Bei einem weiteren Schwein kam es durch ein abruptes Ausstoßen des Aortenklappenstents zu einer Fehlimplantation in den linken Ventrikel mit konsekutiver Aortenklappeninsuffizienz. Das Tier verstarb infolge des rasch auftretenden Kammerflimmerns (Abb. 30).



*Abbildung 31: Röntgenaufnahme des Schweinethorax.*

Der Aortenklappenstent war über die A. subclavia im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) und in der Aorta ascendens implantiert worden. Der Pulmonalis-Katheter (PAK) und die Sonde des transösophagealen Echokardiogramm (TEE) sind ebenfalls zu sehen.

Die hämodynamischen Messwerte vor und nach der Implantation des Aortenklappenstents sowie zu Versuchsende (vor Gabe von Kaliumchlorid) aus den 4 erfolgreichen Tierexperimenten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

MW ± SD		vor AKE	nach AKE	Vers. -Ende
Zeit n. Impl.	(h)		0,4 ± 0,15	6,1 ± 0,41
HF	(1/min.)	71,4 ± 6,25	76,6 ± 6,44	72,8 ± 19,66
PPulm syst	(mmHg)	30,4 ± 4,96	31,4 ± 6,01	35,5 ± 11,19
PPulm diast	(mmHg)	15,0 ± 3,35	14,8 ± 3,56	16,8 ± 6,30
PPulm mittel	(mmHg)	24,4 ± 3,93	23,8 ± 3,90	24,8 ± 7,08
PCW	(mmHg)	16,2 ± 6,52	14,5 ± 6,98	12,0 ± 6,04
ZVD	(mmHg)	13,2 ± 2,93	13,0 ± 3,41	15,3 ± 6,53
PLV syst	(mmHg)	103,8 ± 7,98	100,5 ± 12,46	83,3 ± 14,62
PLV diast	(mmHg)	1,2 ± 1,60	1,0 ± 1,73	0,5 ± 0,87
PLV ed	(mmHg)	14,6 ± 6,62	14,5 ± 6,98	12,3 ± 5,85
PAo syst	(mmHg)	103,4 ± 8,31	98,0 ± 12,21	83,3 ± 15,83
PAo diast	(mmHg)	71,4 ± 10,44	65,0 ± 11,15	50,5 ± 6,38
PAo mittel	(mmHg)	88,5 ± 7,31	84,6 ± 9,51	65,6 ± 11,76
HZV	(l/min.)	3,8 ± 0,73	3,7 ± 0,87	3,9 ± 1,39
AoVmax	(m/s)	0,7 ± 0,06	0,8 ± 0,11	0,6 ± 0,14

*Tabelle 10:* Hämodynamische Parameter vor (vor AKE) und nach transvaskulären Aortenklappenersatz (nach AKE) mittels selbstexpandierendem Stent sowie zu Versuchsende nach Abschluss der hämodynamischen Stresstests. Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) von Messungen an 4 Schweinen nach Implantation des Aortenklappenstents. Messparameter: HF = Herzfrequenz (Analyse des EKG); PPulm = Druck in der Arteria pulmonalis während Systole (syst), Diastole (diast) und als Mitteldruck (mittel); PCW = pulmonal - kapillarer Verschlussdruck; ZVD = zentral venöser Druck; PLV = linksventrikulärer Druck (ed = enddiastolisch); PAo = Druck in der Aorta; HZV = Herzzeitvolumen gemessen mit Thermodilution; AoVmax = maximale Flussgeschwindigkeit durch die Aortenbioprothese gemessen mit dem CW-Doppler der transösophagealen Echokardiographiesonde.

### 3.3.2 Messergebnisse der Stresstestung unter Katecholamin-Infusion

Nach erfolgreicher Implantation des Aortenklappenstents am schlagenden Herzen und Messungen unter Ruhebedingungen erfolgten zur Simulation verschiedener pathophysiologischer Bedingungen Stresstestungen mit Katecholaminen, deren Ergebnisse in den nachfolgenden Tabellen wiedergegeben werden:

MW ± SD		CTRL	Dobu 5 µg/kg'	Dobu 10 µg/kg'	Dobu * 15 µg/kg'
Zeit n. Impl.	(h)	1,5 ± 1,27	2,5 ± 1,13	3,1 ± 0,82	3,3 ± 0,82
HF	(1/min.)	80,0 ± 3,24	109,3 ± 17,67	157,8 ± 31,26	183,0 ± 27,83
PPulm syst	(mmHg)	35,6 ± 8,52	37,0 ± 8,28	37,3 ± 7,40	41,7 ± 8,22
PPulm diast	(mmHg)	18,0 ± 5,83	19,5 ± 4,97	20,5 ± 4,15	22,3 ± 4,92
PPulm mittel	(mmHg)	24,8 ± 5,54	27,8 ± 4,97	28,3 ± 3,63	29,7 ± 3,68
PCW	(mmHg)	14,0 ± 4,00	14,0 ± 4,47	16,3 ± 5,58	15,3 ± 6,60
ZVD	(mmHg)	15,3 ± 5,17	18,3 ± 5,07	19,5 ± 3,84	20,3 ± 2,49
PLV syst	(mmHg)	92,3 ± 18,06	104,0 ± 7,35	116,3 ± 15,29	117,0 ± 6,68
PLV diast	(mmHg)	2,0 ± 2,00	2,5 ± 2,60	0,8 ± 2,95	-0,3 ± 3,86
PLV ed	(mmHg)	14,0 ± 4,00	14,0 ± 4,47	16,3 ± 5,58	15,3 ± 6,60
PAo syst	(mmHg)	92,3 ± 18,06	95,5 ± 20,99	108,0 ± 29,23	117,0 ± 6,68
PAo diast	(mmHg)	59,5 ± 11,50	67,3 ± 17,63	82,5 ± 20,91	82,7 ± 11,15
PAo mittel	(mmHg)	76,0 ± 13,89	78,6 ± 17,22	88,5 ± 24,94	96,8 ± 12,65
HZV	(l/min.)	4,4 ± 0,74	6,1 ± 1,41	7,5 ± 1,31	7,4 ± 1,21
AoVmax	(m/s)	0,7 ± 0,16	0,9 ± 0,23	1,4 ± 0,31	1,5 ± 0,22

*Tabelle 11:* Hämodynamische Parameter vor (CTRL) und während intravenöser Infusion von Dobutamin mit Dosen von 5, 10 und 15 µg/kg Körpergewicht/Minute. Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) von Messungen an 4 Schweinen nach Implantation des Aortenklappenstents. \*) Die Infusion von Dobutamin mit 15 µg/kg/min musste bei einem Schwein vorzeitig abgebrochen werden, da es zu Vorhofflimmern gekommen war (n=3). Messparameter: HF = Herzfrequenz (Analyse des EKG); PPulm = Druck in der Arteria pulmonalis während Systole (syst), Diastole (diast) und als Mitteldruck (mittel); PCW = pulmonal - kapillarer Verschlussdruck; ZVD = zentral venöser Druck; PLV = linksventrikulärer Druck (ed = enddiastolisch); PAo = Druck in der Aorta; HZV =

Herzzeitvolumen gemessen mit Thermodilution; AoVmax = maximale Flussgeschwindigkeit durch die Aortenbioprothese gemessen mit dem CW-Doppler der transösophagealen Echokardiographiesonde.

MW ± SD		CTRL	Dopa 5 µg/kg'	Dopa 10 µg/kg'	Dopa 15 µg/kg'
Zeit n. Impl.	(h)	2,3 ± 1,81	2,8 ± 1,82	3,1 ± 1,77	3,4 ± 1,60
HF	(1/min.)	81,0 ± 8,33	94,5 ± 10,80	100,0 ± 13,55	139,2 ± 33,48
PPulm syst	(mmHg)	33,7 ± 4,82	34,3 ± 4,82	35,0 ± 4,86	35,7 ± 5,96
PPulm diast	(mmHg)	16,2 ± 4,26	17,5 ± 4,54	17,3 ± 4,27	19,5 ± 5,41
PPulm mittel	(mmHg)	25,5 ± 3,64	26,3 ± 2,87	25,5 ± 3,99	27,0 ± 4,12
PCW	(mmHg)	14,2 ± 7,03	14,5 ± 7,25	11,5 ± 6,92	10,0 ± 5,69
ZVD	(mmHg)	14,5 ± 4,86	16,0 ± 5,23	18,2 ± 4,74	20,8 ± 5,27
PLV syst	(mmHg)	95,7 ± 8,56	101,0 ± 24,54	114,8 ± 10,09	137,7 ± 19,96
PLV diast	(mmHg)	1,0 ± 2,94	1,3 ± 4,11	0,2 ± 3,29	-0,3 ± 3,86
PLV ed	(mmHg)	14,2 ± 7,03	13,8 ± 7,71	11,7 ± 6,77	9,8 ± 5,81
PAo syst	(mmHg)	95,7 ± 8,56	101,0 ± 24,54	106,5 ± 26,39	129,8 ± 34,28
PAo diast	(mmHg)	61,2 ± 13,01	64,3 ± 14,88	69,3 ± 15,98	86,7 ± 23,72
PAo mittel	(mmHg)	79,0 ± 10,77	78,6 ± 18,78	86,4 ± 20,30	104,8 ± 27,64
HZV	(l/min.)	4,4 ± 1,15	5,5 ± 1,39	7,0 ± 1,33	8,8 ± 0,63
AoVmax	(m/s)	0,7 ± 0,14	0,9 ± 0,14	1,2 ± 0,10	1,5 ± 0,16

*Tabelle 12:* Hämodynamische Parameter vor (CTRL) und während intravenöser Infusion von Dopamin mit Dosen von 5, 10 und 15 µg/kg Körpergewicht/Minute. Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) von Messungen an 4 Schweinen nach Implantation des Aortenklappenstents. Messparameter: HF = Herzfrequenz (Analyse des EKG); PPulm = Druck in der Arteria pulmonalis während Systole (syst), Diastole (diast) und als Mitteldruck (mittel); PCW = pulmonal - kapillarer Verschlussdruck; ZVD = zentral venöser Druck; PLV = linksventrikulärer Druck (ed = enddiastolisch); PAo = Druck in der Aorta; HZV = Herzzeitvolumen gemessen mit Thermodilution; AoVmax = maximale Flussgeschwindigkeit durch die Aortenbioprothese gemessen mit dem CW-Doppler der transösophagealen Echokardiographiesonde.

MW ± SD		CTRL	NA 0,1 µg/kg/'	NA 0,2 µg/kg/'	NA 0,3 µg/kg/'
Zeit n. Impl.	(h)	2,7 ± 0,56	3,3 ± 0,63	3,5 ± 0,56	3,7 ± 0,79
HF	(1/min.)	83,5 ± 10,45	100,5 ± 20,79	119,3 ± 37,35	138,0 ± 38,09
PPulm syst	(mmHg)	37,3 ± 6,80	45,3 ± 15,48	47,0 ± 13,38	49,3 ± 16,69
PPulm diast	(mmHg)	20,0 ± 5,10	24,0 ± 8,72	24,0 ± 9,70	27,3 ± 10,80
PPulm mittel	(mmHg)	27,3 ± 3,96	34,0 ± 11,68	35,5 ± 10,90	34,5 ± 13,94
PCW	(mmHg)	16,0 ± 4,74	17,3 ± 7,79	18,0 ± 8,60	17,8 ± 9,23
ZVD	(mmHg)	15,8 ± 5,36	18,5 ± 4,15	22,0 ± 2,12	23,8 ± 1,48
PLV syst	(mmHg)	84,5 ± 17,10	122,0 ± 10,93	145,5 ± 6,22	152,5 ± 4,33
PLV diast	(mmHg)	2,8 ± 2,77	2,5 ± 2,60	0,5 ± 2,60	-0,5 ± 2,96
PLV ed	(mmHg)	16,0 ± 4,74	17,3 ± 7,79	18,0 ± 8,60	17,8 ± 9,23
PAo syst	(mmHg)	84,5 ± 17,10	122,0 ± 10,93	145,5 ± 6,22	152,5 ± 4,33
PAo diast	(mmHg)	48,8 ± 14,69	86,8 ± 9,15	99,0 ± 4,36	104,8 ± 4,21
PAo mittel	(mmHg)	67,3 ± 17,43	104,3 ± 10,16	120,3 ± 8,26	126,9 ± 6,23
HZV	(l/min.)	4,2 ± 1,02	6,1 ± 0,70	6,8 ± 1,45	7,6 ± 1,04
AoVmax	(m/s)	0,6 ± 0,14	0,8 ± 0,08	1,2 ± 0,16	1,3 ± 0,13

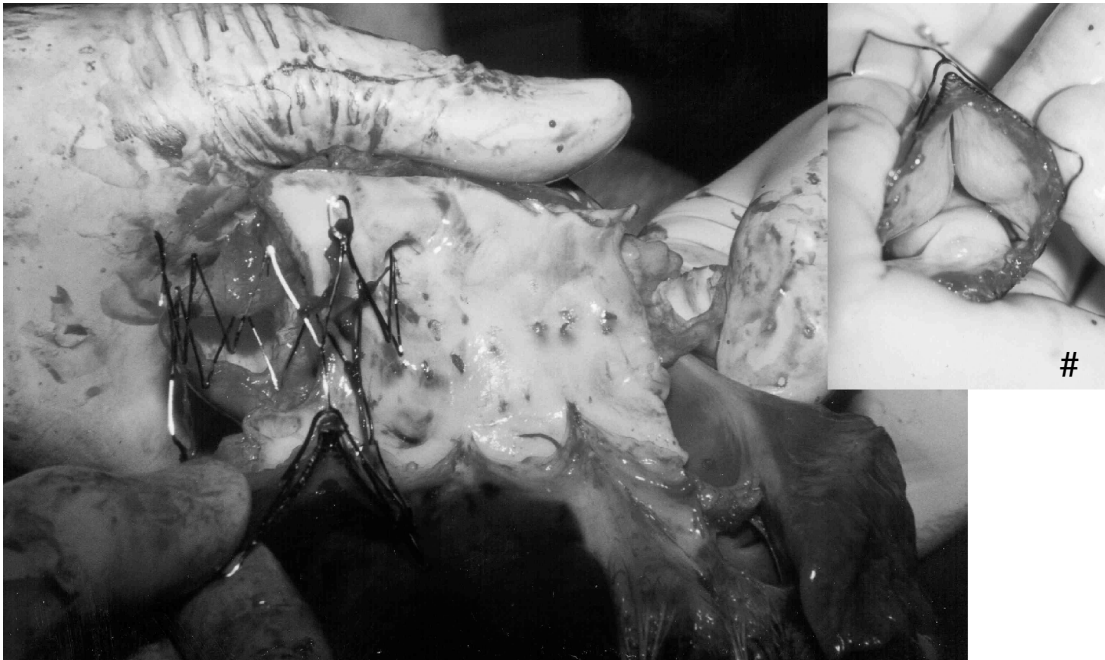
*Tabelle 13:* Hämodynamische Parameter vor (CTRL) und während intravenöser Infusion von Noradrenalin (NA) mit Dosen von 0,1, 0,2 und 0,3 µg/kg Körpergewicht/Minute. Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) von Messungen an 4 Schweinen nach Implantation des Aortenklappenstents. Messparameter: HF = Herzfrequenz (Analyse des EKG); PPulm = Druck in der Arteria pulmonalis während Systole (syst), Diastole (diast) und als Mitteldruck (mittel); PCW = pulmonal - kapillarer Verschlussdruck; ZVD = zentral venöser Druck; PLV = linksventrikulärer Druck (ed = enddiastolisch); PAo = Druck in der Aorta; HZV = Herzzeitvolumen gemessen mit Thermodilution; AoVmax = maximale Flussgeschwindigkeit durch die Aortenbioprothese gemessen mit dem CW-Doppler der transösophagealen Echokardiographiesonde.

### 3.3.3 Sektion der Versuchstiere

Bei den 6 Schweinen, bei denen wir eine Implantation des Aortenklappenstents mit der zweiten Generation des Katheters im Akutexperiment durchführten, erfolgte am Versuchsende die Sektion der Herzen und der Aortenwurzel. Die Befunde der beiden Fehlimplantationen sind bereits in Kapitel 3.4.1 beschrieben. Bei dem Tier, bei dem die Klappe zu tief implantiert worden war, fanden wir bei der Sektion des Herzens eine Fehlimplantation von 3 cm unterhalb der eigentlichen Klappenebene. Der Stent hatte sich mit der distalen Z-Reihe in Bereich der eigentlichen Aortenlappe aufgespannt und so die hochgradige Insuffizienz hervorgerufen. Das Tier, welches an der Aortendissektion verstorben war, zeigte einen 2,5 cm langen, längs verlaufenden Einriss der Aortenwand im Übergang von der Aorta ascendens zum Aortenbogen. Der Thorax war entsprechend mit Blut gefüllt, was den letalen Blutverlust des Tieres erklärte.

Die Sektion der 4 Versuchstiere, bei denen die Implantation erfolgreich verlaufen war, zeigte sechs Stunden nach dem Eingriff und nach drei Testreihen mit Gabe von Katecholaminen keine Hinweise für eine relevante Ischämie des Myokards. Beim Einführen der Knopfsonden waren bei allen Tieren die Herzkranzgefäße durchgängig. Die Koronarostien waren durch die Stege des Aortenklappenstents nicht tangiert. Der Segelapparat der Mitralklappen erschien bei den vier Versuchstierherzen unberührt.

Die Sektion der Aortenwurzel und des Herzens zeigte in allen Fällen eine orthotope Platzierung der Bioprothese, die im Stent auf Höhe der alten Klappen im Klappenring vollständig aufgespannt worden war. Durch die Widerhaken des Stents war es zu Verletzungen der Intima der Aorta ascendens gekommen, wodurch sich zum Teil kleinere, intramurale Hämatome ausgebildet hatten, wie es auf Abbildung 32 zu sehen ist. Eine Perforation oder Dissektion der Aorta konnte bei keinem der vier Tiere gefunden werden. Der Nitinolstent und die darin eingenähte Bioprothese war bei der abschließenden Begutachtung unauffällig. Die Nähte waren intakt und die porcinen Pulmonalklappen, welche bei den Experimenten als Bioprothesen verwendet wurden, schlossen mit ihren Taschen vollständig (Abb. 32). Ein Ausriss der Naht an den Kommissuren, Perforationen oder Einrisse des Klappengewebes war nicht festzustellen.



*Abbildung 32: Fotodokumentation der Sektion nach Versuchsende.*

Die Position des Aortenklappenstents stellte sich bei der Sektion als exakt orthotop im Bereich der alten Aortenklappe dar, welche mit ihren Taschen bei der Implantation gegen die Wand gedrückt worden war. Kleine Einblutungen der Intima der Aortenwand zeigten die Position der Widerhaken an, die jedoch in keinem Fall die Wand perforierten oder zu Dissektionen führten. Die explantierte Bioprothese (#) zeigte keinerlei Destruktionen, sämtliche Nähte hatten während der sechsständigen Testung gehalten.



## 4 Diskussion

Die vorgestellten Forschungsergebnisse spiegeln die Arbeiten an einem Projekt wider, das durch unsere Arbeitsgruppe seit 1994 bearbeitet wurde. Das Ziel des Projektes war dabei immer die Entwicklung eines Verfahrens zum transarteriellen Aortenklappenersatz.

Entsprechend den definierten Zielstellungen für das Forschungsprojekt kann das folgende **Fazit** gezogen werden:

1. Es ist mit der Entwicklung des Nitinolstents gelungen, ein den anatomischen Gegebenheiten des linksventrikulären Ausflusstraktes und der Aorta ascendens angepassten Träger für den transvaskulären Aortenklappenersatz zu bauen.
2. Der Aortenklappenstent bietet eine sichere Verankerung gegen Dislokation wie auch gegen axiale Verkippung, wie in vitro und in vivo gezeigt werden konnte.
3. Bei einem Außendurchmesser des Kathetersystems von derzeit noch 25 F ist das Ziel eines möglichst geringen Diameters noch nicht erreicht. Für einen Einsatz des Verfahrens über die A. femoralis beim Menschen sollte der Durchmesser möglichst bei 18 F und in keinem Falle über 21 F liegen. Hier müssen noch Entwicklungen folgen, die eine weitere Diameterreduktion des zusammengefalteten Stents und des Katheters ermöglichen.
4. Die Bauweise des Einführkatheters mit den Führungsnuten des inneren Schaftes gewährleisten eine ausreichende Steuerbarkeit. Zur besseren Positionierung des Implantates werden darüber hinaus weitere Entwicklungen folgen, wie sie in Kapitel 4.7 skizziert werden.
5. Die distalen Ösen des Stents und die Führungsnuten des Katheters ermöglichen die Repositionierung sofern der Stent nicht vollständig freigesetzt wurde. Dies ist ein wesentlicher Sicherheitsvorteil des von uns entwickelten Verfahrens im Vergleich zu allen bisherigen Systemen.

Entsprechend den technischen Weiterentwicklungen, die sich z. B. auf dem Gebiet der Nitinolbearbeitung mittels Laserschneidetechnologie ergaben, erfolgte während der Projektphasen ein dynamischer Wandel des methodischen Ansatzes wie auch eine Erweiterung und Neudefinition einzelner Fragestellungen. Basierend auf den Erkenntnissen der In-vitro-Versuche, welche die günstigen hämodynamischen Eigenschaften von Pulmonalklappen nach Einbringung in den Stent zeigten, wurde beim tierexperimentellen Ansatz ebenfalls von Aortenbioprothesen, welche bei den Pilotversuchen am Schaf zum

Ansatz kamen, zu porzellanen Pulmonalklappen gewechselt, die die erfolgreichen ersten In-vivo-Einsätze ermöglichten.

Nach Diskussion des methodischen Vorgehens sollen im Folgenden die In-vitro- und In-vivo-Ergebnisse diskutiert und abschließend zusammen mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, welche die Thematik transvaskulären Klappenersatzes bearbeiteten, erörtert werden.

## **4.1 Methodenkritik**

In dem folgenden Kapitel soll die Methodik der In-vitro- und In-vivo-Experimente mit dem entwickelten Verfahren der Aortenklappenimplantation mit einem selbstexpandierenden Stent diskutiert werden. Die Analyse der Systemkomponenten erfolgt in Kapitel 4.5 und 4.6 im Vergleich zu anderen Entwicklungen auf dem Gebiet der Herzklappenstententwicklung sowie im Zusammenhang mit der Erörterung weiterer technischer Entwicklungsziele.

### **4.1.1 Methodenkritik der In-vitro-Experimente**

Zur Klärung der Frage, ob es möglich ist, mit einem selbstexpandierenden Stent eine Aortenklappe im linksventrikulären Ausflusstrakt ausreichend sicher zu verankern, mussten zunächst die physikalischen Randbedingungen durch In-vitro-Tests geklärt werden. Obgleich die Aortenklappe unter einer ständigen dynamischen Belastung steht, boten sich zur Klärung dieser Frage zunächst statische Versuche an. Aufgrund der theoretischen Betrachtungen wie sie in Kapitel 2.4.1 angestellt wurden, führten wir Messungen der Haltekräfte mit einer Federwaage an einer isolierten Aorta vom Schwein durch. Diese Versuche sollten zunächst Aufschluss über die Verankerungskräfte eines Stents in einem Gefäß mit zwei bis drei Zentimetern Durchmesser geben. Obgleich der Z-Stent mit seinen Widerhaken sich in der gesunden Arterienwand von Schlachthoftieren ausreichend verankern konnte, muss von einer weniger sicheren Verankerung in arteriosklerotisch veränderten Aorten älterer Patienten ausgegangen werden. Da jedoch die In-vitro-Tests zunächst zur Vorbereitung erster Tierexperimente dienten, waren die hierbei ermittelten Haltekräfte ein hilfreicher Parameter der Versuchsvorbereitung. Dabei ist ferner zu berücksichtigen, dass die Experimente bei Raumtemperatur (20°C) und in Luftumgebung durchgeführt wurden. Der Kontakt mit 37°C warmen Blut führt jedoch zu einer Erwärmung des Metalls, wodurch die Festigkeit im Falle des Z-Stents negativ beeinflusst wird. Wir haben diesen Effekt jedoch nicht weitergehender

untersucht. Für die entsprechenden Messungen der Verankerung mit dem Nitinolstent wählten wir eine mit Flüssigkeit gefüllte, auf 37°C temperierte Versuchsanordnung, die eine bessere Übertragbarkeit der Messungen in vitro auf die Situation in vivo ermöglichen sollte. Bereits bei diesen Experimenten zeigte sich, dass die selbstexpandierende Federkraft des Z-Stents ein relevantes Hindernis beim Freisetzen des Stents aus dem Kathetersystem darstellt. Basierend auf diesen Ergebnissen der Messungen unter „Laborbedingungen“ und unter der Erkenntnis der Tierversuche am Schaf, wurde daher im Rahmen des Forschungsprojektes ein Nitinolstent entwickelt, der bei niedrigen Temperaturen ausreichend flexibel ein problemloses Einführen mit dem Katheter ermöglicht und nach entsprechender Erwärmung eine relativ hohe radiale Expansionskraft bis zu einem vorgegebenen Durchmesser aufweist. Dieser Punkt ist in Kapitel 4.2 weitergehend zu diskutieren.

### **Linearflussmodell**

Der für die In-vitro-Versuche gewählte experimentelle Ansatz sollte zum einen die hämodynamischen Eigenschaften des Bioklappenstent-Modells hinreichend abbilden und zum anderen auch unter Belastungssituationen, wie sie unter physiologischen Bedingungen auftreten können, eine entsprechende Testung des Systems ermöglichen. Dies erfolgte immer vor dem Hintergrund, dass In-vitro-Modelle die tatsächlichen In-vivo-Bedingungen nur unzureichend abbilden und ein komplexes biologisches System auf wenige Messparameter reduziert. Die Einflüsse des Organismus auf die Kreislauffunktionen, wie sie aufgrund von zirkadianen Volumenverschiebungen, atmungsbedingten Schwankungen der Füllungsdrücke sowie durch hormonelle, lagebedingte und bewegungsabhängige Schwankungen des peripheren Widerstandes vorkommen, können bei der Realisation eines experimentellen Modells in vitro nicht berücksichtigt werden. Bei der Wahl von PVC- und Silikonschläuchen mit einem Durchmesser von 12,7 Millimetern wurde den technischen Gegebenheiten folgend nur ein ungefähres Abbild des biologischen Kreislaufsystems realisiert. Da sämtliche Implantationen des Klappenstents an isolierten Aortenklappenstücken von Schweinen erfolgten, war es möglich, im Bereich der Messkammer den biologischen Bedingungen relativ nahe zu kommen. Da wir jedoch bei unseren Patienten keine glatten jungen Gefäße, sondern arteriosklerotisch veränderte Gefäße zu erwarten haben, muss auch hier die prädiktive Wertigkeit der Messaufbauten kritisch betrachtet werden.

Die Messung der Verankerungskraft der Stents erfolgte unter statischen Bedingungen an isolierten Aortenpräparaten, welche von Schweinen des örtlichen Schlachthofes stammten. Die Durchmesser dieser Aorten lagen mit im Mittel 22 bis 25 Millimetern im unteren Normbereich erwachsener Menschen, bei denen Diameter der Aortenwurzel zwischen 20 und

40 Millimetern echokardiographisch beschrieben werden (Snider, AR, Enderlein, MA, et al. 1984). Da der von uns entwickelte klappentragende Stent jedoch auch im linksventrikulären Ausflusstrakt platziert wird, ist ein mittlerer Durchmesser von 22 Millimetern mit den Bedingungen eines Erwachsenen in diesem Bereich durchaus vergleichbar.

Wie bereits oben angeführt, wies das Aortenpräparat der Schlachthofschweine in keinem Fall arteriosklerotische Veränderungen auf, wie sie bei älteren Patienten fast regelhaft zu finden sind. Der Einsatz einer Federwaage, welche über Haltefäden mit dem Stent im Aortenpräparat verbunden war, ermöglichte unter statischen Bedingungen zwar eine exaktere Bestimmung der maximalen Verankerung, ist jedoch hinsichtlich der Übertragbarkeit auf die dynamisch auftretenden Druckspitzen unter In-vivo-Bedingungen nur begrenzt übertragbar. Wie in Kapitel 2.4.1 beschrieben, musste vor dem Einsatz eines solchen Stentsystems in aufwendigen Experimenten die Verankerungsfähigkeit in der Aorta getestet werden, was durch diesen statischen Versuchsaufbau am einfachsten und validesten zu realisieren war.

Der Aufbau eines Kreislaufmodells mit linearem Fluss basiert auf den Anforderungen der amerikanischen Food and Drug Administration von 1994, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens von neuen Herzklappen In-vitro-Testungen unter konstantem Fluss fordert (FDA 1994). Ein wesentlicher Vorteil des Linearflussmodelles ist darin zu sehen, dass Druckgradienten über der Herzklappenprothese mit einer hohen Validität gemessen werden können. Um eine ausreichende Übertragbarkeit der Linearflussversuche auf das biologische System zu ermöglichen, muss die Formgestaltung der Messkammer dem biologischen System möglichst nahe kommen. Die Arbeitsgruppe von Morsi hatte bei strömungsdynamischen Untersuchungen an einer Herzklappenprothese um bis zu einem Zehntel höhere Drücke registriert, wenn die in diesem Falle starre Messkammer längsovale Ausziehungen, wie sie im Bereich der Sinus valsalvae der Aortenwurzel vorkommen, anstatt eines starren runden Rohres aufwies (Morsi, YS, Sakhaeimanesh, A, et al. 2000). Bei Flüssen von bis zu 15 Litern pro Minute konnten in Abhängigkeit von der Geometrie der starren Messkammer Differenzen des Druckgradienten von durchschnittlich 1 mmHg gemessen werden, was zwar die Genauigkeit von Messungen im Linearflussmodell einschränkt, doch die qualitative Gesamtaussage im wesentlichen nicht beeinflusst. Neben der Geometrie der Messkammer sind auch die dynamischen Eigenschaften bei der Messung von Druckgradienten an Aortenklappenprothesen von Bedeutung. Die chemische Fixierung mittels Glutaraldehydlösung schränkt die Elastizität der Aortenwurzel ein. Während nach Glutaraldehydfixierung bei Aortenwurzeln unter einem Druck von 120 mmHg eine Durchmesserzunahme von 11% zu verzeichnen ist, liegt diese bei unbehandelten Gefäßen

zwischen 26 und 35 Prozent (Hansen, B, Menkis, AH, et al. 1995, Nagy, ZL, Fisher, J, et al. 1999, Thubrikar, MJ, Robicsek, F, et al. 2001, Weerasena, N, Lockie, KJ, et al. 1992). Da bei diesen Betrachtungen jedoch immer gesunde Aortenwurzeln zugrunde gelegt wurden, gehen wir davon aus, dass Aortensegmente mit einer reduzierten Elastizität nach Glutaraldehydfixierung die dynamischen Eigenschaften arteriosklerotisch veränderter Gefäße von älteren Patienten besser abbilden können. Dennoch muss bei der Betrachtung der Messergebnisse vor diesem Hintergrund der Einfluss von Diameterschwankungen stets bedacht werden, weil der Gefäßdurchmesser in seiner vierten Potenz in die Berechnung des Strömungswiderstandes eingeht. Der von uns verwendete selbst expandierende Stent mit der biologischen Klappenprothese ist im Gegensatz zu den von anderen Arbeitsgruppen verwendeten starren Kunstklappen in der Lage, Durchmesserschwankungen von 10 % problemlos zu kompensieren und kann sich somit den dynamischen Bedingungen eines biologischen Systems anpassen, weshalb die im Linearfluss gemessenen Druckgradienten eher eine Über- als eine Unterschätzung des Pulsfluss-Gradienten im Kreislauf erwarten lassen. Die Problematik der dynamischen Messkammer muss im Linearflussmodell jedoch nur bedingt berücksichtigt werden, während sie bei pulsatilem Fluss stärker die Validität der Messungen beeinflussen kann. Während der Radius bei der Berechnung des hämodynamischen Widerstandes in der vierten Potenz in die Berechnung eingeht, findet die Gefäßlänge dabei nur einfache Berücksichtigung. Dennoch hat auch der Abstand der Messsensoren innerhalb der Messkammer einen Einfluss auf den gemessenen Druckgradienten (Yoganathan, AP, Corcoran, WH, et al. 1979). Bei der In-vitro-Testung von Klappenprothesen muss hierbei zusätzlich eine Turbulenzentwicklung und eine Flussbeschleunigung in der Klappe mit poststenotischem Jeteffekt berücksichtigt werden, die bis zu drei Zentimetern hinter der Klappe zu einem Druckabfall führen kann (Tindale, WB, Black, MM, et al. 1982). Klinisch wird aufgrund der anatomischen Gegebenheiten bei Operationen am offenen Herzen in der Regel unmittelbar hinter der Klappe gemessen, wohingegen theoretische Überlegungen einen optimalen Messbereich erst 14 bis 20 Zentimeter nach der Klappenprothese sehen (Assey, ME, Zile, MR, et al. 1993, Laskey, WK et Kussmaul, WG 1994, VanAuker, MD et Strom, JA 1999). Die simultane Druckmessung im Bereich der Aorta ascendens, wie sie mit entsprechenden Pigtail-Kathetern in der interventionellen Kardiologie auch zum Einsatz kommt, misst den postvalvulären Druck in der Regel drei Zentimeter oberhalb der Klappe in der Aorta ascendens, was bei niedrigen Gradienten eine ausreichende Genauigkeit gewährleistet (Brogan, WC, 3rd, Lange, RA, et al. 1992). Als letztes muss die Viskosität des Perfusates bei Messungen von Druckgradienten mit

berücksichtigt werden. Die von uns verwendete Kochsalzlösung hat eine geringfügig niedrigere Viskosität als Blut, was jedoch bei den Flussgeschwindigkeiten, wie sie in unserem Kreislaufmodell erreicht wurden, von untergeordneter Bedeutung ist (Pohl, M, Wendt, MO, et al. 1996). Zusammenfassend können die Störeinflüsse im Linearflussmodell derartig beurteilt werden, dass man sich bei der Dateninterpretation ihrer bewusst sein muss, jedoch die Aussagen und die Größenordnung der gemessenen Druckgradienten qualitativ dadurch kaum verfälscht werden.

### **Pulsatiles Kreislaufmodell**

Eine menschliche Herzklappe öffnet und schließt Vierzig- bis Fünfzigmillionen mal pro Jahr entsprechend Dreißig- bis Vierzigmilliarden Öffnungs- und Schließbewegungen während des menschlichen Lebens. Um die dynamischen Belastungen an diesem „Hochleistungsventil“ in vitro abbilden zu können, wurde ein pulsatile Kreislaufmodell entwickelt, welches hinsichtlich Flussvolumen, druck- und frequenzphysiologische Bedingungen simulieren sollte. Die Reduktion auf die wesentlichen hämodynamischen Parameter Druckfluss und Frequenz bedeutete jedoch, dass das experimentelle Modell nicht alle physiologischen Einflüsse berücksichtigen konnte, wie dies bereits oben im Zusammenhang mit dem linearen Flussmodell diskutiert wurde. Obgleich relativ elastische Silikonschläuche für die Simulation der peripheren Zirkulation eingesetzt wurden, waren die systolischen Spitzendrücke mit 120 bis 360 mmHg aufgrund der eingeschränkten Elastizität und geringeren Kapillarfläche etwas höher als die physiologischen Drücke im menschlichen Kreislauf. Die diastolischen Druckwerte unseres In-vitro-Modells spiegeln mit Werten zwischen 45 und 110 mmHg dagegen die Situation in vivo relativ gut wider. Da die Patienten, welche einen transluminalen Aortenklappenersatz erhalten sollen, aufgrund ihrer Multimorbidität und des fortgeschrittenen Alters ebenfalls eine verminderte Elastizität des Gefäßsystems aufweisen und darüber hinaus ein arterieller Hypertonus bei ihnen nicht auszuschließen ist, wurden diese hohen systolischen Druckwerte aus Sicherheitsaspekten heraus für uns akzeptiert. Insbesondere die suffiziente Verankerung des Stents in der Aortenwand und der Bioprothese am Stent sollen auch über das physiologische Maß hinaus hohe Drücke unbeschadet aushalten können, damit vitalbedrohliche Risiken im Rahmen der In-vitro-Testungen auf ein Minimum reduziert werden können, bevor es zu einem Einsatz beim Patienten kommt. In Anbetracht dieser hohen Druckbelastungen müssen die Regurgitationsfraktionen von fünf bis neunzehn Prozent als tendenziell eher überschätzt angesehen werden. Insbesondere die frühdiastolische Regurgitation während des Klappenschlusses wird in Abhängigkeit vom hohen Druckgradienten tendenziell zu hoch abgebildet (Fisher, J, Reece, IJ, et al. 1986). Verstärkt

wird diese frühdiastolisch unphysiologische Druckbelastung über der Klappe durch den abrupten Kolbenrückzug der Harvard-Pumpe, welche einen Sog von bis zu 40 mmHg unter Null im Einlassventil des künstlichen Ventrikels erzeugen kann. Da unter diesen Bedingungen in keinem Falle eine Regurgitationsfraktion von über zwanzig Prozent feststellbar war, gehen wir mit berechtigter Zuversicht davon aus, dass die von uns entwickelte Einheit aus Nitinolstent und biologischer Klappe suffiziente Schließ Eigenschaften, die einen Einsatz im menschlichen Kreislauf erlauben, aufweist. Die von der Food and Drug Administration geforderte Testung von implantierbaren Herzklappenprothesen bis zu einem Druckgradienten von 80 mmHg kann der neu entwickelte Aortenklappenstent problemlos durchlaufen (FDA 1994). Bei den von der FDA geforderten Testreihen für implantierbare Herzklappenprothesen wird lediglich die transvalvuläre Regurgitation bei zirkulär dicht eingenähter Klappenprothese berücksichtigt (ANSI/ISO 1996). In dem von uns etablierten Kreislaufmodell wurde jedoch die Regurgitationsfraktion als Summe des transvalvulär und paravalvulär zurückfließenden Volumens ermittelt, wonach eher eine Über- als eine Unterschätzung zu erwarten ist. Da der Dopplerkristall in einem starren Rohrabschnitt mit definiertem Durchmesser außerhalb der elastischen Aorta platziert wurde, sind Messstörungen durch dynamische Änderungen des Lumendurchmessers in dem Modell nicht zu erwarten.

Wie bereits beim linearen Flussmodell diskutiert, hat die Viskosität des verwendeten Perfusates Einfluss auf die gemessenen Druckgradienten. Wie die Arbeitsgruppe von Pohl und Mitarbeitern zeigen konnte, nimmt mit steigender Viskosität des Perfusates die Regurgitationsfraktion ab, während die Schließdynamik von Klappenprothesen weitgehend unverändert bleibt. (Pohl, M, Wendt, MO, et al. 1996). Da das von uns verwendete Perfusat (0,9-prozentige NaCl-Lösung) eine niedrigere Viskosität als Blut aufweist, kann entsprechend von einer Überschätzung jedoch in keinem Fall von einer Unterschätzung der Regurgitationsfraktion in dem vorgestellten Modell ausgegangen werden.

Die Platzierung der Messsonden wurde bereits im Zusammenhang mit dem Linearflussmodell diskutiert. Unter pulsatilen Drücken liegen die Messungenauigkeiten des von uns eingesetzten Systems unter  $\pm 5$  mmHg. Hierbei sind die Schwankungen durch das Leitungssystem, die Druckaufnehmer sowie die Auflösung des Aufzeichnungsgerätes in ihrer Summe berücksichtigt.

Zusammenfassend kann entsprechend bei der Übertragung der in vitro gemessenen Werte auf die Situation in vivo angenommen werden, dass das experimentelle Modell den Aortenklappenstent unter relativ ungünstigen Bedingungen testete und in vivo eher geringere Regurgitationsfraktionen und Druckgradienten zu erwarten sind. Neben einer höheren

Viskosität des Blutes ist dabei die Elastizität des biologischen Gefäßsystems und eine perivalvuläre Abdichtung durch biologisches Material zu erwarten, weshalb wir von geringeren Druckgradienten und einer niedrigeren Regurgitation *in vivo* ausgehen.

Bei der Bestimmung des Schweregrades einer Aortenklappenstenose wird auf der Grundlage der Gorlinformel die jeweilige Klappenöffnungsfläche errechnet (Petersen, J Roskamm, H, Reindell, H 1996). Bei dem zugrunde liegenden Modell sind Ungenauigkeiten bei zu niedrigen oder zu hohen Flüssen von Abweichungen bis zu dreißig Prozent nicht auszuschließen (Burwash, IG, Dickinson, A, et al. 2000, Cannon, SR, Richards, KL, et al. 1985, Segal, J, Lerner, DJ, et al. 1987). Insbesondere bei niedrigen Flussvolumina durch die Klappe muss mit einer eingeschränkten Öffnungsbewegung und damit nicht vollständigen Separation der Klappentaschen gerechnet werden (Rifkin, RD 2000, Voelker, W, Reul, H, et al. 1995). Die von uns gewählten Flussvolumina im Bereich zwischen 1,5 und 8,1 Liter pro Minute bilden entsprechend den physiologisch exakten und auch den mit einer gewissen Ungenauigkeit behafteten Bereich ab. Dies kommt insbesondere durch die relativ niedrigen Klappenöffnungsflächen zwischen 1,4 und 1,8 Quadratzentimetern bei einem Schlagvolumen von 30 ml zum Ausdruck. Die Öffnungsflächen von 2,2 bis 2,7 Quadratzentimetern unter physiologischen Flüssen spiegeln unseres Erachtens entsprechend die realen Bedingungen am besten wider. Bei hohen Flüssen ist eine gewisse Weitung der elastischen Aorta nicht auszuschließen, weshalb hier zum einen tatsächlich eine größere Klappenöffnungsfläche zu erwarten ist und andererseits eine gewisse Überschätzung aufgrund des mathematischen Modells angenommen werden kann.

#### **Messungen des Koronarflusses *in vitro***

Die koronaren Flussmessungen unter statischen Druckbedingungen stellen ebenfalls ein artifizielles, mit entsprechenden Ungenauigkeiten behaftetes System dar. Da wir jedoch den Koronarfluss quantitativ im „intraindividuellen“ Vergleich ermittelten, können die nach Stentimplantation gemessenen Flüsse mit ausreichender Validität dazu verwandt werden, relevante Behinderungen der Koronarperfusion durch den Aortenklappenstent auszuschließen. Nicht berücksichtigt bei dieser Betrachtung sind die dynamischen Eigenschaften des Stents auf die Aortenwurzel und damit auf die Koronarabgänge sowie die dynamischen Fließeigenschaften von Blut im Vergleich zur verwendeten Kochsalzlösung geringerer Viskosität. Da jedoch in keinem Fall eine nennenswerte Veränderung des Koronarflusses festzustellen war, gehen wir davon aus, dass auf der Grundlage unseres *In-vitro*-Modells relevante Störungen der Koronarperfusion *in vivo* mit hoher Sicherheit auszuschließen sind.



Zusammenfassend sind die In-vitro-Ergebnisse dergestalt zu werten, dass wir hinsichtlich des methodischen Aufbaues keine wesentliche Verfälschung der Messergebnisse erwarten. Die Reduktion der Einflussgrößen im Modell vernachlässigt zwar einzelne Faktoren des komplexen Regelmechanismus des menschlichen Kreislaufes, doch die aufgrund der Messungen gewonnenen Aussagen werden hierdurch lediglich quantitativ ungenau, jedoch nicht qualitativ beeinflusst. Bei der Betrachtung der hämodynamischen Eigenschaften des Aortenklappenstents sollte jedoch vor jedem Einsatz in vivo bedacht werden, dass Erkenntnisse aus einem Labormodell nur Teilbereiche von biologischen Systemen abbilden können und entsprechend immer mit neuen Aspekten und Risiken in vivo gerechnet werden muss. Daher sollte jede Weiterentwicklung des Aortenklappenstents erneut in vitro umfangreichen Tests unterzogen werden, bevor ein erster Einsatz am Menschen erfolgt.

#### **4.1.2 Methodenkritik der tierexperimentellen Untersuchungen**

Für die tierexperimentelle Evaluation des zu entwickelnden Verfahrens des transvaskulären Aortenklappenersatzes mussten wir ein tierexperimentelles Modell wählen, welches bezüglich der anatomischen Rahmenbedingungen den Menschen vergleichbare Dimensionen bietet. Die ersten Tierexperimente wurden an Schafen durchgeführt, da dieses Tiermodell in der Arbeitsgruppe bereits gut etabliert war (Scholz, KH, Figulla, HR, et al. 1995). Bei diesen ersten Experimenten sollte zum einen die technische Realisierbarkeit des Verfahrens in vivo geprüft und so zum anderen die Entwicklungsziele bei der Konstruktion eines geeigneten Stents und Implantationskatheters definiert werden. Die Körpergewichte der Schafe lagen mit 82 kg bis 90 kg in einem dem Menschen vergleichbaren Bereich. Bei Schafen ist jedoch die Anatomie des Aortenbogens abweichend von der humanen Situation: Beim Schaf stellt sich die Aorta ascendens als ein gerader arterieller Truncus dar, aus dem der Aortenbogen lediglich als kleines Seitengefäß zusammen mit der linken Arteria subclavia entspringt und in einem scharfen Bogen nach kaudal zieht. In diesem Abgang hatte sich die Einführschleuse bei einem Schaf verhakt und zu einem Einriss der Aorta mit Aortendissektion und letaler Blutung geführt. Da mit der verwendeten Einführschleuse Biegeradien von maximal 45 Grad passiert werden konnten und die Gefäßstrukturen des Schafs sich in der oben dargestellten Weise vom Menschen unterscheiden, kam für die ersten drei Tierexperimente mit dem Z-Stent nur ein Zugang von der linken Schulter über die Arteria subclavia in den Truncus arteriosus in Frage. Dieser Zugang ist jedoch für den Einsatz am Menschen nicht geeignet. Aufgrund des größeren Durchmessers und größeren Radius des Aortenbogens sowie der im Diameter

stärkeren Femoralgefäße ist es Ziel zukünftiger Entwicklungen, einen femoralen Implantationszugang zum Einsatz am Menschen zu entwickeln. Die beim Schaf etwas länger gezogene Herzform und die direkte Einmündung der Vena azygos in den Koronarsinus, welche einen weiteren Unterschied bezüglich der kardiovaskulären Anatomie zwischen Schaf und Mensch darstellen, hatten für eine erste tierexperimentelle Evaluation des Implantationsverfahrens keine Bedeutung. Das Umschlagen des Führungsdrahtes in die Aorta ascendens, welches in einem Fall zur Fehlimplantation des Klappenstents führte, war nicht auf die anatomischen Bedingungen des tierexperimentellen Modells, sondern eher auf eingeschränkte Auflösung der verwendeten Röntgenanlage zurückzuführen. Trotz der Gabe von Xylocain war es beim dritten Versuchstier nach Myokardischämie zu irreversiblen Kammerflimmern gekommen. Hier zeigte sich, dass der Z-Stent keine exakte Platzierung des Klappen tragenden Anteils erlaubte. Ferner war die Verlegung des Ostiums der linken Kranzarterie auch mit darauf zurückzuführen, dass der Abgang der Koronargefäße beim Schaf im Abstand 0,5 cm bis 1 cm oberhalb der Klappenebene relativ kurz im Vergleich zum Menschen ist (Hecker, JF 1983). Diese Unterschiede der Anatomie des Schafes bezüglich der Koronarabgänge und der Geometrie des Aortenbogens veranlassten uns dazu, ein dem Menschen ähnlicheres tierexperimentelles Modell zu suchen.

Erste tierexperimentelle Studien mit einem Klappenstent wurden von einer skandinavischen Arbeitsgruppe ebenfalls an Schweinen durchgeführt (Andersen, HR, Knudsen, LL, et al. 1992). Da Schweine bezüglich der kardiovaskulären Anatomie, das dem Menschen am nächsten kommende und am besten etablierte tierexperimentelle Versuchsobjekt darstellt, wurden für die weiteren Tierversuche Hausschweine ausgewählt (McClellan, RO 1968). Der Radius des Aortenbogens und die Dimensionen bezüglich der Koronarostien sind dem Menschen relativ gut vergleichbar. Der Durchmesser der Aortenklappen, welcher bei unseren Tieren durchschnittlich 21 mm betrug, ist jedoch zwanzig Prozent geringer als üblicherweise bei einem Erwachsenen. Hier ist einzuwenden, dass das zu entwickelnde Verfahren bei Patienten mit sklerosierten und stenosierten Klappen zum Einsatz kommen soll, was in der Regel eine deutliche Diameterreduktion im Bereich des Klappenringes zur Folge hat. Die fehlende Sklerosierung sowohl der Aortenklappe wie auch der Aorta selbst und auch der peripheren Gefäße und Koronargefäße, wie sie bei der Zielpatientengruppe regelhaft zu finden ist, fehlte bei dem gewählten tierexperimentellen Modell, wodurch die Übertragbarkeit durchaus eingeschränkt wird. Während bei den Versuchstieren die Implantation ohne Vorbehandlung durchgeführt werden konnte, wird bei Patienten zunächst eine Valvuloplastie durchgeführt werden, bevor der Aortenklappenstent eingebracht werden kann.

Ferner weisen Patienten mit behandlungsbedürftigen Aortenklappenvitien Veränderungen der Ventrikelgröße und der Wanddicke des linken Herzens auf, welche sich in einem chronischen Adaptationsprozess ausgebildet haben. Alle Versuchstiere hatten dagegen unauffällige Aortenklappen in trikuspidaler Anordnung ohne Zeichen relevanter Stenosierungen oder Insuffizienzen. Entsprechend zeigten die Schweineherzen keine Veränderungen im Sinne einer Adaptation an ein relevantes Klappenvitium. Eine bedeutende Behinderung im Bereich der linksventrikulären Ausflussbahn oder höhergradige Insuffizienzen des Aortenklappenstents hätten folglich bei fehlender Adaptationsmöglichkeit des linken Ventrikels zu einem akuten Kreislaufversagen führen müssen. Daher ist davon auszugehen, dass die Funktion des Aortenklappenstents den physiologischen Bedingungen im Tierexperiment sehr nahe kam, was sich auch an Hand der hämodynamischen Vergleichsmessungen vor und nach Implantation des Klappenstents belegen ließ. Da Schweineherzen in Bezug auf Rhythmusstörungen infolge von Kathetermanipulationen und auf koronare Ischämien sensibler reagieren als menschliche Herzen, kann die erfolgreiche Implantation bei vier Tieren am schlagenden Herzen als relativ sicher und auf klinische Situationen übertragbarer Eingriff bezüglich Rhythmus und Ischämie angesehen werden. Die Übertragbarkeit der tierexperimentellen Messungen ist zum einen noch dadurch eingeschränkt, dass der Hämatokrit und damit die strömungsdynamischen Bedingungen sich zwischen Tier und Mensch unterscheiden. Ferner stellt sich die Anatomie des Tieres bei radiologischen Dokumentationen und auch in der transösophagealen Echokardiographie etwas anders dar, als dies der Kliniker vom humanen Patienten gewohnt ist. Für klinische Einsätze soll – wie oben beschrieben – ein Zugang über die Arteria femoralis gewählt werden, wie er im vorgestellten tierexperimentellen Modell aus technischen Gründen noch nicht durchgeführt werden konnte. Zuvor müssen der relativ große Durchmesser (25 F) und die geringe Flexibilität des Einführungskatheters im Bereich der Spitze verbessert werden.

Die pharmakologischen Stresstestungen stellen ein pathophysiologisches Modell dar, welches ebenfalls nur eingeschränkt auf die spätere Situation am Menschen übertragen werden kann. In der Regel weisen ältere Patienten oft Vorschäden am Myokard auf, welche die Kontraktilität des linken Ventrikels reduzieren und so das Ansprechen auf Katecholamine verändern. Herzfrequenzen von über 180 pro Minute, wie sie bei der Doputamin-Stresstestung erreicht wurden, werden bei älteren Patienten in der Regel nicht erreicht. Sämtliche Messungen wurden im tierexperimentellen Modell unter Narkose und Gabe von Analgetika und Sedativa durchgeführt, die zum einen insgesamt kardiopressorisch wirken und zum anderen das Ansprechen auf Katecholamine verändern. Ein Fernziel unserer Entwicklungen

ist jedoch, das Verfahren in Lokalanästhesie bei nicht narkosefähigen Patienten durchführen zu können.

Trotz der genannten Einschränkungen des tierexperimentellen Modells sind die Ergebnisse der ersten Implantationen des Aortenklappenstents *in vivo* grundsätzlich auf die Situation am Menschen zu übertragen, da bezüglich der anatomischen Rahmenbedingungen relativ ähnliche Dimensionen bestehen. In diesem Zusammenhang muss auch darauf verwiesen werden, dass biologische Klappenprothesen porkinen Ursprungs kardiochirurgisch erfolgreich beim Menschen eingesetzt werden (Oxenham, H, Bloomfield, P, et al. 2003). Die große Ähnlichkeit der Aortenklappe von Mensch und Schwein ermöglichen in Hinblick auf hämodynamische Fragestellungen daher eine gute Übertragbarkeit vom tierexperimentellen Modell auf die klinische Situation, wobei es bislang kein etabliertes Tiermodell gibt, welches eine hochgradige Aortenklappensklerose vergleichbaren Ausmaßes und bei ähnlichen Dimensionen wie sie bei älteren Patienten vorzufinden sind, wiedergeben kann. Das Alter der Versuchstiere lag bei rund einem Jahr, während die entsprechenden Patienten in der Regel achtzig Jahre und älter sein werden. Insbesondere die Testung des Aortenklappenstents unter pharmakologischen Stress-Bedingungen stellt ein neu entwickeltes Tiermodell dar, welches in dieser Weise bislang so noch nicht beschrieben wurde. Es war jedoch notwendig, auch unter Stressbelastung die Funktionalität des Aortenklappenstents im Akutversuch zu testen, da eine mögliche Dysfunktion am ehesten unter pathophysiologischen Extremsituationen in Erscheinung getreten wäre. Wir folgern aus den Erfahrungen der Tierexperimente, dass die Implantation des Aortenklappenstents beim Hausschwein ein dem Menschen ähnliches tierexperimentelles Modell darstellt, welches auch für zukünftige chronische Experimente zum Einsatz kommen sollte und erste humane Einsätze bezüglich der hämodynamischen Rahmenbedingungen in ausreichender Weise vorbereitet.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse mit einem selbstexpandierenden Z-Stent**

Bei der ersten Evaluation der Idee, die Aortenklappen mit einem selbstexpandierenden Stent transluminal zu ersetzen, bot sich der Z-Stent aus medizinischem Stahl an. Durch die Modifikation des in der Gastroenterologie etablierten Metallgerüsts in 3-segmentiger Bauweise und das Anfügen der Widerhaken erhielten wir ein erstes Stentgerüst, mit dem wir experimentieren und so die Grundlagen für die weitere Stententwicklung schaffen konnten.

### **4.2.1 Versuche zur Verankerungskraft des Z-Stents**

Um eine sichere Verankerung eines klappentragenden Stents im LVOT gewährleisten zu können, musste dieser mindestens eine Gewichtskraft von 471 g bei einem Prothesendurchmesser von 21 mm halten können (vergl. Kapitel 2.4.1). Dabei ist die Druckdifferenz von 100 mmHg um 20 mmHg höher als das von der FDA geforderte Minimum (FDA 1994). In den isolierten Aortensegmenten konnte das von uns definierte Minimum mit durchschnittlich 682 g mit fast 150% des Geforderten erfüllt werden. Somit konnte die erste Frage, die wir in diesem Forschungsprojekt beantworten wollten, ob eine Aortenprothese durch einen selbstexpandierenden Stent ausreichen in der Aorta ascendens gehalten werden kann, positiv beantwortet werden. Dies stellte die Grundlage weiterer Experimente in vitro und dann in vivo dar.

### **4.2.2 Strömungsdynamische Studien am Z-Stent mit eingnähter Bioklappe unter In-vitro-Bedingungen**

Bei den ersten In-vitro-Experimenten im künstlichen Kreislauf verwendeten wir als Herzersatz eine Rollerpumpe. Da jedoch als Zielgröße ein Kreislaufvolumen von 5 l/min. und ein pulsatiler Druck von 120 zu 60 mmHg definiert wurde, sind die Schlagvolumina und Pulsfrequenzen nicht gemessen worden. Dadurch sind methodisch bedingte Unterschiede zwischen den jeweiligen Messreihen anzunehmen, welche die Validität des Modells einschränken können. Anfang der 90er Jahre wurden regelhaft Klappenprothesen in Kreislaufmodellen mit einer Rollerpumpe getestet, die dem von uns entwickelten im Aufbau entsprachen (Lamson, TC, Rosenberg, G, et al. 1993). Die Messfehler, welche durch die Rollerpumpe selbst bedingt sein können, wirken sich jedoch in ersten Line bei der

Beurteilung der Klappeninsuffizienz und nicht so sehr auf die Analyse des Stenosegrades aus (Otto, CM, Pearlman, AS, et al. 1988). Da wir in den Versuchen im Kreislaufmodell mit dem Z-Stent keine Messungen der Insuffizienz mit einem Doppler unter dynamischen Öffnungs- und Schließungsbewegungen durchgeführt haben, ist dieser methodische Fehler daher von untergeordneter Bedeutung. Die statische Insuffizienz von rund 110 ml/min. ist relativ gering, wenn man diese in Relation zu dynamischen Messungen an in der Kardiochirurgie verwendeten Bioprothesen setzt, bei denen bis zu 2000 ml/min. als Regurgitationsfraktion beschrieben wurden (Moazami, N, Bessler, M, et al. 1996). Hier ist jedoch ein Vergleich durch die unterschiedlichen Kreislaufmodelle nur mit größten Einschränkungen möglich. Dennoch konnten wir aufgrund unserer Messungen von einer hohen Dichtigkeit der Bioprothese im Z-Stent ausgehen, die die von uns entwickelte Nahttechnik entlang der Kommissuren als suffizient für die Herstellung von Klappenstents erscheinen lässt.

Die maximalen Druckgradienten von 13,7 mmHg im Z-Stent mit Aortenbioprothese sind vergleichbar mit den Gradienten, welche von „handelsüblichen“ Bioprothesen mit Durchmessern zwischen 23 und 25 mm bei einem Fluss von 5 l/min. publiziert wurden (Marquez, S, Hon, RT, et al. 2001). Nach optimierter Fixierung und Präparation können jedoch um 50% niedrigere Druckgradienten erzielt werden, wie wir selbst später bei den Experimenten mit dem Nitinolstent feststellen konnten und auch von anderen Arbeitsgruppen berichtet wurden (Nagy, ZL, Fisher, J, et al. 1999). Es muss dabei jedoch berücksichtigt werden, dass die unter linearen Fluss gemessenen Druckgradienten im Vergleich zur pulsatilen Perfusion niedriger ausfallen. Der mit den Z-Stents (Struttdicke 280 µm) gemessene mittlere Druckgradient lag mit rund 9 mmHg um 50% über den mit dem filigraneren Nitinolstent (Struttdicke 160 µm) registrierten Werten. Entsprechend ist neben der chemischen Fixierung des Gewebes und der Präparation der Klappen auch der Aufbau des Stents mit möglichst dünnen Stegen eine wesentliche Determinante für die hämodynamischen Eigenschaften des Aortenklappenstents.

#### **4.2.3 Erste Tierexperimente zur Realisierbarkeit des transvaskulären Aortenklappenersatzes mit einem selbstexpandierenden Z-Stent**

Die ersten Implantationsversuche im Tiermodell sollten zum einen prüfen, ob am schlagenden Herzen ein selbstexpandierender Stent mit darin befindlicher Aortenbioprothese orthotop implantiert werden kann, und zum anderen die hämodynamischen Probleme dieses Implantationsverfahrens testen. Da Schafe als Versuchstiere relativ gut etabliert und hinsichtlich der Herzfunktion als „robust“ anzusehen waren, wurde zunächst dieses Modell favorisiert, obgleich die oben diskutierten anatomischen Besonderheiten der Aorta ascendens

mögliche Nachteile mit sich bringen können (Hecker, JF 1983). Weil wir jedoch nur über eine relativ unflexible Einführschleuse verfügten, stand bei der Versuchsplanung fest, dass nur ein Zugang über den Truncus aortae bei diesen Experimenten in Frage kam.

Da aufgrund der Bauart der Einführschleuse kein innerer Kanal für einen Führungsdraht vorgesehen war, versuchten wir beim ersten Schaf den Katheter direkt in den linken Ventrikel vorzuschieben, was jedoch misslang. Bei der Sektion des Tieres zeigte sich eine Dissektion der Aorta descendens, woraufhin beim nächsten Experiment der Innenteil der Einführschleuse (siehe Abbildung 9) modifiziert wurde, damit wir die Implantation über einen Führungsdraht durchführen konnten. Dieser war jedoch beim Vorschieben in die Aorta ascendens umgeschlagen. Der Stent verhakte sich bei der Freisetzung mit dem Draht, was zu Kammerflimmern und dem Ende des Experiments führte. Trotz dieser beiden erfolglosen Implantationsversuche unternahmen wir einen dritten Anlauf, da wir aufgrund der In-vitro-Experimente überzeugt waren, dass die transvaskuläre Klappenimplantation in dieser Weise möglich wäre. Es gelang, den Stent erfolgreich zu platzieren. Doch die Verlegung des linken Koronarostiums und die konsekutive Ischämie führte erneut zum Tod des Versuchstieres. Obgleich der Ausgang dieser ersten drei Tierexperimente jeweils wenig erfolgreich erschien, konnten wir doch für die weitere Entwicklung des Verfahrens wesentlich Schlüsse ziehen:

1. Die Implantation des Aortenklappenstents kann nur über einen steifen Führungsdraht erfolgen, der zuvor sicher im linken Ventrikel platziert wurde.
2. Der Stent sollte leicht aus dem Katheter freigesetzt werden und dabei noch dem Operateur eine ausreichende Steuerbarkeit ermöglichen.
3. Eine Implantation zu weit kranial mit Verlegung der Koronarostien sollte unbedingt vermieden werden. Dafür sollte der Stent sich im LVOT möglichst sicher verankern.

Diese Forderungen flossen in die Entwicklung des Nitinolstents ein. Insbesondere die Bauweise des proximalen Stentsegments mit einer Doppelbügelkonstruktion gewährleistet die sichere Positionierung des Stents im LVOT (Ferrari, M, Lang, K, et al. 2001). Bei keinem der sechs Experimente am Schwein konnte entsprechend eine zu weit kraniale Implantation mit Verlegung der Koronarien beobachtet werden. Die Materialwahl mit den besonderen thermostabilen Eigenschaften des Nitinols erleichtert die Freisetzung des gekühlten Stents aus dem Katheter. Somit konnten die Erkenntnisse der ersten Implantationsversuche trotz primärem Misserfolg zum erfolgreichen Fortgang des Projektes maßgeblich beitragen.

### **4.3 Diskussion der Ergebnisse der In-vitro-Untersuchungen mit dem Aortenklappenstent aus Nitinol**

Basierend auf den Erkenntnissen der Experimente mit dem Z-Stent entwickelten wir einen zweisegmentigen Stent aus Nitinol, der sich hinsichtlich Form und Größe in aufgespanntem Zustand optimal dem linksventrikulären Ausflusstrakt anpasst. Dieser Stent wurde zunächst umfangreich in vitro untersucht und weiterentwickelt, bevor erste Experimente in vivo folgten. Dabei durchlief die Stentkonstruktion über 20 Iterationsschritte bis zum vorgestellten Design, das durch den proximalen Anteil mit klappentragendem Doppelbügelsegment und distaler Z-Reihe zur optimalen Verankerung gekennzeichnet ist (siehe auch Abbildung 10).

#### **4.3.1 Mechanische Eigenschaften des Nitinolstents**

Zunächst mussten in Analogie zum Z-Stent die Verankerungskräfte des Nitinolstents getestet werden. Dafür führten wir Messungen der Haltekräfte im 37°C warmen Wasserbad mit der Federwaage durch. Die mittlere Haltekraft von 1032 g entspricht einer Druckdifferenz von etwa 220 mmHg bei einer 21 mm großen Bioprothese. Damit wird der von der FDA geforderte Haltewert für Herzklappenprothesen um das 2,75-fache überschritten (ANSI/ISO 1996, FDA 1994). Wir folgern, dass entsprechend auch in sklerosierten Aortenwurzeln der Nitinolstent eine ausreichende Verankerungskraft entfalten kann.

Wie sich bei den späteren Tierexperimenten mit Stresstestungen zeigte, kam es in keinem Fall zu einer relevanten Dislokation des Aortenklappenstents in vivo, wobei wir nur Implantationen in nicht sklerosierte Gefäße durchgeführt haben. Wie andere Arbeitsgruppen ebenfalls durch ihre Experimente mit zum Teil wesentlich kürzeren Stents zeigen konnten, stellt die sichere Verankerung wohl bei ausreichender radialer Expansion des Stents sowohl in vitro als auch bei den Tierexperimenten kein wesentliches Problem dar (Lutter, G, Kuklinski, D, et al. 2002, Moazami, N, Bessler, M, et al. 1996). Die erste Implantation eines Klappenstents beim Menschen erfolgte in einen hochgradig sklerosierten Aortenring mit einem ballonexpandierbaren Stent. Hier konnte „im Humanexperiment“ gezeigt werden, dass ein relativ kurzer Stent bereits eine ausreichend Verankerung unter hämodynamischen Ruhebedingungen<sup>#</sup> gewährleisten kann (Cribier, A, Eltchaninoff, H, et al. 2002). Es scheint

---

<sup>#</sup> Der Patient hatte eine sehr schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit, aufgrund der er nicht weit gehen konnte. Im weiteren Verlauf wurde sogar von einer Beinamputation berichtet, weshalb relevante Anstiege des Herzzeitvolumen nicht nur wegen des stark vorgeschädigten Ventrikels wohl bei diesem Patienten nicht aufgetreten sein dürften.



sogar ein Vorteil für die festere Verankerung zu sein, wenn sich im Bereich des Klappenringes sklerosiertes Gewebe befindet, da hierdurch ein mechanisch stabiles Widerlager für die Verankerung des Stents gegeben ist. Vor ersten Einsätzen unseres Systems am Menschen sind jedoch entsprechende Messungen an Leichen zu fordern, wobei der experimentelle Ansatz eine Erwärmung auf 37°C beinhalten muss.

Die Stresstestungen im Tier stellen, wie unten weiter ausgeführt, extreme Belastungssituationen dar, die wir derart bei den multimorbiden Zielpatienten in der Regel nicht erwarten. Dennoch muss das Verfahren soweit wie möglich *in vitro* und *in vivo* optimiert werden, um vor der ersten Humanimplantation ein höchst mögliches Maß an Sicherheit zu erlangen.

#### **4.3.2 Der Aortenklappenstent aus Nitinol im linearen Kreislaufmodell**

Die *In-vitro*-Testung des Aortenklappenstents aus Nitinol unter linearen Flussbedingungen sollte zum einen klären, ob der Aortenklappenstent nach Implantation mit einem 25 F – Katheter in die präparierte Aorta vom Schwein sich selbst ausreichend expandiert und dabei die eingenähte Bioprothese so aufspannt, dass sie keine relevante Behinderung des Blutflusses darstellt. Ferner sollte in diesem experimentellen Modell der Druckgradient im kontinuierlich perfundierten Aortenklappenstent im Vergleich zu nativen, gesunden Aortenklappen von Schlachthoftieren angestellt werden. Bei der Planung unserer experimentellen Evaluation des Aortenklappenstents orientierten wir uns dabei an den Empfehlungen des Helmholtz Instituts zur *In-vitro*-Testung von Bioprothesen (Reul, H, Giersiepen, M, et al. 1988), wonach weitere Untersuchungen von biologischen Klappenimplantaten nur nach Ausschluss eines relevanten Druckabfalls über dem Implantat unter stetiger Perfusion indiziert sind.

In dem in Kapitel 2.2.4 beschriebenen Kreislaufmodell konnten wir lineare Flussraten von bis zu 10 Liter pro Minute durch die Aortenmesskammer pumpen. Bei dieser unphysiologisch hohen Flussrate betrug der mittlere Druckgradient lediglich 15,4 mmHg. Bei den sonst in der Literatur üblichen Flussraten von 5 Liter pro Minute, die dem humanen Ruheblutfluss entsprechen sollen, registrierten wir einen mittleren Druckgradienten von 6,5 mmHg. In keinem dieser Fälle wurden Drücke von über 12 mmHg registriert. Vergleicht man diese Untersuchungen mit den Studien von Weerasena und Mitarbeitern, die bei humanen Aortenklappen durchschnittlich 2 mmHg unter einer Perfusion von 4,8 Litern pro Minute und von 5mmHg bei 9,6 Liter pro Minute berichteten, so kann der im Messaufbau festgestellte Flusswiderstand des Aortenklappenstents als vergleichsweise gering und bezüglich des

ermittelten Druckgradienten gesunden humanen Herzklappen vergleichbar angesehen werden. In dem experimentellen Modell dieser Arbeitsgruppe wurden auch 21 mm Bioprothesen untersucht, deren mittlere Druckgradienten bei 4 mmHg unter einem Kreislaufvolumen von 4,8 Litern pro Minute lagen, wobei anzumerken ist, dass diese Bioprothesen nicht mit einem selbstexpandierenden Stent eingesetzt, sondern unter Sicht in das Kreislaufmodell eingenäht wurden (Weerasena, N, Lockie, KJ, et al. 1992). Die in dieser Arbeit berichteten relativ niedrigen Druckgradienten sind in erster Linie darauf zurückzuführen, dass hier Klappendurchmesser von 21 bzw. 22 mm untersucht wurden und das Innenlumen nicht durch einen Nitinolstent reduziert wurde, was in unserem Modell der Fall ist.

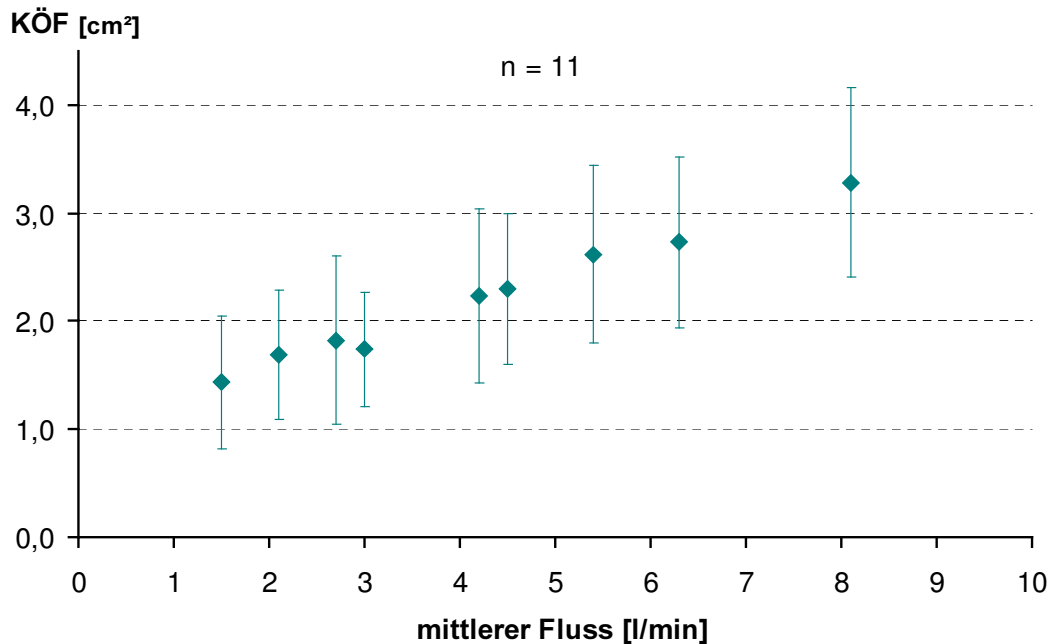
Wir beobachteten eine relativ hohe Schwankungsbreite der Druckgradienten, die in einem Fall bis 11,8 mm Hg bei einem Fluss von 5 Litern pro Minute reichte. Wie auch die oben zitierte Arbeitsgruppe bemerkte, kann eine suboptimale Entfaltung chemisch fixierter Klappen sowie anatomische Varianzen des biologischen Gewebes als mögliche Erklärung dieses Phänomens herangezogen werden. Da chemisch nicht vorbehandelte Aortenwurzeln von Schlachthofschweinen mit nativen Klappen bei gleichen Durchmessern eine deutlich geringere Standardabweichung der Druckgradienten zeigten und diese maximal 4mmHg unter einem Fluss von 5 Litern pro Minute betragen, kann diese Hypothese als wahrscheinlich angenommen werden. So weisen wiederum dreiflügelige Aortenklappenprothesen aus Kunststoffmaterial mit ihrer besonders starren Struktur unter vergleichbaren laminaren Flussbedingungen deutlich höhere Druckgradienten auf als die in unseren Versuchen registrierten Wertebereiche (Woo, YR, Williams, FP, et al. 1983).

Bei den In-vitro-Experimenten einer skandinavischen Arbeitsgruppe kam ebenfalls eine Aorta vom Schwein als Messkammer zum Einsatz. Hier wurde jedoch mit Flüssen zwischen fünf und acht Litern pro Minute, die von einer Rollerpumpe aufgebaut wurden, ein Druckgradient im Mittel von 11 bis 62 mmHg registriert (Knudsen, LL, Andersen, HR, et al. 1993), was deutlich über den von uns gemessenen Werten lag. Wir führen dies zum einen auf den relativ groben Stent zurück, den diese Arbeitsgruppe verwendete, und andererseits darauf, dass die Rollerpumpe trotz Ausgleichskammer im Kreislauf einen eher pulsatilen Fluss mit ungünstigeren hämodynamischen Eigenschaften generierte. Bei diesen von Knudsen und Andersen vorgestellten Untersuchungen konnten bei Klappendurchmessern zwischen 25 und 31 Millimetern Spitzengradienten von bis zu 85 mmHg registriert werden, was auch unter den o.g. Einschränkungen eine relevante Flussbehinderung durch den Aortenklappenstent darstellte.

Die unter linearen Flussbedingungen ermittelten Druckgradienten des Aortenklappenstents aus Nitinol, welche auch bei maximalen Perfusionsraten von 10 Litern pro Minute in keinem Falle 30 mmHg überschritten, können entsprechend als recht günstig für weitere experimentelle Testungen und einen potentiellen Einsatz des Systems in vivo angesehen werden. Wie bereits oben diskutiert, zeigten die Leerversuche am isolierten Aortenpräparat, dass der verwendete Versuchsaufbau eine ausreichende Validität und geringe Streubreite der Ruhemessungen aufwies. Durch eine weitere Optimierung des Präparationsverfahrens und insbesondere der chemischen Fixierung der biologischen Herzklappen ist eine weitere Verringerung des Druckgradienten denkbar. In jedem Fall kann beim Einsatz des Aortenklappenstents mit den gezeigten hämodynamischen Eigenschaften ein deutlicher Benefit für Patienten mit behandlungsbedürftigen Vitien erwartet werden, da deren Gradienten in der Regel mehr als zehnfach höher sind.

#### **4.3.3 Der Aortenklappenstent aus Nitinol im pulsatilem Kreislaufmodell**

Die In-vitro-Testung von Herzklappenprothesen unter pulsatilem Flussbedingungen ist in der kardiochirurgischen Forschung seit langem essentiell im Rahmen von Zulassungsverfahren künstlicher Herzklappen (Fisher, J, Jack, GR, et al. 1986, MacDonald, I, Fisher, J, et al. 1986). Es kommen verschiedene mechanische Antriebssysteme bei der Testung von Herzklappenprothesen im pulsatilem Kreislaufmodell zum Einsatz, wobei allen gemeinsam die wechselnden Fließgeschwindigkeiten im Kreislauf sind, die eine Öffnungs- und Schließbewegung der Klappen induzieren sollen (Kohler, JC et Tech, JG 1989). Vorteile des pulsatilem Kreislaufmodells sind zum einen die dem biologischen System näher kommenden Flussbedingungen und zum anderen die Möglichkeit, neben dem transvalvulären Druckgradienten auch die Regurgitation durch die geschlossene Klappe quantifizieren zu können. Basierend auf den Arbeiten von Gorlin und Mitarbeitern, die ihre Erkenntnisse auf Messungen in vivo und in vitro aufbauten, kann im pulsatilem Kreislaufmodell an Hand der hämodynamischen Parameter auch die funktionelle Klappenöffnungsfläche ermittelt werden (Gorlin, R et Gorlin, SG 1951). Bei der Berechnung der funktionellen Klappenöffnungsfläche mit Hilfe der Gorlinformel muss jedoch immer berücksichtigt werden, dass Frequenz und Schlagvolumen außerhalb der physiologischen Bereiche zu einer Unter- bzw. Überschätzung mit einer Streubreite von +/- 1cm<sup>2</sup> führen können, wie auch aus der folgenden Abbildung zu entnehmen ist.



**Abbildung 33: Funktionelle Klappenöffnungsflächen im pulsatilen Kreislaufmodell.**

Die funktionellen Klappenöffnungsflächen (KÖF) wurden im pulsatilen Kreislaufmodell nach der Gorlinformel errechnet. Die KÖF sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus Messungen an 11 Aortenklappenstents über den mittleren Fluss aufgetragen, der sich aus den Schlagvolumina und den jeweiligen Pumpfrequenzen des Harvard-Ventrikels ergab.

In Analogie zu den Messungen im laminaren Kreislaufmodell bestimmten wir auch unter pulsatilen Bedingungen den maximalen Druckgradienten des Aortenklappenstents, der mit 9 mmHg unter einem Fluss von 8,1 l/min relativ niedrig war. Unter physiologischen Flüssen registrierten wir mittlere Gradienten von 5,3 mm unter 4,2 l/min und 7,0 mmHg bei 6,3 l/min. Diese Druckgradienten ergaben funktionelle Klappenöffnungsflächen von 2,3 bis 2,7 Quadratzentimetern. Die mittels Gorlinformel errechneten funktionellen Klappenöffnungsflächen zeigten eine große Schwankungsbreite (Abb. 33), da einerseits bei niedrigen Flüssen die Öffnung der Bioprothesen nicht immer vollständig war und andererseits die Gorlinformel selbst bei unphysiologischen Perfusionsbedingungen zu Ungenauigkeiten führen kann (Burwash, IG, Dickinson, A, et al. 2000, Rifkin, RD 2000).

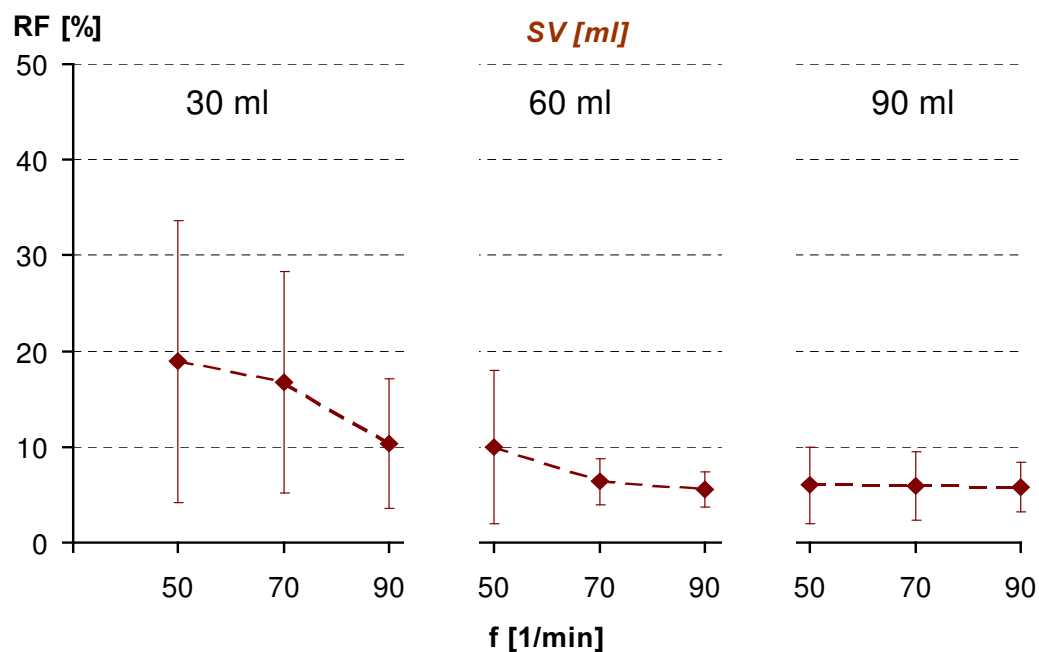
Bei In-vitro-Untersuchungen an porkinen Aortenbioprothesen gelangte die Arbeitsgruppe von Nagy und Mitarbeitern zu ähnlichen Messergebnissen. Sie ermittelten bei Klappen mit einem Durchmesser zwischen 20 und 25 mm einen durchschnittlichen Druckgradienten von 6,5 mm Hg, der bei einem Kreislaufvolumen von 5 Litern pro Minute eine Klappenöffnungsfläche von im Mittel 2,7 Quadratzentimetern ergab (Nagy, ZL, Fisher, J, et al. 2000a). An stentlosen

Bioprothesen hatte die gleiche Arbeitsgruppe zuvor von höheren Druckgradienten mit Werten bis zu 11,9 mmHg berichtet (Nagy, ZL, Fisher, J, et al. 1999). Interessanterweise war bei diesen ersten Experimenten an einer chemisch fixierten Aorta und in den Folgeexperimenten an unbehandelten Aorten experimentiert worden, was die These aufwirft, dass eine chemische Vorbehandlung der Aortenmesskammer den Druckgradienten unter pulsatilen Flussbedingungen auf Grund der geringeren Elastizität ansteigen lässt. Wir führten sämtliche Experimente an chemisch unfixierten Aortenpräparaten durch, wodurch unseres Erachtens eine gute Übertragbarkeit zum biologischen System ermöglicht wurde. Entsprechend deckten sich die von uns gemessenen Druckgradienten mit den späteren Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Nagy und Mitarbeitern (Nagy, ZL, Fisher, J, et al. 2000b).

Im Vergleich zu anderen in der Kardiochirurgie eingesetzter Bioprothesen ermittelten wir relativ günstige Druckgradienten für den entwickelten Aortenklappenstent. So berichteten Marquez und Mitarbeiter von vergleichenden In-vitro-Studien an 11 verschiedenen Bioprothesen, wobei sie mittlere Druckgradienten zwischen 6 und 20 mmHg bei einem Fluss von 5 Litern pro Minute beschrieben (Marquez, S, Hon, RT, et al. 2001). Diese Studie unterstreicht ferner die Abhängigkeit des mittleren Druckgradienten vom Prothesendurchmesser, da mit einem Wechsel von einer 23mm- auf eine 25mm-Bioprothese gleicher Bauart der Druckgradient um bis zu 8 mmHg niedriger gemessen wurde. Echokardiographische Studien biologischer Herzklappen beschreiben mittlere Druckgradienten zwischen 4 und 21 mmHg unter physiologischen Flussbedingungen (Bach, DS, Lemire, MS, et al. 2000, Jin, XY et Westaby, S 2001). Es kann somit gefolgert werden, dass unser Aortenklappenstent vergleichbare bzw. tendenziell günstigere Druckgradienten unter pulsatilen In-vitro-Bedingungen aufweist, als derzeit in der Kardiochirurgie verwendete biologische Herzklappenprothesen. Mechanische Herzklappenprothesen zeigen in der Regel höhere Druckgradienten von bis zu 20 mmHg unter Ruhebedingungen (Dumont, K, Segers, R, et al. 2002). Da jedoch ihr Öffnungs- und Schließverhalten von biologischen Herzklappen deutlich differiert, können diese nicht als Maßstab für die Bewertung des Aortenklappenstents herangezogen werden (Chandran, KB, Cabell, GN, et al. 1984).

Bezüglich der Leckflussraten im pulsatilen Kreislaufmodell gelten Regurgitationen zwischen 2 und 5 Prozent als physiologisch essentiell zur Vermeidung einer Thrombenbildung bei mechanischen Prothesen (Fisher, J, Reece, II, et al. 1986, Levang, OW, Levorstad, K, et al. 1980). Bei biologischen Klappen werden in der Literatur Leckflussraten zwischen 0,2 und 5,2 Prozent beschrieben (Reul, H, Giersiepen, M, et al. 1988). Hierbei sind Flussrate, Druckgradient und Pumpfrequenz wesentliche Einflussgrößen für die Regurgitationsfraktion,

wie sich in unserem Modell beim Vergleich zwischen einem niedrigen und einem hohen Schlagvolumen sowie niedriger und hoher Pumpfrequenz eindrucksvoll zeigen lässt. Während die Regurgitation bei einer Pumpfrequenz von 90 pro Minute und einem Schlagvolumen von 90 Millilitern bei im Mittel 5,8 Prozent lag, konnten maximale Regurgitationen bei einer niedrigen Frequenz von 50 pro Minute und einem Schlagvolumen von 30 Millilitern von 19 Prozent der Ejektionsfraktion registriert werden. Dies zeigt, dass bei einem Klappendurchmesser von 22 Millimetern ein Mindestfluss und ein entsprechender Druckgradient aufgebaut werden muss, um eine optimale Schließung der Klappe zu induzieren. Während bei Flüssen unter drei Litern pro Minute im pulsatilem Kreislaufmodell Leckflussraten von zehn Prozent und mehr gemessen wurden, lagen diese oberhalb von drei Litern pro Minute bei 5,5 bis 6,4 Prozent wie die folgende Abbildung zeigt.



**Abbildung 34: Regurgitationsfraktionen im künstlichen Kreislaufmodell.**

Die Regurgitationsfraktionen (RF) im pulsatilem Kreislaufmodell sind abhängig von den Schlagvolumina (SV) und den jeweiligen Pumpfrequenzen (f) des Harvard-Ventrikels, welche miteinander multipliziert den mittleren Fluss ergeben. In der Abbildung sind die jeweiligen Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus Messungen an 11 Aortenklappenstents über der Frequenz bei SV von 30 ml, 60 ml und 90 ml aufgetragen. Die mittleren Flüsse im Kreislaufmodell variierten somit zwischen 1,5 l/min. und 8,1 l/min.

Entscheidend für die Regurgitationsfraktion - wie oben dargestellt - ist die rasche Schließbewegung der Klappentaschen. Bei kleinen Schlagvolumina und bei niedrigeren

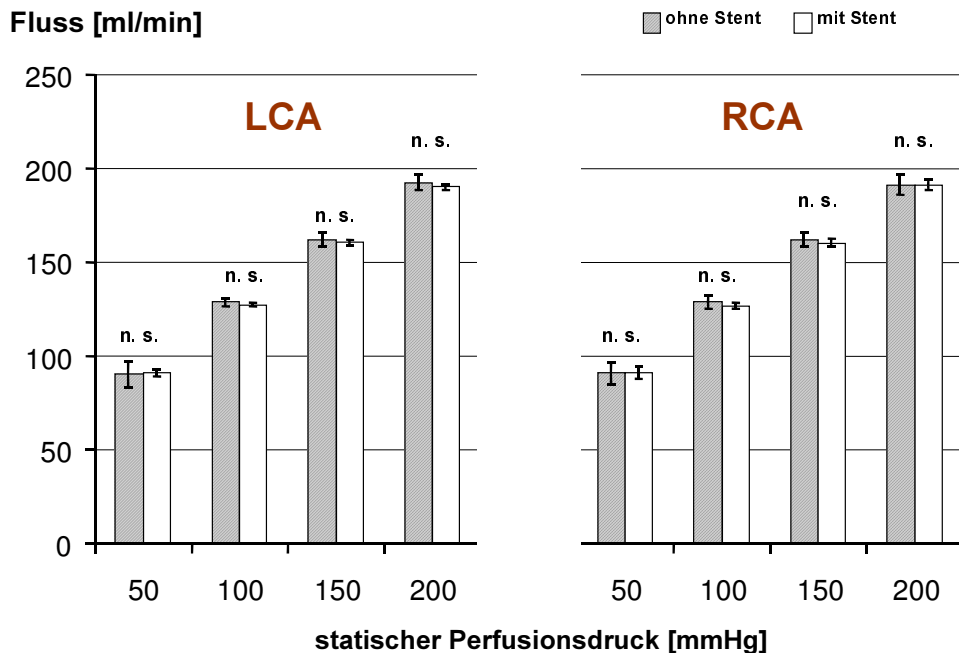
Frequenzen ist diese länger, wodurch ein höherer diastolischer Rückfluss zustande kommt. Die Arbeitsgruppe von Moazami und Mitarbeitern führte hierzu Messungen unter In-vitro-Bedingungen an 16 Herzklappen aus bovinem Perikardgewebe durch, wobei in Abhängigkeit von der Flussrate, die in dieser Arbeit bei relativ niedrigen Werten zwischen 2 und 4,5 Litern pro Minute lag, Regurgitationsfraktionen von 10 bis 50 Prozent beschrieben wurden (Moazami, N, Bessler, M, et al. 1996). Diese hohen Leckflussraten bei relativ niedrigen Perfusionsflüssen steht in Kongruenz zu den von uns festgestellten höheren Leckflussfraktionen unter niedrigem Kreislaufvolumen. Wie im Anhang dargestellt, besteht eine Abhängigkeit der Leckflussrate unter physiologischen Kreislaufbedingungen von der Flexibilität und damit Schließungsgeschwindigkeit des Klappengewebes. Während bei einem Kreislauf von 4,2 Litern pro Minute Aortenklappen einen Leckfluss von zehn Prozent und Perikardklappen einen Leckfluss von neun Prozent aufwiesen, betrug dieser bei chemisch fixierten Pulmonalklappen, die vergleichsweise dünn und elastisch sind, im gleichen Kreislaufmodell lediglich sieben Prozent. Diese günstigen hämodynamischen Eigenschaften der Pulmonalklappen vom Schwein in dem entwickelten Aortenklappenstent aus Nitinol waren unter anderem ein Grund, weshalb diese bei den ersten Experimenten in vivo zum Einsatz kamen. Eine andere Arbeitsgruppe aus Freiburg untersuchte die Leckflussrate eines Aortenklappenstents mittels Farbdoppler, wobei für Klappendurchmesser zwischen fünfzehn und dreiundzwanzig Millimetern semiquantitativ Insuffizienzen der Grade 0 und I ermittelt wurden (Lutter, G, Kuklinski, D, et al. 2002). Bezüglich der Flussraten wurden in dieser Arbeit jedoch keine Angaben gemacht. Im pulsatilen Kreislaufmodell stellten die Messungen mit Schlagvolumina von 30 Millilitern die ungünstigste hämodynamische Konstellation dar. Sowohl die Regurgitationsfraktion als auch die Klappenöffnungsfläche nach der Gorlinformel waren bei diesen niedrigen Schlagvolumina vergleichsweise ungünstig, obgleich diese Werte noch eine Implantation des Systems in vivo rechtfertigen würden. Das entwickelte Testsystem ermöglichte es uns ferner, visuelle Funktionsbetrachtungen des Aortenklappenstents nach Implantation in eine Messkammer aus PVC durchzuführen. Auf die Ergebnisse dieser Untersuchungen soll hierbei nicht weiter eingegangen werden. Sie hatten jedoch einen wesentlichen Anteil an der Entwicklung und Verbesserung des Nitinolstents, dessen zwanzigste Entwicklungsstufe Basis der vorgestellten Experimente war. Details der mechanischen Eigenschaften der vorangegangenen Entwicklungsstufen sowie der mechanischen Berechnungen sind an anderer Stelle ausgeführt (Lutze, D 2001). Entsprechend den Empfehlungen des Helmholtz Instituts zeigte der entwickelte Aortenklappenstent sowohl unter laminaren als auch unter pulsatilen Flussbedingungen zufriedenstellende

hämodynamische Eigenschaften (Reul, H, Giersiepen, M, et al. 1988), wonach eine erfolgreiche Implantation in vivo möglich sein sollte.

#### **4.3.2 Koronarperfusion nach Implantation eines Aortenklappenstents in vitro am isolierten Schweineherzen**

Wie sich bereits bei Arbeiten einer französischen Arbeitsgruppe gezeigt hatte, kann bei der orthotopen Implantation eines Aortenklappenstents die Koronarperfusion so weit behindert werden, dass es zu letalen Myokardischämien kommen kann (Boudjemline, Y et Bonhoeffer, P 2002b). Da diese Arbeitsgruppe letale Koronarischämien bei Schafen beobachtet hatte, deren Myokard speziesbedingt weniger sensibel ist als das von Schweinen, wollten wir zunächst in vitro den Einfluss unseres Aortenklappenstents auf die Koronarperfusion testen. Für das experimentelle Modell wählten wir sieben intakte Schweineherzen mit anhängender Aorta ascendens, die frisch von Schlachthoftieren entnommen worden waren. Zwei Fragen sollten in diesem experimentellen Modell geklärt werden: Zum einen wollten wir überprüfen, ob die Implantation des Aortenklappenstents mit einem 25 F-Katheter zu visuellen Verlegungen der Koronarostien führen kann, und ob es zum anderen durch die Implantation des selbstexpandierenden Stents zu mechanischen Alterationen im Bereich der Aortenwurzel und der Koronarabgänge kommen kann, die eine Behinderung der Koronarperfusion zur Folge haben könnten. Bei Perfusionsdrücken zwischen 50 und 200 mmHg zeigten sich im intraindividuellen Vergleich der Koronarperfusion seitengetreunt nach rechter und linker Kranzarterie zwischen nativen Schweineherzen und nach Implantation des Aortenklappenstents keine Hinweise für eine relevante Beeinträchtigung des Flusses, wie folgende Abbildung illustrieren soll:





**Abbildung 35: Koronarflussmessungen in vitro am Schweineherz.**

Die koronaren Flüsse wurden am isolierten Herzen seitengetreunt bezogen auf die linke (LCA) und die rechte Koronararterie (RCA) gemessen. Sie sind in Abhängigkeit von dem statischen Perfusionsdruck in der Abbildung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus Messungen an 7 Schweineherzen aufgetragen. Im zweiseitigen Wilcoxon-Test waren die Unterschiede zwischen den Flüssen vor und nach Stentimplantation nicht signifikant (n. s.).

Bislang ist kein derartiges Modell in der Literatur beschrieben, weshalb direkte Vergleiche nicht angestellt werden können. Es sei jedoch darauf verwiesen, dass die skandinavische Arbeitsgruppe um Andersen und Mitarbeiter bei 50 Prozent ihrer orthotopen Implantationsversuche mit einem Klappenstent am Schwein letale Koronarischämien induzierten (Andersen, HR, Knudsen, LL, et al. 1992). Andere Arbeitsgruppen hatten bei etwa 20% der orthotopen Implantationen relevante Myokardischämien beschrieben (Lutter, G, Kuklinski, D, et al. 2002). In diesem Zusammenhang soll das günstige mechanische Verhalten unseres Aortenklappenstents in vitro auch in Relation mit den tierexperimentellen Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe gesetzt werden, die wie im anschließenden Kapitel weiter ausgeführt, in keinem Fall eine relevante Myokardischämie infolge einer Verlegung der Koronarostien durch den Aortenklappenstent beobachtete.

Wir folgern aufgrund der In-vitro-Experimente zur Koronarperfusion, dass durch die doppelreihige Bauweise des Aortenklappenstents mit einer Klappen-tragenden Ebene und über Verbindungsstege verbundenen Z-Ebene zur Verankerung eine günstige Bauform des Stents geschaffen wurde, bei der keine relevanten Verlegungen der Koronarien zu befürchten

sind. Da bei keinem der sieben Versuchsreihen am isolierten Schweineherzen relevante Behinderungen der Koronarperfusion beobachtet wurden, folgern wir, dass das vorgestellte Verfahren bezüglich einer potentiellen Koronarischämie eine ausreichende Sicherheit für Einsätze in vivo und spätere humane Einsätze bietet.

#### ***4.4 Diskussion der Implantation des Aortenklappenstents aus Nitinol in Tiermodell***

##### **4.4.1 Implantation des Aortenklappenstents am schlagenden Herzen**

Die Implantation einer Aortenklappe am schlagenden Herzen stellt den Operateur vor große technische Probleme, da einerseits der Blutkreislauf nicht längere Zeit unterbrochen werden darf, und andererseits eine sichere mechanische Verankerung des Implantates gewährleistet sein muss. Entsprechend entwickelten wir ein Verfahren, bei dem zunächst ein Teil des Aortenklappenstents freigesetzt wird. Nach Freigabe der ersten vier Zentimeter aus dem Implantationskatheter ist bereits die Bioprothese so weit aufgespannt, dass sie eine gewisse Abdichtung während der Diastole bei Positionierung im Aortenklappenbett gewährleisten kann, da durch die aufgespannten Bügel des Stents die native Klappe gleichzeitig bereits gegen die Wand gedrückt wird. So ist es möglich, dass quasi innerhalb eines Herzschlages die Funktion der diastolischen Drucktrennung zwischen Aorta und linkem Ventrikel von der nativen Klappe auf die Bioprothese im Aortenklappenstent übergeht. Gleichzeitig ist der Aortenklappenstent in dieser Phase mechanisch sicher mit seinen drei distalen Ösen im Kathetersystem verankert, wodurch eine ausreichende mechanische Stabilität gewährleistet wird. Zum einen kann in dieser Phase der Stent noch optimal positioniert werden und zum anderen ist es möglich, falls sich ein Größenmissverhältnis zwischen Bioprothese und Aortenklappenring oder bislang unbemerkte Schäden am Implantat zeigen sollten, dass der Stent samt Bioprothese wieder zurück in den Katheter gezogen und so entfernt werden kann. In diesem Falle würde sich die zunächst an die Wand gedrückte native Aortenklappe wieder entfalten und eine gewisse Abdichtung übernehmen. So wäre es bei späteren humanen Einsätzen zum Beispiel möglich, noch unmittelbar vor der definitiven Implantation des Aortenklappenstents das Implantat zu entfernen und ein neues Implantat einzusetzen oder den Patienten einem offenen chirurgischen Ersatz der Aortenklappe zuzuführen.

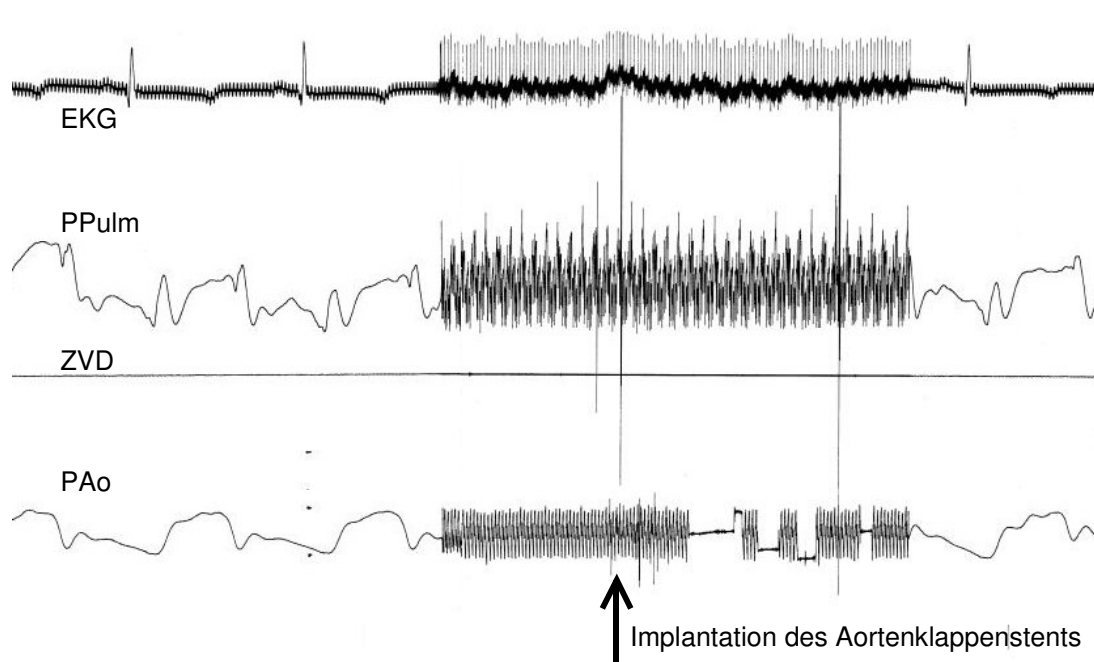
Bei dem von uns gewählten tierexperimentellen Modell wollten wir dem Menschen möglichst vergleichbare anatomische Bedingungen vorfinden und eine Übertragbarkeit unserer In-vitro-

Untersuchungen und der Trainingserfahrungen aus den Experimenten an isolierten Schweineherzen zur Klappenpositionierung nutzen können, weshalb wir die Versuche an Hausschweinen durchführten. Die hämodynamischen Ausgangsbedingungen vor Implantation des Aortenklappenstents erinnern in ihrer Größenordnung an die bei Erwachsenen. Die Herzfrequenz von 71 pro Minute und der arterielle Blutdruck von 103/71 mmHg entspricht dem eines narkotisierten Patienten. Das HZV von 3,8 Liter pro Minute und der linksventrikuläre Druck von 104 mmHg systolisch liegen ebenfalls im physiologischen Bereich. Der mäßig erhöhte pulmonalarterielle Druck mit 30/15 mmHg ist unter anderem durch die Beatmung mit einem positiv - endexpiratorischen Druck mit + 5 cmH<sub>2</sub>O zu erklären. Ferner sei darauf hingewiesen, dass sich die Versuchstiere mit ihrem fassförmigem Thorax alle in Rückenlage befanden, was eine zusätzliche Belastung der pulmonalen Situation dieser Spezies mit konsekutiven Druckanstiegen darstellt.

Bei sechs Versuchstieren sollte eine orthotope Implantation des Aortenklappenstents vorgenommen werden. In zwei Fällen war dies nicht möglich, wobei bei einem Tier ein Auseinanderbrechen des Katheters am Übergang zwischen proximaler Metallhülse und äußerem Einführkatheter eine vorzeitige und unkontrollierte Freisetzung des Stents zur Folge hatte. Im Rahmen der weiteren Manipulationen kam es zu einer Aortendissektion, die eine letale Blutung und damit ein vorzeitiges Versuchsende zur Folge hatte. Obgleich unklar ist, ob die Dissektion durch den Aortenklappenstent oder die abgebrochene Metallhülse im Rahmen der Manipulation verursacht wurde, kann zukünftig davon ausgegangen werden, dass derartige Komplikationen bei entsprechenden Schweiß- und Klebetechniken sowie sorgfältiger Materialprüfung mit höchster Wahrscheinlichkeit auszuschließen sind. Bei Fehlimplantation der Aortenbioprothese deutlich unterhalb der nativen Aortenklappe können die suboptimale Auflösung der Röntgendurchleuchtungsanlage sowie der mechanischen Sonde des Echokardiographiegerätes neben der mangelnden Erfahrung des Operateurs als mögliche Erklärungen dieses zweiten Fehlversuches angesehen werden. Neben entsprechenden technischen Rahmenbedingungen ist daher zu fordern, dass erste Einsätze beim Menschen nur nach speziellem Training des Operateurs erfolgen sollten.

Bei den übrigen Versuchstieren konnte der Aortenklappenstent orthotop ohne Komplikationen implantiert werden, was einer Erfolgsrate von rund 67 Prozent entspricht. Bei keinem dieser Tiere kam es während der Aortenklappenstent - Implantation zu relevanten Herzrhythmusstörungen oder Veränderungen des arteriellen oder pulmonalen Drucks. In allen vier Fällen konnte die Klappe primär, d.h. ohne Wechsel des Katheters oder Fehlpositionierung, in der gewünschten Position implantiert werden. Wie sich aus der folgenden Druckregistrierung

ableiten lässt, stellte die Übernahme der Ventilfunktion von der nativen Aortenklappe auf die Bioprothese innerhalb eines Herzschlages keine relevante hämodynamische Belastung dar.



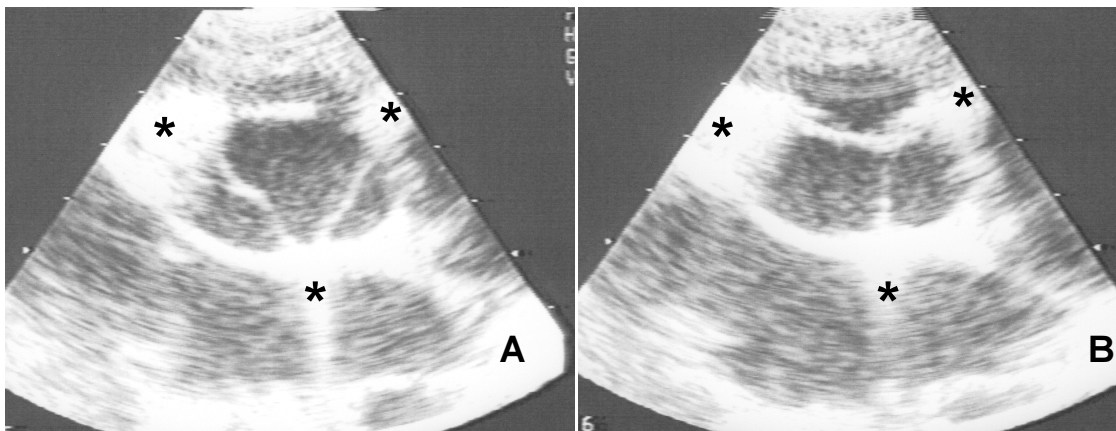
**Abbildung 36: Originalregistrierung einer Implantation des Aortenklappenstents.**

Bei dieser Originalregistrierung zeigt sich bei Schreibgeschwindigkeiten von 50 mm/s bzw. 1 mm/s bezüglich des Elektrokardiogramms (EKG), des Druckes in der A. pulmonalis (PPulm), des zentralvenösen Druckes (ZVD) sowie des Druckes in der Aorta (PAo) keine wesentliche Änderung zwischen der Situation vor und nach Stentimplantation (vergl. dazu Abbildung 30: „Fehlimplantation“).

Der gewählte Zugang über die Arteria subclavia war aus versuchstechnischen Gründen primär favorisiert worden, da der Implantationskatheter aufgrund seiner langen und steifen Katheterspitze den Aortenbogen der Versuchstiere nicht hätte passieren können. Zukünftig soll hier die technische Weiterentwicklung einen tierexperimentellen Ansatz für einen femoralen Zugang ermöglichen. Der direkte Zugang von der linken Schulter hatte Vorteile bei der korrekten Positionierung der Bioprothese, da hier keine Drehverwindungen die Manipulationen am Implantationskatheter behinderten. Bezüglich der Hämodynamik konnten während der Implantation bzw. im Vergleich der Messungen vor und nach Aortenklappenstent – Implantation keine relevanten Veränderungen festgestellt werden (Abbildung 36). Die Herzfrequenz stieg von 71 auf 77 pro Minute an. Der arterielle Blutdruck betrug nach der Implantation im Mittel 98/65 mmHg, wobei der systolische Druck um 5 und der diastolische um 6 mmHg unter dem Vorwert gemessen mit nativer Aortenklappe lag. Da das Herzzeitvolumen mit 3,7 Litern pro Minute nach der Aortenklappenstent - Implantation

beinahe unverändert bleibt, kann der mittels Katheterrückzug bestimmte mittlere Druckgradient von 2,5 mmHg der lediglich 2,1 mmHg über dem Vorwert mit nativer Klappe lag, als valider und insgesamt äußerst günstiger Gradient betrachtet werden. Vergleicht man die Untersuchungen der dänischen Arbeitsgruppe, die bei orthotopen Sitz in Ruhe Druck-Gradienten zwischen 4 und 16 mmHg gemessen hatten, so zeigt der von uns verwendete Aortenklappenstent relativ günstige hämodynamische Eigenschaften (Andersen, HR, Knudsen, LL, et al. 1992). Ferner sei darauf verwiesen, dass bei diesen Tierexperimenten ein 41 F-Katheter eingesetzt wurde, wogegen der von uns verwendete 25 F-Katheter relativ dünn ist. Für einen transfemorale Zugang sollte zukünftig jedoch ein 21 F-Katheter entwickelt werden.

Der Druck in der Arteria pulmonalis blieb mit 31 zu 15 mmHg bei einem unveränderten Mitteldruck von 24 mmHg im gleichen Bereich wie vor der Aortenklappenstent - Implantation. Dabei verzeichneten wir einen geringfügigen Abfall des PCW von 16,2 auf 14,5 mmHg, womit eine relevante Linksherzbelastung oder eine Behinderung der Mitralklappenfunktion durch die Stentimplantation als unwahrscheinlich angesehen werden kann. Auch bei den echokardiographischen Untersuchungen bestand hierfür kein Hinweis, obgleich die Pulmonalvenen und der linke Vorhof beim Schwein mittels TEE deutlich schwieriger zu untersuchen sind als beim Menschen.



**Abbildung 37: Transösophageale Echokardiographie (TEE).**

Abbildung 37 A zeigt den Aortenklappenstent in einer modifizierten, transgastralen Anschallung mit dem TEE während der Systole (Bioklappe geöffnet), während auf der Abbildung 37 B die geschlossene Klappe in der Diastole zu sehen ist. Die Bügel des Stents im linksventrikulären Ausflusstrakt unterhalb der Kommissuren stellen sich als echodichte Struktur dar (\*).

Da während des Implantationsvorganges durch entsprechende Ligaturzügel am Truncus arteriosus sowie an der linken Arteria carotis und der linken Arteria subclavia relevante

Blutverluste vermieden werden konnten und wir kontinuierlich Infusionslösung verabreichten, blieb der zentralvenöse Druck unverändert bei im Mittel 13 mmHg. Zusammenfassend kann das entwickelte Implantationsverfahren für einen selbstexpandierenden Aortenklappenstent am schlagenden Herzen als technisch machbar und mit einer Erfolgchance von 67 Prozent als durchführbar bewertet werden. Die Erfolgsrate kann dabei durch technische Verbesserungen des Implantationskatheters weiter gesteigert werden. Bei den vier Versuchstieren, bei denen der Aortenklappenstent erfolgreich orthotop implantiert worden war, zeigte sich kein Hinweis einer Myokardischämie oder einer Beeinträchtigung der Hämodynamik durch die neue Bioprothese und den Stent im linksventrikulären Ausflusstrakt. Da Patienten mit relevantem Aortenklappenvitium oft auch eine koronare Herzerkrankung aufweisen, ist auf diesen Punkt bei der Entwicklung besonderen Wert gelegt worden (Adler, Y, Vaturi, M, et al. 2002). Die Myokardperfusion ist auch bei nicht wandverändertem Koronargefäßsystem bei Patienten mit Aortenklappenstenose schwerwiegend gestört, da wie unlängst von Rajappan und Mitarbeitern gezeigt werden konnte, die koronare Mikrozirkulation subendokardial unter Belastung zusätzlich durch eine intramyokardiale Umverteilung der Durchblutung im Sinne eines regionalen Steal - Phänomens beeinträchtigt wird (Rajappan, K, Rimoldi, O, et al. 2002). Da, wie schon erwähnt, Schweine bezüglich koronarer Ischämien relativ empfindlich sind, kann auch in Rückgriff auf die In-vitro-Untersuchungen zur Koronarzirkulation gefolgert werden, dass bezüglich der Myokardperfusion das entwickelte Verfahren eine ausreichende Sicherheit besitzt. Nach technischer Weiterentwicklung des Implantationskatheters und entsprechenden chronischen Tierversuchen stellt somit dieses Verfahren eine für die Hämodynamik und Koronarperfusion wenig belastende Option zum perkutanen Aortenklappenersatz beim Menschen dar.

#### **4.4.2 Pharmakologische Stresstestung nach Implantation eines Aortenklappenstents beim Versuchstier**

Nach erfolgreicher Implantation eines Aortenklappenstents führten wir bei vier Schweinen pharmakologische Stresstestungen mit Dobutamin, Dopamin und Noradrenalin durch. Die Reihenfolge der Stresstestungen wurde randomisiert, so dass die pharmakologische Belastungsstufe bei allen Tieren nach durchschnittlich drei Stunden (zwischen 1,5 h und 4,5 h nach Stentimplantation) durchgeführt werden konnte. Dieses ist insofern von Bedeutung, da sich die Dauer der Vollnarkose mit mechanischer Beatmung und Rückenlage des Versuchstieres sowie die Gesamtdosis der verabreichten Narkotika auf das Ansprechen auf

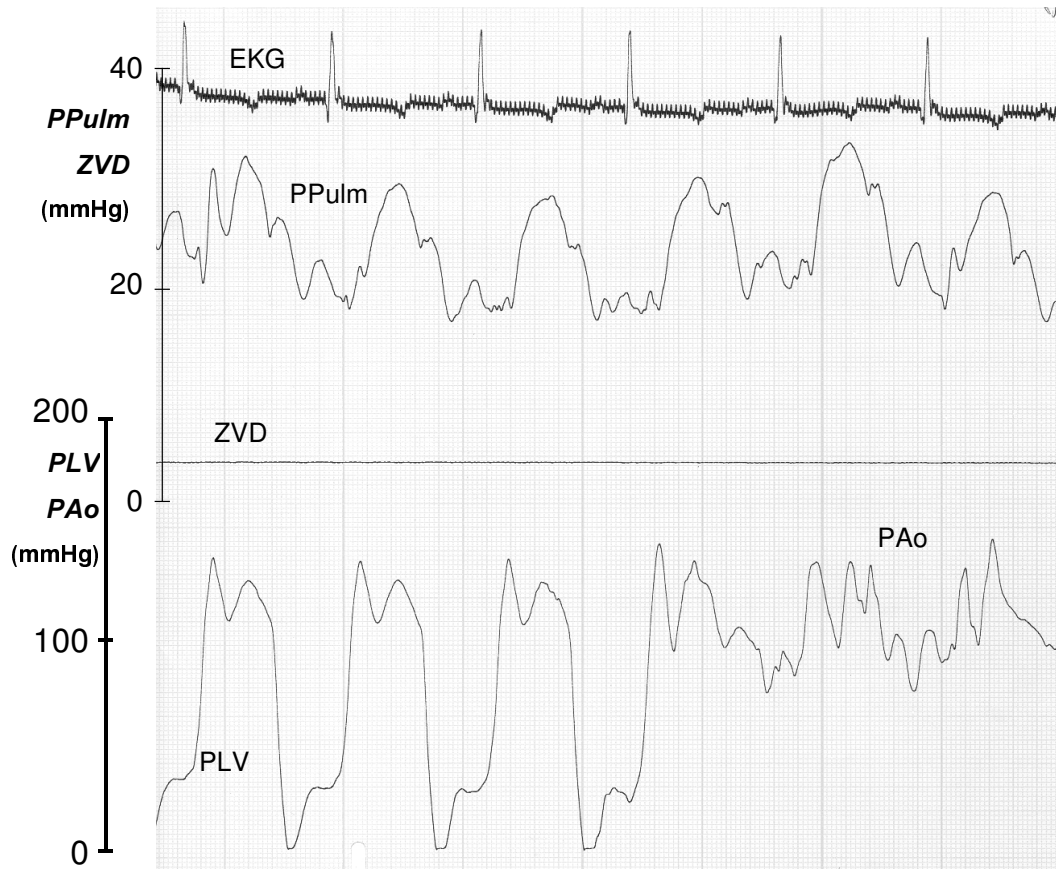
Katecholamine auswirken kann (Flacke, JW, Flacke, WE, et al. 1983, Nielsen, GD 1977). Im interindividuellen Vergleich der vier Tierexperimente fanden wir hierfür jedoch keinen Anhalt. Im wesentlichen ist dies auf eine kontinuierliche Optimierung der Beatmungssituation entsprechend den Ergebnissen zahlreicher arterieller Blutgasanalysen zurückzuführen. Es wurde insbesondere sorgfältig darauf geachtet, dass der pH-Wert sich während des gesamten Versuches nicht änderte, weil dieser Parameter entscheidend das Ansprechen auf Katecholamine determiniert (Hering, JP, Schroder, T, et al. 1992).

Da sich in der aktuellen kardiologischen Literatur nur wenig Hinweise auf pharmakologische Stresstestungen im Tiermodell nach Aortenklappenersatz finden, waren die von uns gewählten Medikamentendosen in Anlehnung an Tests zur Ischämiediagnostik in der Kardiologie geplant worden (Lalka, SG, Sawada, SG, et al. 1992, Picano, E, Sicari, R, et al. 1995). Bei der Stress-Echokardiographie hat sich die Gabe von Dobutamin bzw. dessen synthetischen Analoga zur funktionellen Testung im Hinblick auf Obstruktionen des linksventrikulären Ausflusstraktes bewährt (Bonacchi, M, Giunti, G, et al. 2002, Patsilnakos, SP, Kranidis, AI, et al. 1999). Die Messung des transvalvulären Druckgradienten ist insbesondere zur Risikostratifizierung bei Aortenklappenstenose und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion nach niedrigen Dosen Dopamin-Infusion wesentlich valider, was unlängst von einer Gruppe von Kardiologen aus Frankreich berichtet wurde (Monin, JL, Monchi, M, et al. 2001). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass geringfügige Obstruktionen der linksventrikulären Ausflussbahn sich unter moderater Katecholamin-Infusion echokardiographisch zurückbilden können, da bei deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und entsprechend niedrigem HZV die Öffnungsbewegung der Klappentaschen zum Teil nicht vollständig ist. Wird in diesem Fall die Aortenklappenöffnungsfläche planimetrisch ausgemessen bzw. nach der Gorlinformel berechnet, so wird bei hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion die Aortenklappenöffnungsfläche unter Umständen überschätzt. Ein ähnliches Phänomen konnten wir in unseren In-vitro-Experimenten bei niedrigen Schlagvolumina beobachten. Wie in Kapitel 3.2.3 gezeigt, lagen die Klappenöffnungsflächen im pulsatilen Kreislaufmodell um durchschnittlich einen Quadratzentimeter niedriger, wenn das Schlagvolumen statt 90 ml nur 30 ml betrug. Bei den tierexperimentellen Untersuchungen wurden jedoch nur Schweine mit nicht vorgeschädigten Herzen verwendet. Ihre Schlagvolumina lagen in Ruhe zwischen 50 und 60 ml und stiegen unter der Gabe von Katecholaminen auf 70 ml bis 80 ml an. Während die Schlagvolumina bei den Versuchstieren nur um maximal 50 Prozent zunahmen, konnten Frequenzanstiege auf das bis zu Zweieinhalbfache verzeichnet werden.

Unter der Gabe von Dobutamin stieg die Herzfrequenz bis auf 183 pro Minute, wobei in einem Tier die Dobutamin-Infusion bei 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . ohne Messung der Hämodynamik abgebrochen werden musste, weil es zu Vorhofflimmern gekommen war. Nach Pausieren der Katecholamingabe kam es nach 10 Minuten zur spontanen Kardioversion in einen normofrequenten Sinusrhythmus. Da Schweineherzen auf die Gabe von Katecholaminen mit bedrohlichen Rhythmusstörungen reagieren können, wurde bei diesem Tier kein erneuter Versuch einer hochdosierten Dobutamin-Infusion unternommen. Entsprechend stehen auf der höchsten Infusionsstufe dieses Pharmakons nur die Ergebnisse von Messungen an drei Schweinen zur Verfügung. Dennoch kann die suffiziente Funktion des Aortenklappenstents unter diesen hohen Frequenzen als weiteres Qualitätsmerkmal gewertet werden. Die wesentliche Ursache der myokardialen Ischämie und Angina pectoris bei Patienten mit Aortenstenose ist die Tachykardie, die mit verkürzter diastolischer Perfusionszeit in Verbindung mit LV-Hypertrophie, welche wiederum zu einer gestörten LV-Relaxation führt, und der hohen diastolischen Wandspannung, die den schnellen Aufstieg der diastolischen Perfusion zum Endokard nach systolischer Kompression verzögert (Ferro, G, Duilio, C, et al. 1995). Diese Kombination erklärt den pathophysiologischen Mechanismus, der bei Patienten mit Aortenstenose sowohl zur Belastungsangina und trotz normaler Koronararterien zu einem abnormalen szintigraphischen Belastungstest führt (Kupari, M, Virtanen, K, et al. 1992). Da sich bei keinem der Versuchstiere trotz extremer Herzfrequenzen Myokardinfarkte gezeigt hatten, ist hinsichtlich tachykarder Störungen der Herzfrequenz für einen Einsatz des Verfahrens beim Patienten von einer ausreichenden Sicherheit auszugehen.

Das Herzzeitvolumen stieg unter der Gabe von Dobutamin von 4,4 auf maximal 7,5 l/min. an. Hierunter konnte ein maximaler Druckgradient von 8,3 mmHg im Bereich des Aortenklappenstents registriert werden. Die AoVmax betrug entsprechend 1,4 m/s, was entsprechend der modifizierten Bernoulli-Formel einem Gradienten von 7,8 mmHg entspricht. Da sich im Vergleich zwischen der Dobutamin-Gabe von 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . zur höchsten Infusionsstufe keine Änderung des diastolischen Blutdrucks bei deutlichem Anstieg des systolischen Blutdrucks als Folge der peripheren Katecholaminwirkung in hoher Dosierung abspielte, reduzierte sich der Druckgradient im Aortenklappenstent. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass wie oben ausgeführt auf der höchsten Infusionsstufe nur die Ergebnisse von drei Tieren zur Verfügung standen.





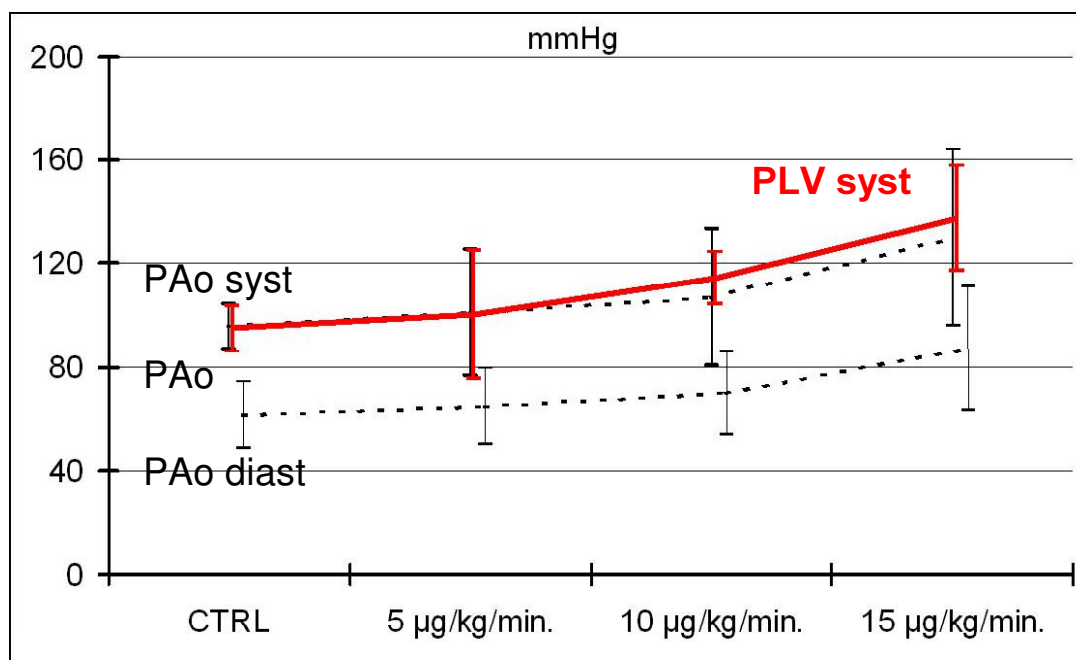
**Abbildung 38: Originalregistrierung Katheterrückzug unter Stresstestung.**

Bei einer Schreibgeschwindigkeit von 50 mm/s. wurden während eines Katheterrückzuges aus dem linken Ventrikel durch den Aortenklappenstent in die Aorta ascendens folgende Parameter registriert: Elektrokardiogramm (EKG), Druck in der Arteria pulmonalis (PPulm), zentralvenöser Druck (ZVD), Druck im linkem Ventrikel (PLV) und in der Aorta (PAo). Die Registrierung erfolgte eine Stunde nach Stentimplantation unter Gabe von Dopamin mit 10 µg/kg/min. bei einem Herzzeitvolumen von 6,6 l/min.

Während der pulmonalarterielle Druck unter der Dobutamin-Infusion um durchschnittlich 5 mmHg anstieg, zeigte der PCW mit einer Zunahme von rund 2 mmHg keine wesentliche Änderung im Vergleich zu den Ausgangsbedingungen. Unter der Gabe von Dopamin konnte bezüglich des PCW sogar eine geringfügige Abnahme um 4 mmHg bei der pharmakologischen Stresstestung verzeichnet werden.

Unter Dopamin stieg die Herzfrequenz von 81 auf 139 pro Minute und das Herzzeitvolumen verdoppelte sich auf 8,8 Liter pro Minute. Dieser positiv-inotrope Effekt des Dopamins hatte bei abnehmendem PCW und parallel abnehmenden enddiastolischen Ventrikeldrücken folglich keine Überlastung der linken Herzkammer zur Folge. Da unter Dopamin im Vergleich zwischen mittlerer und höchster Dosierung ein ausgeprägter Anstieg des

diastolischen Blutdrucks zu verzeichnen war, fand keine weitere Zunahme des transvalvulären Druckgradienten hier mehr statt (Abbildung 38 + 39).



**Abbildung 39: Druckverhalten unter Stresstestung mit Dopamin.**

In dieser Grafik sind das Verhalten des systolischen Blutdrucks im linkem Ventrikel (PLV syst) und in der Aorta (PAo syst) sowie des diastolischen Aortendrucks (PAo diast) aufgetragen. Die Drücke stiegen von der Ausgangssituation mit Ruhebedingungen (CTRL) unter der Gabe von Dopamin mit Dosen von 5 µg/kg/min., 10 µg/kg/min. und 15 µg/kg/min. kontinuierlich an. Während in Ruhe kein relevanter Druckgradient im Bereich des Aortenklappenstents gemessen wurde, betrug dieser unter 15 µg/kg/min. im Mittel 8 mmHg.

Bei einem Gradienten von 8 mmHg im Katheterrückzug bzw. einer maximalen Flussgeschwindigkeit von 1,5 Metern pro Sekunde im CW-Doppler kann somit gefolgert werden, dass auch bei dieser pharmakologischen Stressbelastung der Aortenklappenstent keine wesentliche Belastung für das linksventrikuläre Myokard darstellte.

Die ausgeprägteste Zunahme des arteriellen Blutdrucks verzeichneten wir unter der Infusion von Noradrenalin. Obwohl auch hier die Herzfrequenz auf maximal 138 /min. und das Herzzeitvolumen auf 7,6 Liter pro Minute anstiegen, war beim Rückzug des Katheters durch den Aortenklappenstent bei keiner der pharmakologischen Belastungsstufen mit Noradrenalin ein relevanter Druckgradient feststellbar. Der AoVmax-Anstieg auf 1,3 m/s ließ zwar einen Druckgradienten von fünf bis sechs mmHg erwarten, doch dieser war unter pathophysiologischer Steigerung der Nachlast bei Katheterrückzug durch die Bioprothese

nicht messbar. Hervorzuheben ist bei dieser Nachlasterhöhung für den linken Ventrikel ferner, dass PCW und PLVED nur um 2 mmHg unter der Noradrenalin - Infusion zunahm, während der ZVD um 8 mmHg anstieg, was auf die extreme periphere Vasokonstriktion zurückzuführen war.

Zusammenfassend kann aus den pharmakologischen Stresstestungen gefolgert werden, dass die Implantation des Aortenklappenstents im Tiermodell zu keiner relevanten Behinderung des linksventrikulären Blutausstromes auch unter erhöhten HZV führte. Eine relevante Belastung des linksventrikulären Myokards auch unter Stresssituationen konnte bei fehlenden Druckanstiegen des PCW und des PLVED ausgeschlossen werden. Selbst bei hohen Herzzeitvolumina und unter pharmakologisch induzierter Tachykardie mit Frequenzen von bis 180 pro Minute konnte entsprechend den hämodynamischen Messungen und der Registrierung der Flussgeschwindigkeiten mit dem TEE eine suffiziente Funktion des Aortenklappenstents nachgewiesen werden. Bei der Übertragung unserer Ergebnisse der Stresstestungen auf die Situation im menschlichen Herzen muss jedoch berücksichtigt werden, dass keines der Versuchstiere eine Vorschädigung des Herzens mit reduziertem Schlagvolumen aufwies. Da jedoch Schweine sensibler auf ein Sauerstoffdefizit im Myokard reagieren als Menschen, folgern wir entsprechend der pathophysiologischen Testung, dass die Implantation eines Aortenklappenstents auch unter Belastung zu keiner relevanten Störung des myokardialen Stoffwechsels führt.

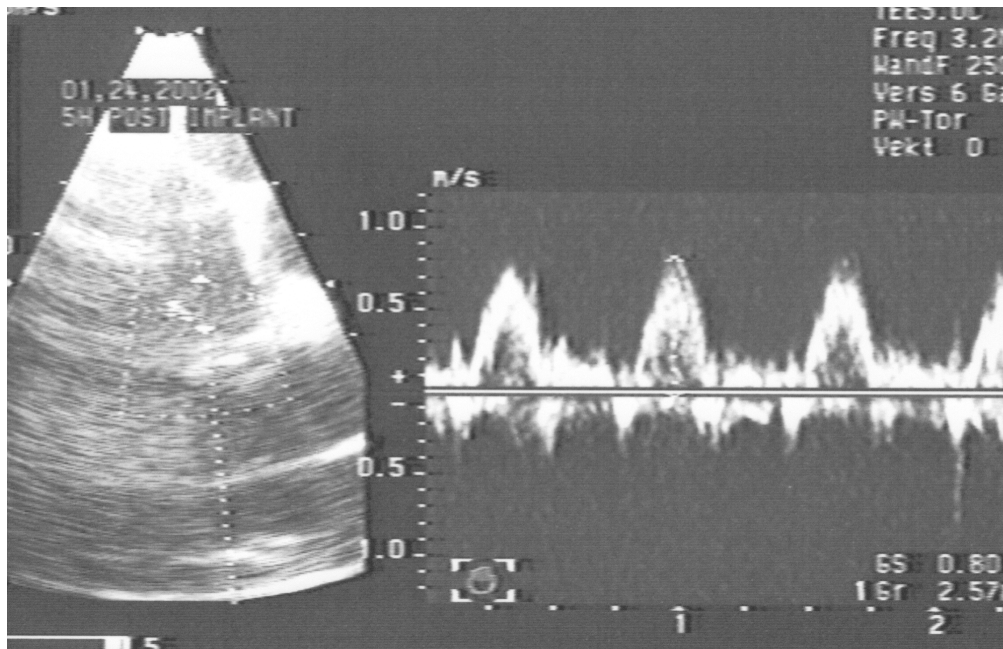
#### **4.4.3 Hämodynamische Messung zu Versuchsende, Sektion und makroskopische Beurteilung der Aortenwurzel**

Da während der Implantationen des Aortenklappenstents keine sterilen Bedingungen herrschten, und wir mit der Mobilisation der linken Clavikula ein großes chirurgisches Trauma geschaffen hatten, waren die vorgestellten Experimente primär als Akutversuche geplant. Entsprechend den Vorgaben der Tierversuchsgenehmigung erhielten alle Tiere zu Versuchsende Kaliumchlorid intrakoronar injiziert, was Kammerflimmern und einen letalen Kreislaufstillstand im Mittel 6 Stunden nach Aortenklappenstent - Implantation induzierte.

Zuvor führten wir bei den vier Schweinen nach Beenden der hämodynamischen Stresstestungen mit Katecholaminen eine abschließende Aufzeichnung der hämodynamischen Parameter unter Ruhebedingungen durch. Während die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen fast unverändert im Vergleich zu den Ausgangswerten unmittelbar nach

Aortenklappenstent - Implantation waren, verzeichneten wir zu Versuchsende einen am Mittel um 17 mmHg niedrigen systolischen Druck im linken Ventrikel und in der Aorta. Der diastolische Druck in der Aorta lag um 14,5 mmHg niedriger als 6 Stunden zuvor. Dieses Phänomen kann nicht auf einen Volumenmangel zurückgeführt werden, da der ZVD von 13 auf 15,3 mmHg angestiegen war. Der pulmonalarterielle Druck lag zu Versuchsende ebenfalls mit 5 mmHg systolisch und 2 mmHg diastolisch über dem Ausgangswert, wobei der pulmonalarterielle Mitteldruck nur geringfügig von 23,8 auf 24,8 mmHg zugenommen hatte. Diese Drucksteigerung im pulmonalen System ist nicht primär auf eine Linksherzinsuffizienz zurückzuführen, wie sich an Hand des um 2,5 mmHg niedrigeren PCW zu Versuchsende ableiten lässt. Obwohl die Infusionsgaben sich primär nach dem ZVD unter Ausgangsbedingungen orientierten, verzeichneten wir nach Gabe von im Mittel 1,2 Litern Infusionslösung über 6 Stunden einen geringfügigen Anstieg des ZVD von 13,2 auf 15,3 mmHg. Der auffällige Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes kann vielmehr auf ein sich langsam entwickelndes Geschehen in der Lunge selber zurückgeführt werden. Da Hausschweine eine länger dauernde Rückenlage seitens ihrer Lunge nicht tolerieren, gehen wir trotz kontinuierlicher Beatmung mit einem positiven endexpiratorischen Druck von einem sich langsam manifestierenden, interstitiellen Lungenödem als mögliche Ursache der pulmonalen Drucksteigerung aus (Borg, T et Modig, J 1987, Mirro, R, Busija, D, et al. 1987, Noble, WH 1975). Parallel zu den niedrigeren systolischen Drücken zu Versuchsende wurde auch ein signifikant niedriger systolischer Spitzenfluss im Aortenklappenstent mittels TEE registriert, obgleich das Herzzeitvolumen unverändert geblieben war.

Die Gabe verschiedener Katecholamine mit entsprechenden Effekten auf das Kreislaufsystem kann als mögliche Erklärung dazu herangezogen werden, dass es nach Beendigung der Katecholamingabe zu einem relevanten bzw. überschießenden Abfall des peripheren Widerstandes gekommen war. Ferner muss die Kumulation der Narkotika als eine weitere Ursache der niedrigeren Blutdruckwerte im arteriellen System in Betracht gezogen werden (Fell, C 1970).



**Abbildung 40: Dopplermessung im Aortenklappenstent am Versuchsende.**

Über fünf Stunden nach erfolgreicher Stentimplantation wird bei einer Messung mit dem Doppler der transösophagealen Echokardiographie-Sonde im Aortenklappenstent eine maximale Spitzenflussgeschwindigkeit von 0,8 m/s. registriert, während in der Diastole ein suffizienter Klappenschluss nachweisbar ist.

Am Ende der Akutversuche konnte im Katheterrückzug kein relevanter Druckgradient über den Aortenklappenstent festgestellt werden, obgleich, wie oben erwähnt, deutlich niedrigere arterielle Blutdruckwerte zu registrieren waren. Da auch 6 Stunden nach Aortenklappenstent - Implantation echokardiographisch eine suffiziente Funktion der Bioprothese beobachtet werden konnte, und es in keinem Fall zu einem Anstieg des PCW zu Versuchsende gekommen war, kann gefolgert werden, dass über die Zeitdauer von sechs Stunden das vorgestellte Verfahren eine suffiziente Option des Aortenklappenersatzes in Kathetertechnik darstellt. Bei chronischen Experimenten sollte als Fazit dieser Akutversuche darauf geachtet werden, dass die Versuchstiere möglichst nur kurze Zeit auf dem Rücken gelagert werden. Ferner kann erst in chronischen Experimenten die Funktion des Aortenklappenstents frei von Narkotika - Effekten beurteilt werden.

Bei der anschließenden Entnahme der Aortenwurzel mitsamt dem darin befindlichen Stent fanden wir bei keinem der vier Versuchstiere relevante Läsionen der Aortenwand oder Hinweise für eine Perforation. In allen Fällen waren die Ostien der Koronarabgänge frei wie in folgender Abbildung ersichtlich.



**Abbildung 41: Sektion der Aortenwurzel und Sondierung der Koronarostien.**

Der linke Ventrikel wurde bei der Sektion vom Apex her eröffnet (linkes Foto), so dass zunächst der Aortenklappenstent im linksventrikulären Ausflusstrakt inspiziert werden konnte. Anschließend erfolgte die weitere Eröffnung des Myokards bis zur Herzbasis. Nach Freilegung der Aortenwurzel sondierten wir das Ostium des linken Koronarhauptstammes (rechtes Foto). Der Klappenstent führte bei keinem der vier Versuchstiere, bei denen die Implantation gelang, zu einer Verlegung der Koronarostien.

Bei allen Versuchstieren war die native Aortenklappe durch den Stent gegen die Wand gepresst worden und hatte hier für eine zusätzliche seitliche Abdichtung gesorgt (siehe auch Abbildung 31). Bei allen vier Tieren war eine orthotope Platzierung der Bioprothese bei der Sektion nachzuweisen. Die entnommenen Aortenklappenstents zeigten alle intakte Klappen. In keinem Fall war es zu Ausrissen oder einer Lockerung von Nähten gekommen, so dass die Verankerungstechnik der Bioprothese im Stent bei geeignetem Material in Kombination mit der Fixierung der Klappe durch die Doppelbügeltechnik eine sichere Verankerung der Bioprothese im Stent bei chronischen Einsätzen erwarten lässt.

#### **4.5 Vergleich des vorgestellten Verfahrens mit anderen Ansätzen des perkutanen Aortenklappenersatzes**

In den vergangenen zehn Jahren haben sich weltweit etwa ein halbes Dutzend verschiedener Arbeitsgruppen mit der Entwicklung und Testung einer perkutan implantierbaren Herzklappenprothese befasst. Als erste hatten die dänischen Forscher um Andersen und Knudsen eine ballonexpandierbare Klappenprothese vorgestellt, die auf 12 Millimeter zusammengefaltet werden konnte und mit einem 41-F dicken Einführungskatheter implantiert wurde (Andersen, HR, Knudsen, LL, et al. 1992). Bei vier Schweinen konnte eine subkoronare Implantation erfolgreich durchgeführt werden, wobei die Schweine nach der Implantation zwischen 15 und 150 Minuten überlebten. Die unter Ruhebedingungen gemessenen Druckgradienten betragen bis zu 16 mmHg. Der bei unseren Tierexperimenten höchste transvalvuläre Druckgradient in vivo betrug dagegen lediglich 5,5 mmHg. Nach der Stentimplantation hatte die Arbeitsgruppe um Andersen in zwei Fällen eine Einschränkung der Myokarddurchblutung mit entsprechender ST-Strecken-Elevation und konsekutivem akuten Myokardinfarkt beobachtet. Dies war jeweils auf eine Kompression des Koronarostiums durch den kurzen steifen Stent, der mit einem Ballon in den linksventrikulären Ausflusstrakt gepresst wurde, zu erklären. Bei unseren Tierexperimenten hatten wir in keinem Fall Hinweise für einen akuten Myokardinfarkt beobachten können. In-vitro-Untersuchungen dieser ersten Katheterklappe wurden von der Arbeitsgruppe im Folgejahr vorgestellt. Dabei wurde bei einem pulsatilen Fluss zwischen fünf und acht Litern pro Minute der Klappenstent in die isolierte Aorta descendens von Schweinen implantiert (Knudsen, LL, Andersen, HR, et al. 1993). Eine mechanische Verankerung bis zu Haltekräften von einem Kilogramm wurde nach Dilatation des Stents mit einem 31 mm Ballon gemessen. Mit unserem, bezüglich der Materialdicke deutlich filigraneren Stent konnten wir ebenfalls Haltekräfte von bis zu 1032 Gramm in isolierten Aortensegmenten erreichen. Wie in Kapitel 3.2.1 ausgeführt, kann der Aortenklappenstent bei einer Verankerungskraft im Bereich von einem Kilogramm Druckgradienten von über 200 mmHg standhalten. Die Arbeitsgruppe um Andersen von der Universität Aarhus hatte in ihren Messungen bei pulsatilem Fluss von einem mittleren Druckgradienten zwischen 11 und 47 mmHg bei den oben genannten Flussraten in vitro berichtet. Obgleich sie ebenfalls eine selbst präparierte porkine Bioprothese in ihren Stent eingenäht hatten, lagen die von uns registrierten Druckgradienten mit dem Aortenklappenstent aus Nitinol zwischen 5 und 9 mmHg und überschritten auch bei Flüssen von 8,1 l/min. in keinem Fall 20 mmHg, was zum

einen durch die Bauart des Stents, aber auch durch die von uns verwendete Niederdruckfixierung der Bioprothese mit 0,25%iger Glutaraldehydlösung erklärt werden kann.

Eine Weiterentwicklung dieses ballonexpandierbaren Aortenklappenstents setzte 10 Jahre später die Arbeitsgruppe um Alain Cribier aus Rouen, Frankreich, nach transeptaler Punktion beim Menschen ein (Cribier, A, Eltchaninoff, H, et al. 2002). Durch Verwendung einer bovinen Perikardklappe konnte der Durchmesser des Systems auf 24 F reduziert werden, was einen perkutanen transeptalen Zugang beim Menschen ermöglichte. Der verwendete Ballon wies einen Diameter von 23 mm in expandiertem Zustand auf, wodurch die Klappe im hochgradig sklerosierten Klappenring nach vorheriger Ballonvalvuloplastie erfolgreich verankert werden konnte. Zuvor hatte diese französische Arbeitsgruppe In-vitro-Testungen der Perikardklappe in einem Pulsduplikator und Akutversuche an insgesamt 60 Schafen durchgeführt (Cribier, A, Eltchaninoff, H, et al. 2003). Bei einer Nachuntersuchung, neun Wochen nach dem Eingriff, stellten die französischen Kardiologen einen mittleren Druckgradienten von 14 mmHg bei einer Klappenöffnungsfläche von 1,5 Quadratzentimetern fest. Leider wurde keine Autopsie des Patienten durchgeführt, als dieser etwa vier Monate nach dem Eingriff verstarb. Mit diesem ersten und bislang einzigen publizierten Einsatz eines perkutan implantierten Aortenklappenstents am Menschen konnte die Machbarkeit des Verfahrens bei hochgradig sklerosierten Aortenklappen eindrucksvoll demonstriert werden. Im Gegensatz zu dem von uns entwickelten Verfahren ist jedoch hervorzuheben, dass ein ballonexpandierbarer Klappenstent immer die Gefahr der Lockerung mit entsprechender Dislokation birgt und sich geometrischen Veränderungen im linksventrikulären Ausflusstrakt und der Aorta ascendens im Verlauf nicht mehr anpassen kann. Entsprechend ist dieses Verfahren nicht so sehr zum definitiven Klappenersatz, sondern vielmehr als Bridgingverfahren anzusehen, das primär inoperable Patienten rekompensieren und im weiteren Verlauf in einen operationsfähigen Zustand versetzen soll. Die kurze Bauart dieses Stents führt zu einer hohen Flexibilität, die einen transeptalen Implantationsweg möglich macht. Die längere, 2-segmentige Bauart unseres Stents schränkt die Flexibilität ein und verwehrt einen transeptalen Zugang. Ferner birgt der von uns entwickelte selbst expandierende Nitinolstent die Gefahr, durch chronische Alteration bzw. Dehnung der Aortenwurzel mögliche Spätrupturen der Aorta zu induzieren, wie sie nach kardiochirurgischer Rekonstruktion von insuffizienten Klappen bei älteren Frauen beschrieben wurde (McDonald, ML, Smedira, NG, et al. 2000).



Den ersten Einsatz eines Klappenstents beim Menschen überhaupt beschrieb eine andere französische Arbeitsgruppe, als der Kinderkardiologe Philipp Bonhoeffer im Jahr 2000 einem 11-jährigen Jungen eine bovine Venenklappe mit einem ballonexpandierbaren Stent als Pulmonalklappenprothese mittels Katheter implantierte (Bonhoeffer, P, Boudjemline, Y, et al. 2000b). Das von dieser Arbeitsgruppe entwickelte Verfahren des Ersatzes der Pulmonalklappe mit einer bovinen Jugularvenenklappe geht ursprünglich auf eine japanische Arbeitsgruppe zurück, die Anfang der 90er Jahre mit diesen Klappen als potentielle Implantate in der Kinderherzchirurgie experimentierte und sie bei Hunden erfolgreich implantierte (Noishiki, Y, Hata, C, et al. 1993). Da die Klappenfestigkeit limitiert war und die maximalen Diameter bei 15 mm lagen, sind derartige Bioprothesen für den Einsatz der Aortenklappe bei erwachsenen Europäern nicht geeignet.

Vor dem ersten Einsatz eines Klappenstents beim Menschen hatte die Arbeitsgruppe aus Paris entsprechende Untersuchungen an Lämmern durchgeführt, an denen sie erfolgreich den ballonexpandierbaren Stent aus Platin und Iridium in chronischen Experimenten über zwei Monate getestet hatte (Bonhoeffer, P, Boudjemline, Y, et al. 2000a). Basierend auf den Erkenntnissen von Hufnagel und Mitarbeitern wurde dieses Stentsystem später auch bei experimenteller Aortenklappeninsuffizienz ebenfalls bei Lämmern in die Aorta descendens implantiert (Hufnagel, CA et Harvey, WP 1953). Die Arbeitsgruppe um Bonhoeffer konnte bei milder Klappeninsuffizienz eine erfolgreiche hämodynamische Stabilisierung bei Implantation des Klappenstents in die Aorta descendens erzielen (Boudjemline, Y et Bonhoeffer, P 2002a). Später wurde die bovine Venenklappe soweit präpariert, dass für die Koronarostien Aussparungen herausgeschnitten wurden, was eine orthotope Implantation erlaubte. Im tierexperimentellen Modell am Lamm implantierten die französischen Kinderkardiologen zunächst einen selbst expandierenden Nitinolstent im Bereich der Aorta ascendens, in den sie später den Platin-Iridium-Klappenstent einsetzten, wodurch sie eine bessere Verankerung und höhere Präzision bei der korrekten Platzierung erzielen konnten (Boudjemline, Y et Bonhoeffer, P 2002b). Die bei den 30 bis 40 kg schweren Lämmern eingesetzten Klappen zeigten Außendiameter von bis zu 22 Millimetern und mittlere Druckgradienten von 6 mmHg, was den von uns gemessenen Gradienten am 100 kg schweren Schweinen in der Größenordnung entspricht. Die kurze Aorta ascendens der Lämmer mit entsprechend geringem Abstand zwischen Koronarostien und Klappenring bereitete der Arbeitsgruppe Probleme, da eine teilweise Verlegung der Herzkranzgefäße zu akuten Ischämien und Arrhythmien führte. Die Verlegung der Herzkranzgefäße ist jedoch nicht nur durch das tierexperimentelle Modell (Lamm bzw. Schaf), sondern auch durch die

Stentkonstruktion mit grobem Maschendraht und der Implantation zweier Stents ineinander mit entsprechend hohem Risiko einer Verlegung der Koronarostien zu erklären. Obgleich die mehrzeitige Implantation technische Vorzüge hinsichtlich der exakten Platzierung und sicheren Verankerung bietet, birgt dieses Vorgehen insbesondere für moribunde und instabile Patienten Risiken auf Grund des längeren Eingriffs. In dem von uns entwickelten Aortenklappenstent aus Nitinol ist konzeptionell dieser zweizeitige Implantationsvorgang integriert, da zunächst nur der proximale Stentanteil aus dem von uns entwickelten Kathetersystem freigesetzt wird und dieser exakt positioniert werden kann. Gleichzeitig wird der distale Stentanteil noch sicher im Katheter an den Ösen gehalten, was einer Dislokation der jetzt aufgespannten Bioprothese entgegenwirkt. Erst nach Freisetzen des distalen Anteils des Aortenklappenstents aus Nitinol verankern wir diesen definitiv in der Aorta ascendens, ohne dass das Kathetersystem gewechselt und ein zweiter Stent implantiert werden muss.

Eine deutsche Arbeitsgruppe aus Freiburg verwendete ebenfalls porcine Aortenklappen, welche vom Schlachthof bezogen und in Glutaraldehydlösung fixiert wurden (Lutter, G, Kuklinski, D, et al. 2002). Nach In-vitro-Testungen der Klappen wurden diese in einen feinmaschigen Stent aus Nitinol mit einer Länge von 21 bis 28 Millimetern eingenäht. Neben den porcinen Bioklappen hat diese Arbeitsgruppe ebenfalls erste Versuche mit Perikardklappen durchgeführt. Bei der Implantation des kurzen Nitinolstents in etwa 70 kg schwere Schweine konnte bei 11 Tieren der Stent suprakoronar oder subkoronar erfolgreich implantiert werden. Aufgrund der kurzen Bauart des Stents kam es jedoch bei vier Stentimplantationen zu einer Dislokation bzw. Verkippung des Stents im Bereich der Aorta ascendens, weshalb die Arbeitsgruppe in späteren Experimenten keine kurzen 21 mm Stents mehr sondern nur noch die 28 Millimeter langen Nitinolstents verwendete. Ein derartiges Verkippen ist bei dem von uns entwickelten zweiteiligen Aortenklappenstent nicht zu befürchten, da der klappentragende Anteil zum einen durch die Bügel im linksventrikulären Ausflusstrakt aber auch über die Stegverbindungen zum zweiten Z-Segment gegen Verkippung und Dislokation geschützt wird. Die kurze Bauweise des Freiburger Stents bietet jedoch Vorteile beim Verschieben des Stents durch den Arcus aortae, da mit einem zwei bis drei Zentimeter langen Stent problemlos der Aortenbogen passiert werden kann, während unser System bislang nur über einen relativ geraden Zugang von der linken Arteria subclavia eingebracht werden konnte. Vor den Tierversuchen hatten die Freiburger Herzchirurgen In-vitro-Messungen durchgeführt, die mittlere Druckgradienten von 4,5 mmHg bei porcinen Bioprothesen und im Mittel von 5,9 mmHg bei Perikardklappen ergaben. Diese Druckgradienten im künstlichen Kreislaufmodell korrespondieren hinsichtlich der

Größenordnung mit den von uns erzielten Ergebnissen *in vitro*. Bei den *In-vivo*-Messungen war nach erfolgreicher Implantation auch von den Kollegen keine relevante Insuffizienz der Aortenklappenstents beobachtet worden, was durch unsere Experimente zu bestätigen ist. Mittlere Druckgradienten um 5,5 mmHg, wie sie die Freiburger Herzchirurgen *in vivo* berichteten, korrespondieren ebenfalls mit unseren tierexperimentellen Daten. Bei der Autopsie zwei Stunden nach Stentimplantation wurden ebenfalls keine relevanten Läsionen an Myokard und Aorta ascendens durch die Haken des Stents beschrieben. Hämodynamische Stress-Untersuchungen wurden von der Arbeitsgruppe jedoch nicht durchgeführt.

Eine amerikanische Arbeitsgruppe aus New York hatte ebenfalls einen Aortenklappenstent aus Stahl entwickelt, welcher eine bovine Perikardklappe in seinem proximalen Anteil trägt (Moazami, N, Bessler, M, et al. 1996). Zunächst führten die New Yorker Herzchirurgen *In-vitro*-Testungen in einem Pulsduplikator durch. Bei einem mittleren Fluss von 3,1 Liter pro Minute wurden Druckgradienten von rund 15 mmHg und eine Regurgitationsfraktion zwischen 10 und 18 Prozent festgestellt. Während die von uns *in vitro* gemessenen Druckgradienten geringer waren, lagen die Regurgitationsfraktionen unter diesen niedrigen Flussraten in einem vergleichbaren Bereich. Bei drei Tieren setzten die Kardiochirurgen vom Columbia-Presbyterian Medical Center den Aortenklappenstent unter Zuhilfenahme einer Herzlungenmaschine nach Thorakotomie ein. Bei der echokardiographischen Untersuchung des Aortenklappenstents *in vivo* zeigte sich nur eine minimale Regurgitation bei guter Entfaltung nach Ballonexpansion des Stents im linksventrikulären Ausflusstrakt. Während ein Tier infolge einer Dislokation des Stents verstarb, überlebten zwei Schweine den Eingriff für 120 Minuten. Diese Arbeitsgruppe hatte jedoch vor der Implantation des Aortenklappenstents die native Klappe herausgeschnitten, um einen größeren Anulus für das Implantat zu schaffen. Wie bei unseren Tierexperimenten gezeigt werden konnte, ist eine Resektion der nativen Aortenklappe vor der Implantation eines Aortenklappenstents nicht notwendig, da mit der Implantation das native Klappengewebe gegen die Wand gepresst wird. Bei hochgradig sklerosierten und stenosierten Klappen muss jedoch zunächst durch Ballondilatationen der Klappenring geweitet werden, bevor ein Stent im Bereich des linksventrikulären Ausflusstraktes implantiert werden kann, wie dies von den französischen Kardiologen aus Rouen eindrucksvoll gezeigt werden konnte (Cribier, A, Eltchaninoff, H, et al. 2002).

Eine Arbeitsgruppe aus Texas arbeitet ebenfalls an einer perkutan implantierbaren Klappe, welche aus einem Metallgitter mit darin eingenähter Perikardklappe besteht (Paniagua, D, Induni, E, et al. 2002). Von dieser Klappe gibt es bislang lediglich Bilddarstellungen, hämodynamische Messungen sind jedoch noch nicht publiziert. Die Abbildungen lassen

jedoch vermuten, dass auch hier wieder das feine Stent-Maschenwerk zu Behinderungen der Koronarperfusion führen kann.

Ein erfolgversprechendes System hatte vor 10 Jahren eine jugoslawische Arbeitsgruppe vorgestellt, die einen perkutan implantierbaren Kugelkäfig entwickelt hatte (Pavcnik, D, Wright, KC, et al. 1992). Dabei wurde zunächst der Stent-Käfig implantiert und später ein Latexballon mit einem Siliconpolymer im Käfig aufgefüllt und abgesetzt. Die tierexperimentellen Studien zeigten für drei Stunden eine gute hämodynamische Funktion, bis es zu einer Dislokation der Polymerkugel kam. Leider führte die Arbeitsgruppe keine hämodynamischen Messungen nach Stent-Implantation durch. Wie bereits oben angesprochen, war jedoch eine zweizeitige Implantation notwendig, um zunächst den Stent-Käfig und später die Kugelprothese einzubringen. Da hieraus für Hochrisikopatienten eine erhebliche Zusatzgefährdung resultiert, bevorzugen wir das von uns entwickelte System, mit dem der Aortenklappenstent einzeitig implantiert werden kann.

Eine tschechische Arbeitsgruppe entwickelte eine Klappenprothese aus Kunststoff, die mit einem einsegmentigen Z-Stent ebenfalls im zweizeitigen Vorgehen zu implantieren war (Sochman, J, Peregrin, JH, et al. 2000). Zunächst wurde dabei ein Stent in die Aortenwurzel eingebracht, in den später eine Kippscheibenprothese aus Kunststoff eingesetzt wurde. Nach deren Implantation bei vier Hunden fanden die tschechischen Kardiologen keine relevanten Druckgradienten. Bei der Autopsie konnte durch den mit Widerhaken bestückten Stent keine Verletzung der Aorta oder des Myokards festgestellt werden. Dies deckt sich mit unseren Experimenten, bei denen die Widerhaken lediglich in der Intima der Aorta ascendens zu kleinen Hämatomen, aber ansonsten zu keiner relevanten Läsion geführt hatten.

Diese beiden Experimente, die den Ersatz der Aortenklappe mit einer Kunstprothese (Latexballon oder Kippscheibe) beschrieben, stellen interessante Alternativen bei der Weiterentwicklung des Aortenklappenstents dar, da Kunststoffe einfacher verarbeitet und gelagert werden können. Leider sind biokompatible Kunststoffe oft nicht so haltbar wie biologischer Klappengewebe oder Perikard, das während einer Dauer von 10 bis 15 Jahren 600 Millionen Herzzyklen standhalten muss, ohne dass es zur Materialermüdung oder Einrissen der Klappenprothese kommen darf.

Verschiedene Arbeitsgruppen waren in den letzten zehn Jahren mit der Entwicklung eines Klappenstents befasst. Die überwiegende Zahl setzte dabei ballonexpandierbare Systeme ein, die bei kürzerer Bauweise leichter vorzubringen waren und unter Inkaufnahme eines kurzzeitigen Kreislaufstillstandes exakt zu implantieren sind. Selbstexpandierende Stents wurden lediglich von der Freiburger Arbeitsgruppe und den französischen Kinderkardiologen

verwandt, wobei die Gruppe um Bonhoeffer zusätzliche Ballondilatationen des Stents zur besseren Verankerung bzw. zum Einbringen eines zweiten Stents durchführten. Die hämodynamischen Eigenschaften der entwickelten Aortenklappenstents war sowohl in vitro als auch in vivo zufriedenstellend, was dieses Verfahren grundsätzlich für den Einsatz beim Menschen als geeignet erscheinen lässt, wie dies in einem ersten Einsatz in Rouen gezeigt werden konnte. Für die zukünftige Konstruktion von Klappenstents sollte berücksichtigt werden, dass bei ausreichender Länge des Stents und sicherer Verankerung in jedem Fall eine Dislokation ausgeschlossen werden kann. Insbesondere ein Abkippen der kurzen ballonexpandierbaren Stents stellt eine wesentliche Gefahr dar. Da bei unserem relativ langen zweiteiligen Nitinolstent Verkippungen sowohl in vivo als auch in vitro in keinem Fall zu beobachten waren, sollten zukünftige Systeme dieses Konstruktionsmerkmal aus Sicherheitsgründen aufweisen. Für die Herstellung der Bioprothese sind derzeit in Glutaraldehyd fixierte Herzklappen wie auch Perikardklappen als gleichwertig zu betrachten, wie sich auch in unseren Experimenten in vitro gezeigt hatte. Zur Reduktion des chirurgischen Traumas sind insbesondere technische Weiterentwicklungen des Implantationskatheters notwendig, bevor Aortenklappenstents die therapeutischen Möglichkeiten in der interventionellen Kardiologie erweitern werden.

## **4.6 Stellenwert des Forschungsprojektes**

In dem vorgestellten Forschungsprojekt konnte, basierend auf ersten Untersuchungen mit dem selbstexpandierenden Z-Stent, ein zweisegmentiger Nitinolstent entwickelt werden, der sowohl bei Untersuchungen *in vitro* wie auch *in vivo* eine zufriedenstellende hämodynamische Funktion zeigte. Die erfolgreiche Implantation und die günstigen Ergebnisse der pharmakologischen Stresstestungen bei vier Schweinen konnten darüber hinaus eine gute funktionelle Belastbarkeit des Aortenklappenstents demonstrieren. Nachdem zwischenzeitlich ein Aortenklappenstent erstmalig auch beim Menschen eingesetzt wurde, wird zukünftig dieses Behandlungsverfahren einen Stellenwert im Bereich der interventionellen Kardiologie erlangen (Cribier, A, Eltchaninoff, H, et al. 2003). Während der von Cribier und Mitarbeitern entwickelte, transseptal eingebrachte Aortenklappenstent mit einem Ballon in den sklerosierten Klappenring nach Valvuloplastie eingepresst wird und folglich nur für bestimmte Patienten geeignet ist, kann das von uns entwickelte Verfahren sowohl bei stenosierten Aortenklappen nach Valvuloplastie wie auch bei insuffizienten Klappen zum Einsatz kommen, ohne das ein sklerosierter Klappenring vorliegt. Die retrograde Katheterisierung der Aortenklappe setzt jedoch dabei eine weitere Reduktion des Durchmessers auf sieben Millimeter oder weniger voraus, damit ein perkutaner Zugang über die Arteria femoralis beim Menschen möglich wird. Hierfür ist eine technische Weiterentwicklung des Implantationskatheters parallel zu einer weiteren Optimierung des Stents, wie sie im nachfolgenden Kapitel diskutiert wird, notwendig.

Neben einer Testung der mechanischen Haltbarkeit des Stents muss in chronischen Versuchen das optimale Klappengewebe evaluiert werden. In der Kardiochirurgie werden derzeit Herzklappen vom Rind und Schwein zunehmend durch entsprechende Perikardklappen verdrängt, da sich diese in Größe und Design standardisiert fertigen lassen und im Gegensatz zu den biologisch gewachsenen Klappen eine höhere Materialqualität aufweisen (Amrani, DL, Lee, C, et al. 1998, Baur, LH, Houdas, Y, et al. 2000). Aus diesem Grunde untersuchten wir ebenfalls industriell gefertigte Bioprothesen aus Rinderperikard, die wir in unseren Nitinolstent einnähten. Bei unseren *In-vitro*-Experimenten zeigten sich bezüglich Druckgradienten und Leckfluss ähnlich günstige Werte, wie sie mit den von uns präparierten Pulmonalklappen zu erzielen waren. Nachteilig war jedoch bei den uns zur Verfügung stehenden Perikardklappen, dass diese auf Grund ihrer Nahtführung und der Materialbeschaffenheit sich nicht ausreichend zusammenfallen ließen. Hier werden weitere Entwicklungen der Klappenproduktion das Indikationsspektrum eines Aortenklappenstents

weiter ausdehnen können, da Perikardklappen insbesondere bei älteren Patienten derzeit vorrangig verwendet werden (Alexander, KP, Anstrom, KJ, et al. 2000, Edwards, MB et Taylor, KM 2003).

Obgleich die vorgestellten Untersuchungen die Arbeit an diesem Projekt von über neun Jahren widerspiegeln, ist die Entwicklung zum fertigen Aortenklappenstent noch nicht abgeschlossen. Zwar sind in naher Zukunft weitere humane Einsätze im Rahmen von Heilversuchen an inoperablen Patienten denkbar, es müssen aber zunächst technische Weiterentwicklungen und die Ergebnisse chronischer Tierexperimente abgewartet werden, bevor dieses Verfahren einen relevanten Stellenwert in der interventionellen Kardiologie erreichen wird. Die vorliegende Arbeit stellt somit die Basis für die weiteren Projektphasen dar. Neben den technischen Rahmenbedingungen für die Konstruktion von Stent- und Kathetersystem wird durch die In-vivo-Untersuchungen das tierexperimentelle Modell für chronische Experimente definiert. Für eine weitere Evaluation von Aortenklappenstents bietet sich unter den noch offenen Fragestellungen das Schwein als am besten geeignetes Tier an, da hinsichtlich der anatomischen Dimensionen und der Hämodynamik in Ruhe und unter pharmakologischer Stress-Belastung ein dem Menschen vergleichbares Modell für Testung von Aortenklappenstents etabliert werden konnte. Ergänzende Untersuchungen werden nach Abschluss der Tierexperimente auch an Leichen bzw. Leichenteilen notwendig sein, um die oben erwähnte Problematik der Klappen- und Gefäßsklerose weiter untersuchen zu können. Bei allen technischen Weiterentwicklungen des Aortenklappenstents und des Implantationskatheters werden immer wieder Testungen in vitro und in vivo mit den von uns entwickelten Versuchsanordnungen notwendig sein, damit unter standardisierten Messbedingungen die mechanischen und hämodynamischen Eigenschaften analysiert und optimiert werden können.

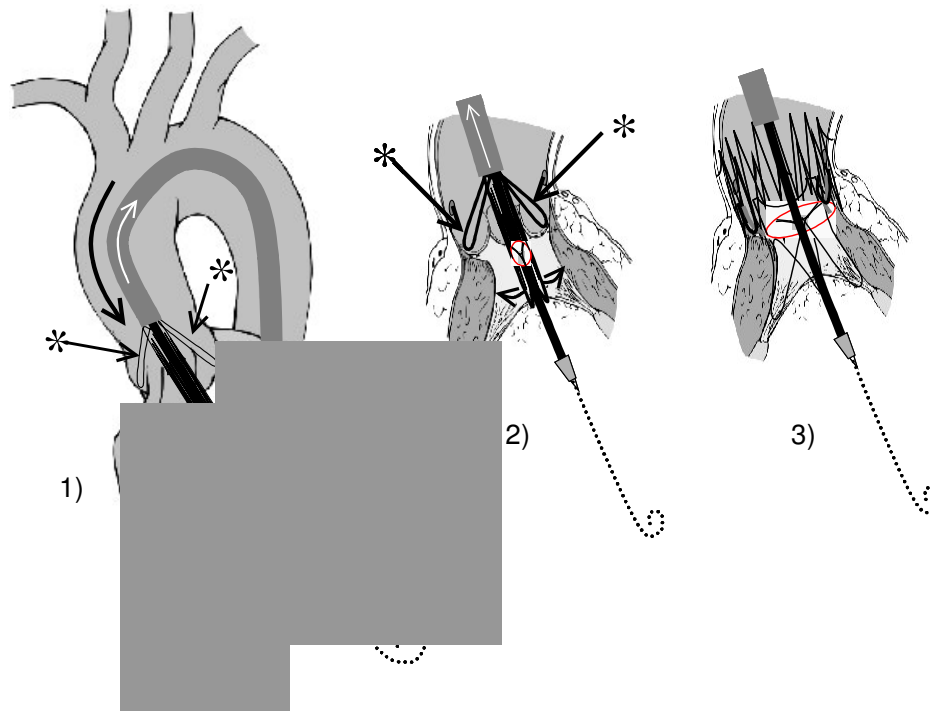
#### **4.7 Weitere Entwicklungsschritte auf dem Weg zum perkutanen Ersatz der Aortenklappe am schlagenden Herzen beim Menschen**

Weitere Entwicklungsschritte auf dem Weg zum perkutanen Aortenklappenersatz umfassen technische Verbesserungen aller drei Komponenten: Implantationskatheter, Stent und Bioprothese. Während bei der Entwicklung des Implantationskatheters die Durchmesser zum einen durch die Dimensionen des Aortenklappenstents determiniert werden, sind zum anderen die Materialeigenschaften der Katheterhülle von Bedeutung. Ziel der weiteren Entwicklung ist hier, einen möglichst dünnwandigen und flexiblen Katheter zu konstruieren, der gleichzeitig ein hohes Maß an mechanischer Stabilität aufweist und außerdem möglichst noch eine thermische Isolierung während der Implantation gewährleisten soll. Obwohl die von uns verwendete Metallhülse zwar eine ausreichende Festigkeit und eine relativ geringe Wanddicke aufwies, so war sie in keiner Weise flexibel und bot auch keine ausreichende thermische Isolierung. Hier werden wir zukünftig mit speziell gehärteten Kunststoffen arbeiten, die bei einer vergleichbaren Festigkeit eine ausreichende Flexibilität des Katheters schaffen können.

Bei der Weiterentwicklung des Stents wollen wir zukünftig den Implantationsvorgang und die Verankerung des Aortenklappenstents im linksventrikulären Ausflusstrakt weiter optimieren. Außerdem soll eine weitere Verkürzung des Stents von 6 auf 4,5 cm die Passage durch den Aortenbogen erleichtern. Bei der Implantation des Stents sollen ferner der Klappenring und die Taschen der alten Klappe eine automatische Positionierung und zusätzliche mechanische Abstützung bewirken (Figulla, HR, Ferrari, M, et al. 2003). Wie in der nachfolgenden Abbildung dargestellt, wird dazu bei der Implantation die äußere Katheterhülle vorsichtig zurückgezogen, nachdem der Katheter über den Führungsdraht mit seiner Spitze bis in den linken Ventrikel geschoben wurde. Durch dieses Zurückziehen der äußeren Katheterhülle werden zusätzliche Positionierungsbügel freigegeben, die sich um jeweils 120 Grad versetzt in die Taschen der alten Klappe schieben. Durch entsprechende Manipulationen des Operateurs am Katheter wird danach das gesamte System vorsichtig vorgeschoben, bis eine sichere mechanische Verankerung festgestellt ist. Danach wird der distale Anteil des Stents freigegeben, wodurch sich die Doppelbügelkonstruktion mit der darin befindlichen Bioprothese im linksventrikulären Ausflusstrakt aufspannt. Wie bei einer Büroklammer werden dabei die Taschenreste der alten Klappe zwischen die Positionierungsbügel und die Doppelbügel des Aortenklappenstents eingeklemmt. Nachdem so eine sichere und hinsichtlich der Lage optimale Positionierung erreicht wurde, wird der distale Stentanteil mit



der Z-Reihe aus dem Katheter freigegeben. Erst jetzt ist der Aortenklappenstent endgültig implantiert, und der Katheter kann entfernt werden. Diese Modifikation des Implantationsverfahren setzt entsprechende Veränderungen beim Stentdesign und bezüglich des Aufbaus des Implantationskatheters voraus. Der Schwerpunkt zukünftiger Entwicklungen wird hierauf liegen.



**Abbildung 42: Selbstabstützendes und -positionierendes Implantationsverfahren.**

Zur selbstpositionierenden Implantation sollte zukünftig eine Abstützung des Aortenklappenstents durch Positionierungsbügel (\*) zunächst am Ring der alten Klappe erfolgen (1), bevor der proximale Stentanteil mit der neuen Bioprothese im linksventrikulären Ausflusstrakt freigesetzt wird (2). Abschließend wird der distale Anteil des Stents aus dem Kathetersystem freigegeben, der Stent spannt sich zu seiner vorgegeben Form auf und entfaltet die Bioprothese exakt auf Höhe des Klappenringes (3). (Figulla, HR, Ferrari, M, et al. 2003).

Bezüglich einer Optimierung der Bioprothese wird der Forschungsschwerpunkt sich auf das Klappenmaterial fokussieren. Bislang ist noch unklar, ob sich hier Perikardgewebe oder chemisch vorbehandelte Pulmonalklappen am besten eignen. Einen interessanten Forschungsansatz, die Gewebekompatibilität und Haltbarkeit von Bioklappen zu erhöhen und das Einwachsen der Implantate zu beschleunigen, publizierte kürzlich eine chinesische Arbeitsgruppe, die durch die Vorbehandlung des Nahtmaterials mit isoliertem Gen für den

vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF-Gen) eine beschleunigte Endothelialisierung von bovinem Perikardgewebe in Schweinen beschrieben haben (Zhang, Z, Dong, H, et al. 2002). Neben gentechnisch behandelten, biologischem Gewebe werden auch künstliche Materialien einen größeren Stellenwert erreichen, wenn diese eine ausreichende mechanische Festigkeit und Langzeit-Haltbarkeit durch den allgemeinen technischen Fortschritt erreichen.

#### **4.8 Fazit der vorgestellten Forschungsarbeiten**

Vor dem Hintergrund einer zunehmend älter werdenden Bevölkerung bei gleichzeitig wachsenden Ansprüchen hinsichtlich der Lebensqualität sieht sich die interventionelle Kardiologie und Kardiochirurgie des 21. Jahrhunderts mit dem Problem konfrontiert, dass entsprechend immer mehr Patienten aufgrund altersbedingter Degeneration einen Aortenklappenersatz benötigen werden, das Risiko dieses Eingriffes jedoch trotz immer besser werdender Operationstechniken nicht unerheblich ist. Hier besteht aus medizinischen Gründen der Bedarf für ein minimalinvasives Verfahren zum Ersatz der Aortenklappe bei älteren Menschen und Hochrisikopatienten. Darüber hinaus bringt die Limitation der finanziellen Ressourcen im Gesundheitswesen eine Begrenzung der Operationskapazitäten wie auch der intensiv medizinischen Versorgungsmöglichkeiten nach einem operativen Klappenersatz mit sich. Ein Verfahren, das durch einen transvaskulären Aortenklappenersatz das Operationstrauma wesentlich reduziert und damit zu kürzeren Intensivstations- und stationären Behandlungszeiten führt, ist folglich auch aus wirtschaftlichen Überlegungen heraus notwendig.

In diesem Kontext entwickeln wir ein Verfahren zum transarteriellen Ersatz der Aortenklappe in Kathetertechnik. Die drei wesentlichen Komponenten dieser neuartigen Technologie, die Bioprothese, der selbst expandierende Stent und der Implantationskatheter wurden in der vorgestellten Arbeit in vitro getestet, weiter entwickelt und erfolgreich erstmalig in vivo beim Versuchstier eingesetzt. Damit konnte diese Arbeit zeigen, dass ein transarterieller, orthotoper Ersatz der Aortenklappe in Kathetertechnik möglich ist, was in Zukunft das therapeutische Spektrum der Kardiologie in einer neuen Richtung erweitern kann. Nach diesen Etappen unseres Forschungsprojektes folgen nun chronische Tierexperimente und die skizzierten Modifikationen des Stents und Kathetersystems.

## 5 Zusammenfassung

Die demographische Entwicklung in der modernen Industriegesellschaft bringt mit sich, dass die Menschen immer älter werden und gleichzeitig höhere Ansprüche an Lebensquantität und –qualität stellen. Bei 15 bis 20 % der über 80jährigen findet man regelhaft höhergradige Sklerosierungen der Aortenklappe, welche in rund einem Drittel der Fälle symptomatisch und damit behandlungswürdig sind. Die Prognose symptomatischer Patienten mit einem Aortenklappenvitium ist bei rein konservativem Procedere relativ schlecht, weshalb auch bei älteren Menschen in der Regel ein operativer Klappenersatz in solchen Fällen indiziert ist. Obgleich fünfzig Jahre nach dem ersten Aortenklappenersatz heute durch Verbesserungen der operativen Technik und der intensivmedizinischen Betreuung die Chancen für eine erfolgreiche Operation älterer Menschen sich verbessert haben, stellt ein kardiochirurgischer Eingriff bei Menschen im Alter über 75 Jahren mit entsprechenden Komorbiditäten nach wie vor einen Risikoeingriff dar. Als interventionelles Therapiekonzept wurde in den achtziger Jahren die Aortenklappenvalvuloplastie entwickelt. Wie sich jedoch in größeren Studien der neunziger Jahre zeigte, kann mit einer Aortenklappenvalvuloplastie zwar initial der Druckgradient gesenkt und damit die Symptomatik verbessert werden, jedoch im Mittel- und Langzeitverlauf ändert dieser Eingriff aufgrund der hohen Tendenz zur Restenosierung sklerosierter Aortenklappen nichts an der ungünstigen Prognose dieser Patienten. Aus diesem therapeutischen Dilemma heraus war es entsprechend die Zielssetzung des vorgestellten Forschungsprojektes, ein Verfahren zum transkathetären Aortenklappenersatz zu entwickeln, welches als Alternative für kardiochirurgische Hochrisikopatienten dienen kann.

Die einzelnen Projektphasen verfolgten das Ziel, einen Stent mit darin befindlicher Aortenklappenprothese zu entwickeln, welcher über einen arteriellen Zugang zum Beispiel von der Leistenarterie perkutan im linksventrikulären Ausflusstrakt platziert werden kann und dort ohne Eröffnung des Brustkorbes die erkrankte Aortenklappe ersetzt. Erste Versuche wurden mit einem Z-Stent aus medizinischem Federstahl durchgeführt, der in dreireihiger Konstruktion mit kleinen Widerhaken versehen wurde, welche eine zusätzliche Verankerung in der Gefäßwand bieten sollten. In isolierten Schweineaorten wurde die Verankerungskraft dieses Z-Stents mit einer Federwaage geprüft. Dabei konnte eine Haltekraft von 682 g in Richtung auf den Ventrikel und von bis zu 135 g in Richtung Peripherie bei Messungen an isolierten Aortenstücken ermittelt werden. Entsprechend unseren Berechnungen war somit der Z-Stent in der Lage, mit einer 21 mm großen Bioprothese Druckdifferenzen bis zu 134,5 mmHg standhalten zu können. In dem proximalen Anteil des Z-Stents wurde eine

Glutaraldehyd fixierte Aortenklappe eingenäht, welche wir von Schlachthofpräparaten erhalten hatten. Bei strömungsdynamischen Untersuchungen im künstlichen Kreislauf konnte mit dem Z-Stent bei physiologischen Drücken in der isolierten Schweineaorta bei einem Leckfluss von 110 ml/min. eine suffiziente Dichtigkeit erzielt werden. Unter physiologischen Flüssen wurde ein mittlerer Druckgradient von 9,1 mmHg ermittelt. Somit war für den Z-Stent eine ausreichende Funktionalität zum Einsatz in vivo gegeben. Der Z-Stent wurde in eine 24 F dicke Gefäßschleuse zusammengefaltet, und wir versuchten, ihn bei drei Schafen über einen Zugang vom Truncus arteriosus aus orthotop am schlagenden Herzen zu implantieren. Wie bereits bei den In-vitro-Experimenten wurde auch in den Tierversuchen der Stent mit einem inneren Kunststoffkatheter aus der Einführschleuse herausgeschoben. Nach dem Freisetzen spannte sich der Stent aufgrund seiner selbstexpandierenden Federkraft auf und verankerte sich im Gewebe. Bei den Pilotversuchen am Schaf kam es jedoch bei einem Tier zu einer Dissektion der Aorta, und im zweiten Fall zu einer Fehlplatzierung. Nur im dritten Fall gelang eine orthotope Implantation. Da sich als Folge der Stentimplantation ein akuter Myokardinfarkt mit Kammerflimmern ausbildete, wurde auf weitere Tierversuche zunächst verzichtet und die Entwicklung des Stents und Kathetersystems durch umfangreiche In-vitro-Experimente vorangetrieben. In Kooperation mit dem Fraunhofer Institut Jena, Abteilung für Angewandte Optik und Feinwerktechnik (Abteilungsleiter: Dr. Dipl. Ing. V. Guyenot) wurde basierend auf den Erkenntnissen mit dem Z-Stent ein selbstexpandierender Stent aus Nitinol entwickelt, welcher entsprechend seiner Sprungtemperatur oberhalb von 25 Grad ausdehnt und eine starre vorgegebene Form einnimmt, während er im gekühlten Zustand flexibel und damit leicht implantierbar ist. Die Geometrie des Nitinolstents wurde in zwanzig Entwicklungsstufen der Anatomie des linksventrikulären Ausflusstraktes angepasst. Sein proximaler Anteil besteht aus einer Doppelbügelkonstruktion, in welche die Bioprothese eingenäht wird. Über Verbindungsstege schließt sich eine distale Z-Reihe an, welche der Stabilisierung und Verankerung in der Aorta ascendens dient. Dieser Stent kann zusammengefaltet mit einem speziell dafür entwickelten Kathetersystem unter fortlaufender Spülung mit gekühlter Kochsalzlösung transvaskulär implantiert werden. Analoge Messungen der Verankerungskraft dieses Stents zeigten eine Dislokation bei einer Temperatur von 37°C erst ab einem Zug von 1032 g an der Federwaage. Damit können bei einer 21 mm großen Bioprothese Druckdifferenzen von bis zu 219 mmHg ausgehalten werden, ohne dass es zu einer Dislokation des Aortenklappenstents in dem Ventrikel kommt. Umfangreiche Experimente mit dem neu entwickelten Aortenklappenstent aus Nitinol wurden im künstlichen Kreislaufmodell durchgeführt. Unter linearen Bedingungen war bei einem Fluss

von 10 Litern pro Minute ein mittlerer Druckgradient von 15,4 mmHg über den Aortenklappenstent zu registrieren. Vergleichsmessungen an einer nativen Aorta mit unfixierter Klappe zeigten bei diesem Fluss einen Druckgradienten von im Mittel 6,8 mmHg. Unter pulsatilen Flüssen lagen die mittleren Druckgradienten bei maximal 9 mmHg unter einem Fluss von 8,1 l/min.. In dem von einem Harvard-Ventrikel perfundierten Kreislaufmodell wurden die Frequenzen zwischen 50 /min. und 90 /min. sowie die Schlagvolumina zwischen 30 ml und 90 ml variiert. Nach der Gorlinformel konnten Klappenöffnungsflächen zwischen 1,4 und 3,3 Quadratzentimetern bei diesen Bedingungen errechnet werden. Mit einem Dopplerdraht wurde unter pulsatilem Fluss die Regurgitationsfraktion als Quotient aus antegradem zu retrogradem Fluss ermittelt. In Abhängigkeit von Frequenz und Schlagvolumen ergaben sich dabei Regurgitationsfraktionen zwischen 6 und 19 Prozent. Lediglich bei niedrigen Schlagvolumina und niedrigen Frequenzen waren Regurgitationsfraktionen über 7 Prozent festzustellen, während unter physiologischen Bedingungen nur ein geringer Rückfluss während der Diastole feststellbar war. Im Rahmen der Vorbereitung der Tierexperimente wurden vergleichende Messungen mit anderen Klappenmaterialien durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, dass im Vergleich zur Glutaraldehyd fixierten Aortenklappe vom Schwein, wie wir sie für die In-vitro-Versuchsreihen verwendet hatten, eine Perikardklappe aus industrieller Fertigung sowie eine Glutaraldehyd fixierte Pulmonalklappe vom Schwein bei gleichen Versuchsbedingungen hämodynamisch günstigere Eigenschaften zeigten. Vor ersten Experimenten am Tier sollte jedoch noch die Frage geklärt werden, ob die Koronarperfusion durch die Implantation des Aortenklappenstents relevant beeinflusst wird. Dazu wurde an isolierten Schweineherzen bei Perfusionsdrücken zwischen 50 und 200 mmHg seitentrennt der Koronardurchfluss aus rechter und linker Kranzarterie gemessen. Anschließend implantierten wir unter Sicht den Aortenklappenstent mit Hilfe des Spezialkatheters und maßen erneut den koronaren Fluss. Es zeigte sich, dass die Koronarperfusion durch die Implantation des Aortenklappenstents in keiner Weise signifikant beeinflusst wurde.

Nach Abschluss der In-vitro-Testungen führten wir Tierexperimente an Hausschweinen mit Körpergewichten zwischen 96 kg und 113 kg durch. Als Zugang wurde die linke Arteria subclavia frei präpariert, über die wir den Implantationskatheter mit darin zusammengefaltetem Aortenklappenstent einführten. Die Freisetzung des Stents erfolgte unter Röntgendurchleuchtung und Kontrolle mittels transösophagealer Echokardiographie. Zunächst wurden zwei Pilotversuche durchgeführt, wobei der erste Prototyp des Implantationskatheters, welcher zur Implantation des Stents in die Aortensegmente und

isolierten Schweineherzen bei den In-vitro-Versuchen verwendet wurde, zum Einsatz kam. Bei dem ersten Tierexperiment löste sich eine Klebstoffnaht im Bereich der Katheterspitze, was eine Fehlplatzierung des Stents im linken Ventrikel zur Folge hatte. Das zweite Versuchstier verstarb, nachdem sich die Spitze des Implantationskatheters durch den linken Ventrikel gebohrt und so eine Perforation in den Perikardbeutel induziert hatte. Entsprechend den Erfahrungen dieser ersten beiden Pilotversuche wurde ein neuer Implantationskatheter mit abgerundeter kurzer Spitze und verbesserten mechanischen Eigenschaften konstruiert. Dieser Implantationskatheter bot zudem die Möglichkeit, den Nitinolstent unter fortlaufender Spülung mit gekühlter Kochsalzlösung in flexiblem Zustand zu implantieren. Erst nach Freisetzung aus dem Kathetersystem nahm der Aortenklappenstent durch die Erwärmung infolge des Blutkontaktes seine vorgegebene starre Form an. Dieses Kathetersystem wurde an 6 Schweinen mit einem mittleren Körpergewicht von 105 kg und Herzgewichten von im Mittel 390 g eingesetzt. Bei 4 Schweinen war es möglich, nach Platzieren eines Amplatz-Drahtes im linken Ventrikel darüber den Katheter vorzuschieben und am schlagenden Herzen die Aortenklappen durch den Aortenklappenstent zu ersetzen. Bei einem Schwein kam es zu einem unvollständigen Freisetzen des Stents infolge mechanischer Probleme des Einführungskatheters, bei einem zweiten Tier wurde durch eine zu tiefe Fehlimplantation eine hochgradige Aortenklappeninsuffizienz mit konsekutivem Kammerflimmern induziert. Somit gelangen die Implantationen des Aortenklappenstents in Zweidrittel der Fälle. Bei diesen Tieren führten wir nach Messungen der hämodynamischen Bedingungen in Ruhe pharmakologische Stresstestungen durch. Es wurde Dobutamin in Dosen von 5 µg/kg/min., 10 µg/kg/min. und 15 µg/kg/min. über eine Infusionspumpe intravenös gegeben. Bei jeder Infusionsstufe wurden erneute hämodynamische Messungen durchgeführt. Nach Abklingen der Dobutaminwirkung wurden analoge Messungen mit Dopamin ebenfalls in Dosen von 5 µg/kg/min., 10 µg/kg/min. und 15 µg/kg/min. durchgeführt. Nach einer entsprechenden Erholungsphase erfolgte eine pharmakologische Stressbelastung mit Nordadrenalin in Dosen von 0,1 µg/kg/min., 0,2 µg/kg/min. und 0,3 µg/kg/min.. Unter Dobutamin stieg die mittlere Herzfrequenz von 80 /min. auf maximal 183 /min. an. Der arterielle Mitteldruck nahm dabei von 76 mmHg auf 97 mmHg zu und das Herzzeitvolumen entsprechend von 4,4 l/min. auf 7,4 l/min.. Der maximale Druckgradient betrug dabei 8,3 mmHg im Bereich des Aortenklappenstents. Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck zeigte nur einen geringfügigen Anstieg von 14 mmHg auf 16,3 mmHg. Unter der Gabe von Dopamin fand sich eine Verdoppelung des Herzzeitvolumens von 4,4 l/min. auf 8,8 l/min.. Der maximal feststellbare Druckgradient lag auch hier bei 8 mmHg. Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck nahm sogar

von 14,2 mmHg auf 10,0 mmHg unter der höchsten Dopamindosis ab. Unter der Gabe von Nordadrenalin war der ausgeprägteste Blutdruckanstieg mit einem mittleren Aortendruck von 127 mmHg und einem systolischen Blutdruck von 153 mmHg festzustellen. Unter der maximalen Nachlasterhöhung durch das Nordadrenalin konnte im Bereich des Aortenklappenstents bei repetitiven Druckmessungen mit Katheterrückzug kein relevanter Druckgradient festgestellt werden. Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck stieg bis auf 18 mmHg an, wobei das Herzzeitvolumen Werte von 7,6 l/min. erreichte. Bei sämtlichen Messungen der Hämodynamik führten wir begleitend Messungen mit dem transösophagealen Echokardiogramm und dem daran integrierten Doppler durch. Dabei konnte bei allen vier Versuchstieren sowohl in Ruhe als auch unter pharmakologischer Stresstestung eine relevante Insuffizienz des Aortenklappenstents während der Diastole ausgeschlossen werden. Die maximalen Flussgeschwindigkeiten im Bereich des linksventrikulären Ausflusstraktes überstiegen in keinem Fall 2 m/s, was die nur geringen Druckgradienten, welche beim Katheterrückzug registriert wurden, indirekt bestätigt.

Nach Abschluss der Katecholamintestungen, welche bei den Versuchstieren in unterschiedlicher Reihenfolge durchgeführt wurden, erhielten alle Tiere Kaliumchlorid intrakoronar. Anschließend erfolgte die Sektion des Herzens und der Aortenwurzel. Die Koronargefäße wurden sondiert und die Herzgewichte vermessen. Bei keinem der vier Tiere fanden sich Hinweise für relevante Myokardinfarzierungen. Die Position von Aortenklappenstent und darin befindlichen Aortenbioprothese war in allen Fällen orthotop erfolgt. Verlegungen der Koronarostien wurden in keinem Fall nachgewiesen. Ebenso zeigten sich keine Verletzungen der Aorta ascendens durch den Nitinolstent bzw. die Widerhaken des Stents. Die Bioprothesen im Stent wiesen, nachdem sie sechs Stunden lang im Kreislauf des Schweins gearbeitet hatten, keinerlei Spuren von Ausriss oder anderen Destruktionen auf. Die makroskopische Beurteilung war in allen Fällen unauffällig.

Im vorgestellten Forschungsprojekt wurde ein neuartiges Verfahren zum transvaskulären Ersatz der Aortenklappe in Kathetertechnik mit einem selbstexpandierenden Stent entwickelt. Der Aortenklappenstent aus Nitinol zeigte bei den Untersuchungen in vitro gute hämodynamische Eigenschaften, welche einen Einsatz in vivo möglich machten. Bei 67 Prozent der Versuchstiere konnte dieser Stent am schlagenden Herzen erfolgreich implantiert werden. Unter Stressbelastungen mit Katecholaminen zeigte die transvaskulär implantierte Bioprothese eine gute Funktion. Insbesondere der fehlende Anstieg des pulmonalkapillären Verschlussdruckes signalisierte, dass durch die Implantation des Aortenklappenstents der linke Ventrikel in Ruhe und unter pharmakologischer Belastung nicht ungünstig

beeinträchtigt worden war. Auf Grund dieser günstigen hämodynamischen Ergebnisse in vitro und im Tierversuch ist davon auszugehen, dass nach Abschluss chronischer Tierexperimente in Zukunft dieses Verfahren auch am Menschen zum Einsatz kommen kann. Andere Arbeitsgruppen arbeiten an ähnlichen Verfahren zum perkutanen Ersatz der Aortenklappe, wobei bislang nur ein transseptaler Implantationszugang, welcher vom venösen System aus einen Ballon expandierbaren Stent einbrachte, bei Menschen praktiziert wurde. In wieweit dieses Verfahren zukünftig über das multimorbide Patientengut hinaus einen Stellenwert erlangen wird, wird zukünftig von den Resultaten erster klinischer Einsätze bestimmt werden. Ferner kommt dieses Verfahren bei all denjenigen Patienten in Frage, bei denen aus medizinischen Gründen der sonst indizierte operative Aortenklappenersatz auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden sollte. Dies wäre zum Beispiel bei Patienten unter Chemotherapie oder anderer immunmodulatorischer Behandlung denkbar.

Das vorgestellte Verfahren bietet die Basis für einen perkutanen transvaskulären Ersatz der Aortenklappe in Kathetertechnik. Weitere Entwicklungen an Stent, Bioprothese und Implantationskatheter werden noch notwendig sein, bevor nach Abschluss erfolgreicher chronischer Tierexperimente erste humane Einsätze durchgeführt werden können. In der Zukunft wird dieses Verfahren eine komplementäre Option für diejenigen Patienten mit behandlungsbedürftigem Aortenvitium bieten, bei welchen der konventionelle operative Klappenersatz mit einem erhöhten Risiko verbunden ist.



## 6 Literaturverzeichnis

- Adler, Y, Vaturi, M, Herz, I, Iakobishvili, Z, Toaf, J, Fink, N, et al. Nonobstructive aortic valve calcification: a window to significant coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2002; 161: 193-197.
- Akins, C. Long-term results with the Medtronic-Hall valvular prosthesis. *Ann Thorac Surg*. 1996; 61: 806-813.
- Akins, CW. Results with mechanical cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60: 1836-1844.
- al Jubair, K, al Fagih, MR, Ashmeg, A, Belhaj, M, Sawyer, W. Cardiac operations during active endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992; 104: 487-490.
- Alexander, KP, Anstrom, KJ, Muhlbaier, LH, Grosswald, RD, Smith, PK, Jones, RH, et al. Outcomes of cardiac surgery in patients > or = 80 years: results from the National Cardiovascular Network. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 731-738.
- Amrani, DL, Lee, C, Earles, K, DiOrio, J, Murphy, M, Yang, J, et al. An in vitro bovine pericardial hemocompatibility testing system. *J Heart Valve Dis*. 1998; 7: 268-272.
- Andersen, HR, Knudsen, LL, Hasenkam, JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J*. 1992; 13: 704-708.
- ANSI/ISO. International Standard ISO 5840: Cardiovascular implants - Cardiac valve prostheses. Washington 1996.
- Arom, KV, Emery, RW, Nicoloff, DM, Petersen, RJ. Anticoagulant related complications in elderly patients with St. Jude mechanical valve prostheses. *J Heart Valve Dis*. 1996; 5: 505-510.
- Assey, ME, Zile, MR, Usher, BW, Karavan, MP, Carabello, BA. Effect of catheter positioning on the variability of measured gradient in aortic stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1993; 30: 287-292.
- Avila, WS, Rossi, EG, Grinberg, M, Ramires, JA. Influence of pregnancy after bioprosthetic valve replacement in young women: a prospective five-year study. *J Heart Valve Dis*. 2002; 11: 864-869.
- Bach, DS, Lemire, MS, Eberhart, D, Armstrong, WF, Deeb, GM. Impact of high transvalvular velocities early after implantation of Freestyle stentless aortic bioprosthesis. *J Heart Valve Dis*. 2000; 9: 536-543.

Baur, LH, Houdas, Y, Peels, KH, Braun, J, van Straten, B, Prat, A, et al. Stentless bioprostheses have ideal haemodynamics, even in the small aortic root. *Int J Card Imaging*. 2000; 16: 359-364.

Bayley, CP, Glover, RP, T.J.E., ON, Redondo-Ramirez, HP. Experience with the experimental surgical relief of aortic stenosis: A preliminary report. *J Thorac Surg*. 1950; 20: 516.

Bayley, CP, Redondo-Ramirez, HP, Larzelere, HB. Surgical treatment of aortic stenosis. *JAMA*. 1952; 150: 1647.

Bernard, Y, Etievent, J, Mourand, JL, Anguenot, T, Schiele, F, Guseibat, M, et al. Long-term results of percutaneous aortic valvuloplasty compared with aortic valve replacement in patients more than 75 years old. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 796-801.

Bjork, V, Malmstrom, G, Uggla, L. Left auricular pressure measurements in man. *Ann Surg*. 1953; 138: 718-728.

Bonacchi, M, Giunti, G, Prifti, E, Rostagno, C, Bini, M, Frati, G, et al. Early postoperative outcome and hemodynamic performance of the sorin pericarbon stentless aortic valve. *J Heart Valve Dis*. 2002; 11: 703-709.

Bonhoeffer, P, Boudjemline, Y, Saliba, Z, Hausse, AO, Aggoun, Y, Bonnet, D, et al. Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation*. 2000a; 102: 813-816.

Bonhoeffer, P, Boudjemline, Y, Saliba, Z, Merckx, J, Aggoun, Y, Bonnet, D, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet*. 2000b; 356: 1403-1405.

Borg, T, Modig, J. Intermittent and continuous positive-pressure ventilation in the prophylaxis of endotoxin-induced lung insufficiency. A study in pigs. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1987; 31: 67-72.

Boudjemline, Y, Bonhoeffer, P. Percutaneous aortic valve replacement: will we get there? *Heart*. 2001; 86: 705-706.

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

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

Braunwald, E. Valvular heart disease, Ch. 32. Philadelphia 1997.

Brener, SJ, Duffy, CI, Thomas, JD, Stewart, WJ. Progression of aortic stenosis in 394 patients. Relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25: 305-310.

Brogan, WC, 3rd, Lange, RA, Hillis, LD. Accuracy of various methods of measuring the transvalvular pressure gradient in aortic stenosis. *Am Heart J.* 1992; 123: 948-953.

Broom, ND, Marra, D. Effect of glutaraldehyde fixation and valve constraint conditions on porcine aortic valve leaflet coaptation. *Thorax.* 1982; 37: 620-626.

Burwash, IG, Dickinson, A, Teskey, RJ, Tam, JW, Chan, KL. Aortic valve area discrepancy by Gorlin equation and Doppler echocardiography continuity equation: relationship to flow in patients with valvular aortic stenosis. *Can J Cardiol.* 2000; 16: 985-992.

Campbell, M. Calcific aortic stenosis and congenital bicuspid aortic valves. *Br Heart J.* 1968; 30: 606-616.

Cannon, SR, Richards, KL, Crawford, M. Hydraulic estimation of stenotic orifice area: a correction of the Gorlin formula. *Circulation.* 1985; 71: 1170-1178.

Carabello, BA. Clinical practice. Aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2002; 346: 677-682.

Carabello, BA, Usher, BW, Hendrix, GH, Assey, ME, Crawford, FA, Leman, RB. Predictors of outcome for aortic valve replacement in patients with aortic regurgitation and left ventricular dysfunction: a change in the measuring stick. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 10: 991-997.

Carpentier, A, Lemaigre, G, Robert, L, Carpentier, S, Dubost, C. Biological factors affecting long-term results of valvular heterografts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1969; 58: 467-483.

Chandran, KB, Cabell, GN, Khalighi, B, Chen, CJ. Pulsatile flow past aortic valve bioprostheses in a model human aorta. *J Biomech.* 1984; 17: 609-619.

Christie, GW, Barratt-Boyes, BG. Mechanical properties of porcine pulmonary valve leaflets: how do they differ from aortic leaflets? *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: S195-199.

Cohn, LH, Birjiniuk, V. Therapy of acute aortic regurgitation. *Cardiol Clin.* 1991; 9: 339-352.

Connolly, HM, Oh, JK, Schaff, HV, Roger, VL, Osborn, SL, Hodge, DO, et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation.* 2000; 101: 1940-1946.

Coons, HG. Self-expanding stainless steel biliary stents. *Radiology.* 1989; 170: 979-983.

Cope, C. Technique for transseptal catheterization of the left atrium: Preliminary report. *J Thorac Surg.* 1959; 37: 482.

Cribier, A, Eltchaninoff, H, Bash, A, Borenstein, N, Tron, C, Bauer, F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002; 106: 3006-3008.

Cribier, A, Eltchaninoff, H, Tron, C, Bash, A, Borenstein, N, Bauer, F, et al. Première Mondiale: Valve par Veine. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2003; 96: 645-652.

Cribier, A, Savin, T, Saoudi, N, Rocha, P, Berland, J, Letac, B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet*. 1986; 1: 63-67.

Currie, PJ, Seward, JB, Reeder, GS, Vlietstra, RE, Bresnahan, DR, Bresnahan, JF, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: A simultaneous Doppler-catheter correlative study In 100 adult patients. *Circulation*. 1985; 71: 1162-1169.

Damm, C, Weber, C, Risse, S, Guyenot, V, Mohnhaupt, M, Harnisch, G, et al. Verankerung für implantierbare Herzklappenprothesen. *Offenlegungsschrift DPMA*. Deutschland 2000.

Davies, H. Catheter mounted valve for temporary relief of aortic insufficiency. *Lancet*. 1965; 1: 250.

Dodge, H, Sandler, H, Ballew, D. The use of biplane angiocardiology for the measurement of left ventricular volume in man. *Am Heart J*. 1960; 60: 762.

Donner, R, Carabello, B, Black, I, Spann, J. Left ventricular wall stress in compensated aortic stenosis in children. *Am J Cardiol*. 1983; 51: 946-951.

Doty, DB. Aortic valve replacement with homograft and autograft. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 8: 249-258.

Dumont, K, Segers, R, Vandenberghe, S, Van Nooten, G, Verdonck, P. Omnicarbon 21 mm aortic valve prosthesis: in vitro hydrodynamic and echo-Doppler study. *Int J Artif Organs*. 2002; 25: 783-790.

Duran, CM, Gunning, AJ. The vascularization of the heart valves: a comparative study. *Cardiovasc Res*. 1968; 2: 290-296.

Edwards, MB, Taylor, KM. Outcomes in nonagenarians after heart valve replacement operation. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75: 830-834.

Facquet, L, Lemoine, J, Alhomme, P, al., e. La mesure de la pression auriculaire gauche par voie transbronchique. *Arch Mal Coeur*. 1952; 45: 741-747.

FDA. Replacement heart valve guidance, Version 4.1. 1994;

Feldman, T, Glagov, S, Carroll, JD. Restenosis following successful balloon valvuloplasty: bone formation in aortic valve leaflets. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1993; 29: 1-7.

Fell, C. Alterations in tolerance of hemorrhage due to surgery and duration of anesthesia. *J Appl Physiol.* 1970; 28: 178-182.

Ferrari, M, Lang, K, Figulla, HR, Damm, C, Weber, C, Risse, S, et al. Anchoring system for implantable heart valve prostheses. PCT application. 2001.

Ferro, G, Duilio, C, Spinelli, L, Liucci, G, Mazza, F, Indolfi, C. Relation between diastolic perfusion time and coronary artery stenosis during stress-induced myocardial ischemia. *Circulation.* 1995; 92: 342-347.

Figulla, HR, Ferrari, M. Selbstexpandierende Herzklappenprothese zur Implantation im menschlichen Körper über ein Kathetersystem. Offenlegungsschrift DPMA. Deutschland 1995.

Figulla, HR, Ferrari, M, Damm, C, Guyenot, V. Vorrichtung zur Verankerung und Ausrichtung von Herzklappenprothesen. 2003.

Fisher, J, Jack, GR, Wheatley, DJ. Design of a function test apparatus for prosthetic heart valves. Initial results in the mitral position. *Clin Phys Physiol Meas.* 1986; 7: 63-73.

Fisher, J, Reece, IJ, Wheatley, DJ. In vitro evaluation of six mechanical and six bioprosthetic valves. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1986; 34: 157-162.

Flacke, JW, Flacke, WE, Bloor, BC, Olewine, S. Effects of fentanyl, naloxone, and clonidine on hemodynamics and plasma catecholamine levels in dogs. *Anesth Analg.* 1983; 62: 305-313.

Frankl, WS, Brest, AN. The special problems of the patient with a valvular prosthesis. *Cardiovasc Clin.* 1986; 16: 30-31.

Garcia Paez, JM, Carrera San Martin, A, Jorge-Herrero, E, Millan, I, Navidad, R, Candela, I, et al. Effect of the suture on the durability of bovine pericardium used in cardiac bioprostheses. *Biomaterials.* 1994; 15: 172-176.

Gibbon, JH, Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med.* 1954; 37: 171-180.

Gorlin, R, Gorlin, SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves and central circulatory shunts. *Am Heart J.* 1951; 41: 1-29.

Greenberg, BH, DeMots, H, Murphy, E, Rahimtoola, S. Beneficial effects of hydralazine on rest and exercise hemodynamics in patients with chronic severe aortic insufficiency. *Circulation.* 1980; 62: 49-55.

Grossman, W, Jones, D, McLaurin, L. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest.* 1975; 56: 56-64.

Gummert, JF, Barten, MJ, Hans, C, Kluge, M, Doll, N, Walther, T, et al. Mediastinitis and cardiac surgery--an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive adult patients. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 50: 87-91.

Hansen, B, Menkis, AH, Vesely, I. Longitudinal and radial distensibility of the porcine aortic root. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: S384-390.

Harken, DE, Soroff, HS, Taylor, WJ, Lefemine, AA, Gupta, SK, Lunzer, S. Partial and complete prosthesis in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1960; 40: 744-762.

Hatle, L. Noninvasive assessment and differentiation of left ventricular outflow obstruction with Doppler ultrasound. *Circulation.* 1981; 64: 381-387.

Hecker, JF. The Sheep as an experimental animal. London 1983.

Hegrenaes, L, Hatle, L. Aortic stenosis in adults: noninvasive estimation of pressure differences by continuous wave Doppler echocardiography. *Br Heart J.* 1985; 54: 396-404.

Hering, JP, Schroder, T, Singer, D, Hellige, G. Influence of pH management on hemodynamics and metabolism in moderate hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 104: 1388-1395.

Herzig, JW, Ruegg, JC, Solaro, RJ. Myocardial excitation contraction coupling as influenced through modulation of the calcium sensitivity of the contractile proteins. *Heart Failure.* 1991; 6: 244.

Hovan, C. Premiere mondiale: Valve par veine. *Le Generaliste.* 2002; 4.

Hufnagel, CA, Harvey, WP. The surgical correction of aortic regurgitation. *Bull Georgetown Univ M Center.* 1953; 6: 60.

Imamura, E, Ishihara, S, Ohteki, H, Aomi, S, Koyanagi, H. Open-position fixation of bioprostheses for more physiological performance. Fluoroscopic observations of leaflet movements in vivo. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984; 88: 114-121.

Inoue, K, Owaki, T, Nakamura, T, Kitamura, F, Miyamoto, N. Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984; 87: 394-402.

Ionescu, MI, Pakrashi, BC, Holden, MP, Mary, DA, Wooler, GH. Results of aortic valve replacement with frame-supported fascia lata and pericardial grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1972; 64: 340-353.

Isner, JM. Acute catastrophic complications of balloon aortic valvuloplasty. The Mansfield Scientific Aortic Valvuloplasty Registry Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17: 1436-1444.

Jamieson, WR, Burr, LH, Munro, AI, Miyagishima, RT, Gerein, AN. Cardiac valve replacement in the elderly: clinical performance of biological prostheses. *Ann Thorac Surg.* 1989; 48: 173-184; discussion 185.

Jin, XY, Westaby, S. Pericardial and porcine stentless aortic valves: are they hemodynamically different? *Ann Thorac Surg.* 2001; 71: S311-314.

Julius, B, Spillmann, M, Vassalli, G, Villari, B, Eberli, F, Hess, O. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts. *Circulation.* 1997; 95: 892-898.

Kalmar, P, Irrgang, E. Cardiac Surgery in Germany during 2001: A Report by the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 50: 30-35.

Keane, J, Driscoll, D, Gersony, W, Hayes, C, Kidd, L, O'Fallon, W, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with aortic valvar stenosis. *Circulation.* 1993; 87: 116-27.

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

Kohler, JC, Tech, JG. Parameters and methods for testing artificial heart valves. *Int J Artif Organs.* 1989; 12: 252-260.

Koide, M, Nagatsu, M, Zile, MR, al., e. Premorbid determinants of left ventricular dysfunction in a novel model of gradually induced pressure overload in the adult canine. *Circulation.* 1997; 95: 1601-1610.

Kupari, M, Virtanen, K, Turto, H, Viitasalo, M, Manttari, M, Lindroos, M, et al. Exclusion of coronary artery disease by exercise thallium-201 tomography in patients with aortic valve stenosis. *Am J Cardiol.* 1992; 70: 635-640.

Lalka, SG, Sawada, SG, Dalsing, MC, Cikrit, DF, Sawchuk, AP, Kovacs, RL, et al. Dobutamine stress echocardiography as a predictor of cardiac events associated with aortic surgery. *J Vasc Surg.* 1992; 15: 831-840; discussion 841-832.

Lamson, TC, Rosenberg, G, Geselowitz, DB, Deutsch, S, Stinebring, DR, Frangos, JA, et al. Relative blood damage in the three phases of a prosthetic heart valve flow cycle. *Asaio J.* 1993; 39: M626-633.

Laskey, WK, Kussmaul, WG. Pressure recovery in aortic valve stenosis. *Circulation.* 1994; 89: 116-121.

Levang, OW, Levorstad, K, Haugland, T. Aortic valve replacement. A randomized study comparing the Bjork-Shiley and Lillehei-Kaster disc valves. Transvalvular regurgitation and occurrence of paravalvular fistulas. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980; 14: 7-19.

Levi, N, Olsen, PS. Primary closure of deep sternal wound infection following open heart surgery: a safe operation? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2000; 41: 241-245.

Lieberman, EB, Bashore, TM, Hermiller, JB, Wilson, JS, Pieper, KS, Keeler, GP, et al. Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 1522-1528.

Lin, M, Chiang, HT, Lin, SL, Chang, MS, Chiang, BN, Kuo, HW, et al. Vasodilator therapy in chronic asymptomatic aortic regurgitation: enalapril versus hydralazine therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24: 1046-1053.

Lindblom, D, Lindblom, U, Qvist, J, Lundstrom, H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15: 566-573.

Loke, WK, Khor, E. Validation of the shrinkage temperature of animal tissue for bioprosthetic heart valve application by differential scanning calorimetry. *Biomaterials*. 1995; 16: 251-258.

Lombard, J, Selzer, A. Valvular aortic stenosis. A clinical and hemodynamic profile of patients. *Ann Intern Med*. 1987; 106: 292-298.

Lutter, G, Kuklinski, D, Berg, G, Von Samson, P, Martin, J, Handke, M, et al. Percutaneous aortic valve replacement: An experimental study. I. Studies on implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 123: 768-776.

Lutze, D. "Untersuchungen zur Optimierung einer perkutan minimal-invasiv transplantierbaren Aortenklappe und deren Implantationstechnik." Diplomarbeit. Fachhochschule Jena 2001.

MacDonald, I, Fisher, J, Evans, AL, Wheatley, DJ. A microcomputer-based data acquisition system for a prosthetic heart valve test apparatus. *J Med Eng Technol*. 1986; 10: 321-324.

Marcus, M, Doty, D, Hiratzka, L, Wright, C, Eastham, C. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med*. 1982; 307: 1362-1366.

Marquez, S, Hon, RT, Yoganathan, AP. Comparative hydrodynamic evaluation of bioprosthetic heart valves. *J Heart Valve Dis*. 2001; 10: 802-811.

Matsubara, T, Yamazoe, M, Tamura, Y, Ohshima, M, Yamazaki, Y, Suzuki, M, et al. Balloon catheter with check valves for experimental relief of acute aortic regurgitation. *Am Heart J*. 1992; 124: 1002-1008.



McClellan, RO. Applications of swine in biomedical research. *Lab Anim Care*. 1968; 18: 120-126.

McCornack, RL. Extended tables of the Wilcoxon matched pair signed rank statistic. *J Am Statistic Assoc*. 1965; 60: 864-871.

McDonald, ML, Smedira, NG, Blackstone, EH, Grimm, RA, Lytle, BW, Cosgrove, DM. Reduced survival in women after valve surgery for aortic regurgitation: effect of aortic enlargement and late aortic rupture. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 119: 1205-1212.

Mirro, R, Busija, D, Green, R, Leffler, C. Relationship between mean airway pressure, cardiac output, and organ blood flow with normal and decreased respiratory compliance. *J Pediatr*. 1987; 111: 101-106.

Mirzaie, M, Meyer, T, Saalmuller, A, Dalichau, H. Influence of glutaraldehyde fixation on the detection of SLA-I and II antigens and calcification tendency in porcine cardiac tissue. *Scand Cardiovasc J*. 2000; 34: 589-592.

Moazami, N, Bessler, M, Argenziano, M, Choudhri, AF, Cabreriza, SE, Allendorf, JD, et al. Transluminal aortic valve placement. A feasibility study with a newly designed collapsible aortic valve. *Asaio J*. 1996; 42: M381-385.

Monin, JL, Monchi, M, Gest, V, Duval-Moulin, AM, Dubois-Rande, JL, Gueret, P. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients: risk stratification by low-dose dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 2101-2107.

Morsi, YS, Sakhaeimanesh, A, Clayton, BR. Hydrodynamic evaluation of three artificial aortic valve chambers. *Artif Organs*. 2000; 24: 57-63.

Moulopoulos, SD, Anthopoulos, L, Stamatelopoulos, S, Stefadouros, M. Catheter-mounted aortic valves. *Ann Thorac Surg*. 1971; 11: 423-430.

Nagy, ZL, Fisher, J, Walker, PG, Watterson, KG. The effect of sizing on the in vitro hydrodynamic characteristics and leaflet motion of the Toronto SPV stentless valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 117: 92-98.

Nagy, ZL, Fisher, J, Walker, PG, Watterson, KG. The effect of sizing on the hydrodynamic parameters of the Medtronic freestyle valve in vitro. *Ann Thorac Surg*. 2000a; 69: 1408-1413.

Nagy, ZL, Fisher, J, Walker, PG, Watterson, KG. The in vitro hydrodynamic characteristics of the porcine pulmonary valve and root with regard to the ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000b; 120: 284-289.

Nakano, K, Corin, WJ, Spann, JFJ, Biederman, RW, Denslow, S, Carabello, BA. Abnormal subendocardial blood flow in pressure overload hypertrophy is associated with pacing-induced subendocardial dysfunction. *Circ Res.* 1989; 65: 1555-1564.

Nashef, SA, Roques, F, Michel, P, Gauducheau, E, Lemeshow, S, Salamon, R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999; 16: 9-13.

Neumayer, U, Schmidt, HK, Mellwig, KP, Kleikamp, G. *Moraxella catarrhalis* endocarditis: report of a case and literature review. *J Heart Valve Dis.* 1999; 8: 114-117.

NHLBI. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. *Circulation.* 1991; 84: 2383-2397.

Nielsen, GD. Influence of various anaesthetics on the cardiovascular responses to noradrenaline in rats before and after guanethidine. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1977; 40: 75-86.

Nienaber, CA, Fattori, R, Lund, G, Dieckmann, C, Wolf, W, von Kodolitsch, Y, et al. Nonsurgical reconstruction of thoracic aortic dissection by stent-graft placement. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1539-1545.

Noble, WH. Early changes in lung water after haemorrhagic shock in pigs and dogs. *Can Anaesth Soc J.* 1975; 22: 39-49.

Noishiki, Y, Hata, C, Tu, R, Shen, SH, Lin, D, Sung, HW, et al. Development and evaluation of a pliable biological valved conduit. Part I: Preparation, biochemical properties, and histological findings. *Int J Artif Organs.* 1993; 16: 192-198.

Odell, JA, Mullany, CI, Schaff, HV, Orszulak, TA, Daly, RC, Morris, JJ. Aortic valve replacement after previous coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1996; 62: 1424-1430.

Otto, CM, Pearlman, AS, Gardner, CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 13: 545-550.

Otto, CM, Pearlman, AS, Gardner, CL, Enomoto, DM, Togo, T, Tsuboi, H, et al. Experimental validation of Doppler echocardiographic measurement of volume flow through the stenotic aortic valve. *Circulation.* 1988; 78: 435-441.

Oxenham, H, Bloomfield, P, Wheatley, DJ, Lee, RJ, Cunningham, J, Prescott, RJ, et al. Twenty year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprotheses. *Heart.* 2003; 89: 715-721.

Paniagua, D, Induni, E, Ortiz, C, Mejia, C, Lopez-Jimenez, F, Fish, RD. Images in cardiovascular medicine. Percutaneous heart valve in the chronic in vitro testing model. *Circulation.* 2002; 106: e51-52.

Parsonnet, V, Dean, D, Bernstein, AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation*. 1989; 79: I3-12.

Passik, CS, Ackermann, DM, Pluth, JR, Edwards, WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc*. 1987; 62: 119-123.

Patsilinkos, SP, Kranidis, AI, Antonelis, IP, Filippatos, G, Houssianakou, IK, Zamanis, NI, et al. Detection of coronary artery disease in patients with severe aortic stenosis with noninvasive methods. *Angiology*. 1999; 50: 309-317.

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

Pellikka, PA, Nishimura, RA, Bailey, KR, Tajik, AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15: 1012-1017.

Perry, GJ, Helmeke, F, Nanda, NC, Byard, C, Soto, B. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler colour flow mapping. *J Am Coll Cardiol*. 1987; 9: 952-959.

Petersen, J. Herzkatheterisierung, Kap. 23.1. in Roskamm, H, Reindell, H: *Herzkrankheiten: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie*. 1996; 405.

Phillips, SJ, Ciborski, M, Freed, PS, Cascade, PN, Jaron, D. A temporary catheter-tip aortic valve: hemodynamic effects on experimental acute aortic insufficiency. *Ann Thorac Surg*. 1976; 21: 134-137.

Picano, E, Sicari, R, Landi, P, Raciti, M, Pingitore, A, Vassalle, C, et al. The multicentre trial philosophy in stress echocardiography: lessons learned from the EPIC study. EPIC-EDIC Study Project. Echo Persantine International Cooperative Study. Echo-Dobutamine International Cooperative Study. *Eur Heart J*. 1995; 16: 2-4.

Pohl, M, Wendt, MO, Werner, S, Koch, B, Lerche, D. In vitro testing of artificial heart valves: comparison between Newtonian and non-Newtonian fluids. *Artif Organs*. 1996; 20: 37-46.

Pretre, R, Turina, MI. Cardiac valve surgery in the octogenarian. *Heart*. 2000; 83: 116-121.

Rahimtoola, SH. Catheter balloon valvuloplasty for severe calcific aortic stenosis: a limited role. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23: 1076-1078.

Rajappan, K, Rimoldi, O, Dutka, D, Ariff, B, Pennell, D, Sheridan, D, et al. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation*. 2002; 105: 470-476.

Reul, H, Giersiepen, M, Knott, E. In vitro testing of bioprostheses. *ASAIO Trans.* 1988; 34: 1033-1039.

Reyes, VP, Raju, BS, Wynne, J, Stephenson, LW, Raju, R, Fromm, BS, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. *N Engl J Med.* 1994; 331: 961-967.

Richards, A, Nicholls, M, Ikram, H, Hamilton, E, Richards, R. Syncope in aortic valvular stenosis. *Lancet.* 1984; 2(8412): 1113-1116.

Rifkin, RD. Physiological basis of flow dependence of Gorlin formula valve area in aortic stenosis: analysis using an hydraulic model of pulsatile flow. *J Heart Valve Dis.* 2000; 9: 740-751.

Roques, F, Nashef, SA, Michel, P, Gauducheau, E, de Vincentiis, C, Baudet, E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999; 15: 816-822.

Rosner, B, Grove, D. Use of the Mann-Whitney U-test for clustered data. *Stat Med.* 1999; 18: 1387-1400.

Ross, DN. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet.* 1962; 2: 487.

Ross, DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet.* 1967; 2: 956-958.

Ross, J, Braunwald, E. Aortic stenosis. *Circulation.* 1968; 38: 61-67.

Salazar, E, Zajarias, A, Gutierrez, N, Iturbe, I. The problem of cardiac valve prostheses, anticoagulants, and pregnancy. *Circulation.* 1984; 70: 1169-1177.

Sands, MP, Rittenhouse, EA, Mohri, H, Merendino, KA. An anatomical comparison of human pig, calf, and sheep aortic valves. *Ann Thorac Surg.* 1969; 8: 407-414.

Sareli, P, Klein, HO, Schamroth, CL, Goldman, AP, Antunes, MJ, Pocock, WA, et al. Contribution of echocardiography and immediate surgery to the management of severe aortic regurgitation from active infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 1986; 57: 413-418.

Scholz, KH, Figulla, HR, Schröder, T, Hering, JP, Bock, H, Ferrari, M, et al. Pulmonary and left ventricular decompression by artificial pulmonary valve incompetence during percutaneous cardiopulmonary bypass support in cardiac arrest. *Circulation.* 1995; 91: 2664-2668.

Schwartz, L, Goldfischer, J, Sprague, G, Schwartz, S. Syncope and sudden death in aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1969; 23: 647-658.

Schwarz, F, Baumann, P, Manthey, J, Hoffmann, M, Schuler, G, Mehmel, HC, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation.* 1982; 66: 1105-1110.

Scognamiglio, R, Rahimtoola, SB, Fasoli, G, Nistri, S, Dalla Volta, S. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. *N Engl J Med.* 1994; 331: 689-694.

Scognamiglio, R, Rahimtoola, SH, Fasoli, G, Nistri, S, Dalla Volta, S. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. *N Engl J Med.* 1994; 331: 689-694.

Segal, J, Lerner, DJ, Miller, DC, Mitchell, RS, Alderman, EA, Popp, RL. When should Doppler-determined valve area be better than the Gorlin formula?: Variation in hydraulic constants in low flow states. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 9: 1294-1305.

Skjaerpe, T, Hegrenaes, L, Hatle, L. Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography. *Circulation.* 1985; 72: 810-881.

Snider, AR, Enderlein, MA, Teitel, DF, Juster, RP. Two-dimensional echocardiographic determination of aortic and pulmonary artery sizes from infancy to adulthood in normal subjects. *Am J Cardiol.* 1984; 53: 218-224.

Sochman, J, Peregrin, JH, Pavcnik, D, Timmermans, H, Rosch, J. Percutaneous transcatheter aortic disc valve prosthesis implantation: a feasibility study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2000; 23: 384-388.

St Clair, RW, Booth, NH, Hopwood, ML. Influence of hypertension, sex, and estrogen on metabolism of swine arteries. *Am J Physiol.* 1966; 210: 880-884.

Teague, SM, Heinsimer, JA, Anderson, JL, Sublett, K, Olson, EG, Voyles, WF, et al. Quantification of aortic regurgitation utilizing continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 8: 592-599.

Thubrikar, MJ, Robicsek, F, Gong, GG, Fowler, BL. A new aortic root prosthesis with compliant sinuses for valve-sparing operations. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71: S318-322.

Timmermans, P, Willems, JL, Piessens, J, DeGeest, H. Angina pectoris and coronary artery disease in severe aortic regurgitation. *Am J Cardiol.* 1988; 61: 826-829.

Tindale, WB, Black, MM, Martin, TR. In vitro evaluation of prosthetic heart valves: anomalies and limitations. *Clin Phys Physiol Meas.* 1982; 3: 115-130.

Tsutsui, H, Ishihara, K, Cooper, GI. Cytoskeletal role in the contractile dysfunction of hypertrophied myocardium. *Science.* 1993; 260: 682-687.

VanAuker, MD, Strom, JA. Inter-laboratory comparisons: approaching a new standard for prosthetic heart valve testing in vitro. *J Heart Valve Dis.* 1999; 8: 384-391.

Voelker, W, Reul, H, Nienhaus, G, Stelzer, T, Schmitz, B, Steegers, A, et al. Comparison of valvular resistance, stroke work loss, and Gorlin valve area for quantification of aortic stenosis. An in vitro study in a pulsatile aortic flow model. *Circulation*. 1995; 91: 1196-1204.

Weber, C, Damm, C, Figulla, HR, Ferrari, M, Lang, K. Verankerungsstütze für eine Herzklappenprothese und ein Verfahren zu deren Herstellung. *Offenlegungsschrift DPMA*. 1998.

Weerasena, N, Lockie, KJ, Butterfield, M, Fisher, J, Kearney, JN, Davies, GA. The hydrodynamic function and leaflet dynamics of aortic and pulmonary roots and valves: an in vitro study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1992; 6: 350-356.

Wisenbaugh, T, Spann, JF, Carabello, BA. Differences in myocardial performance and load between patients with similar amounts of chronic aortic versus chronic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 1984; 3: 916-923.

Woo, YR, Williams, FP, Yoganathan, AP. Steady and pulsatile flow studies on a trileaflet heart valve prosthesis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983; 17: 227-236.

Yoganathan, AP, Corcoran, WH, Harrison, EC. Pressure drops across prosthetic aortic heart valves under steady and pulsatile flow--in vitro measurements. *J Biomech*. 1979; 12: 153-164.

Zhang, Z, Dong, H, Liu, J, Wang, W, Hu, B. Vascular endothelial growth factor gene transfer improves host endothelialization of xenogeneic biologic heart valve in vivo. *Chin Med J*. 2002; 115: 878-883.

## 7 Förderprogramme und Forschungspreise

Teile der vorgestellten Forschungsarbeiten wurden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Diese Förderung erhielten wir als Sieger des Innovationswettbewerbs zur Förderung der Medizintechnik der Jahre 2000 und 2002. Die finanzielle Projektförderung wurde über den Projektträger Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR) abgewickelt.

Weitere finanzielle Unterstützung für das Forschungsprojekt wurde durch die Stiftung für Technologie, Innovation und Forschung Thüringen (STIFT) im Rahmen der Förderung eines Forschungsverbundprojektes zwischen der Universitätsklinik für Innere Medizin und dem Fraunhofer Institut für Angewandte Optik und Feinwerktechnik in den Jahren 1998 und 1999 gewährt. Bei diesen „Sponsoren“ möchte ich mich im Rahmen der Arbeit bedanken, da ohne die zur Verfügung gestellten finanziellen Mittel ein derartig aufwendiges Forschungsprojekt nicht zu realisieren gewesen wäre.

Im Rahmen der Forschungsarbeiten erhielten wir darüber hinaus zeitweilig Hilfen aus dem Bereich der Industrie:

Die Firma Translumina GmbH (Translumina GmbH, Hechingen, Deutschland) leistet Hilfe bei der Konstruktion und dem Bau der ersten Implantationskatheter.

Die Firma Sorin (Sorin Biomedica Spa, Saluggia, Italien) stellte uns Perikardbioprothesen zur Verfügung.

## 8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei einigen Personen bedanken, die für mich bei der Realisation meiner Arbeit von besonderer Bedeutung waren.

An erster Stelle ist Herr Prof. Dr. med. H. R. Figulla zu nennen, der das Projekt initiiert hat, maßgeblich an allen Erfindungen zum transvaskulären Aortenklappenersatz beteiligt ist und mich inzwischen über 10 Jahre bei den Experimenten kritisch beraten und unterstützt hat. Dank gilt auch meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. G. Hellige, der uns bei den Tierexperimenten mit Rat und Tat zur Seite stand, und der mir viele Ratschläge bei der Planung und Durchführung der Experimente gab.

Bei der Betreuung der Doktoranden und Diplomanden, Chr. von Deuster, D. Lutze, I. Tenner und M. Schlosser, habe ich viele Freude gehabt und die kameradschaftliche Zusammenarbeit immer genossen. An dieser Stelle sei auch Frau A. Schmidt erwähnt, die uns dabei half, das die „Chemie“ in unserem Labor immer stimmte.

Ich möchte mich auch für die freundschaftliche Zusammenarbeit mit den Wissenschaftlern des Fraunhofer Institutes Jena, namentlich Dipl. Ing. Chr. Damm, Dr. V. Guyenot, Dr. T. Peschel und Dipl. Ing. E. Müller bedanken, ohne die wir nicht einen Nitinolstent mit den notwendigen Eigenschaften hätten konstruieren und bauen können.

Zur Realisation der auch zeitlich sehr aufwändigen Experimente war ich oft auf die Unterstützung von Kollegen aus der Klinik angewiesen, die mir an diesen Tagen den „Rücken freihielten“ und mich im Aufnahmezimmer oder bei kardiologischen Diensten an Versuchstagen vertraten. Dieser positive Teamgeist der Klinik sei lobend erwähnt.

Über den Rahmen der Arbeit hinaus möchte ich mich an dieser Stelle bei meinen klinischen und wissenschaftlichen Lehrern und Vorbildern bedanken. Neben Herrn Prof. Dr. med. H. R. Figulla und Herrn Prof. Dr. med. G. Hellige möchte ich dabei meinen Dank an Herrn Prof. Dr. med. H. Kreuzer und Herrn Prof. Dr. med. G. S. Werner richten, die mir den Weg zu einem guten Arzt, Wissenschaftler und Hochschullehrer zeigten.

Abschließend soll meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglichten, mich immer positiv motivierten und auch bei der Korrektur des Manuskriptes halfen, mein besonderer Dank ausgesprochen werden.



## 9 Lebenslauf

- 18.09.1967 In Kassel geboren als ältestes von vier Kindern der Studienrätin Ingrid Ferrari (geb. Kaiser) und dem Arzt Dr. med. Reinhold Ferrari
- 1970-73 Deutsch-Amerikanischer Kindergarten, Kassel
- 1973-77 Grundschule Am Heideweg Kassel
- 1977-86 Wilhelms - Gymnasium Kassel 1986 Abitur
- 1983 Auslandssemester an der Lincoln East-High-School, Nebraska, USA
- 1986-93 Studium Humanmedizin; parallel Studium Pädagogik & Sportwissenschaften an der Georg-August-Universität, Göttingen
- 1991-93 Wissenschaftliche Hilfskraft in der Abteilung Experimentelle Kardiologie (Leiter Prof. Dr. med. G. Hellige, ab 1992 Abteilung Anästhesiologische Forschung)
- 1993 Abschluss der Promotionsarbeit im Fachbereich Humanmedizin (Prof. Dr. med. G. Hellige) über das Thema: „Die perkutane Herz-Lungen-Maschine (pHLM) im kardiogenen Schock - Untersuchungen zur Wirkung auf Hämodynamik und myokardialen Metabolismus bei linksventrikulärer Insuffizienz im Tierexperiment.“
- 1993 Drittes Staatsexamen Humanmedizin, Erlangung der Approbation als Arzt
- 1993-97 Arzt im Praktikum und Assistenzarzt in der Abteilung Kardiologie und Pulmonologie (Direktor Prof. Dr. med. H. Kreuzer) der Univ. Göttingen
- 1994 Abschluss der Promotionsarbeit im Fachbereich Sozialwissenschaften / Sportpädagogik (Prof. Dr. phil. A. Krüger) über das Thema: „Evaluation der Trainingsabhängigkeit isokinetischer Parameter der Rumpfmuskulatur. Eine trainingsphysiologische Studie an Sportstudenten und Rekruten der Bundeswehr.“
- 06 - 1996 Zusatzbezeichnung Sportmedizin
- seit 1997 Assistenzarzt in der Klinik für Innere Medizin III (Direktor Prof. Dr. med. H. R. Figulla) der Friedrich-Schiller-Universität, Jena; Mitarbeit in der Arbeitsgruppe „Interventionelle Kardiologie“ (Arbeitsgruppenleiter Prof. Dr. med. G.S. Werner)
- 04 - 1999 Fachkunde Rettungsdienst
- 01 - 2000 Facharzt für Innere Medizin
- 2001 Forschungstrimester am Texas Heart Institute Houston, Texas USA im Dept. Cardiovascular Surgery Research (Dr. O. H. Frazier)
- 02 - 2001 Teilgebietsbezeichnung Kardiologie
- 08 - 2003 Zusatzbezeichnung Spezielle Internistische Intensivmedizin

## 10 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass mir die aktuelle Habilitationsordnung der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist.

Ferner erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachfolgend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1. Prof. Dr. med. H.R. Figulla, Direktor der Klinik für Innere Medizin I:  
Initiierung, Begleitung und kritische Diskussion während des gesamten Forschungsprojektes, Durchsicht und Korrektur der Manuskripte, Überlassung von Laborraum und -geräten.
2. Prof. Dr. med. G. Hellige, Leiter der Abteilung Anästhesiologische Forschung der Georg-August-Universität Göttingen:  
Planung, Durchführung und Analyse der Tierexperimente.
3. Herr Chr. von Deuster, Doktorand an der Universität Göttingen:  
Mitarbeit bei den Experimenten mit dem Z-Stent im Rahmen seiner Promotionsarbeit.
4. Herr Dipl. Ing. D. Lutze, Diplomand der Fachhochschule Jena – Medizintechnik:  
Entwicklung und biomechanische Testung von Nitinolstents im Rahmen seiner Diplomarbeit.
5. Dr. med. I. Tenner, Doktorand an der Universität Jena in der Klinik für Innere Medizin:  
Mitarbeit bei den Experimenten in vitro mit dem Nitinolstent und Versuchsauswertung im Rahmen seiner Promotionsarbeit.
6. Herr Dipl. Ing. Chr. Damm, Wissenschaftlicher Mitarbeiter des Fraunhofer Institutes Jena:  
Konstruktion und computergestützte Analyse von Nitinolstents.
7. PD. Dr. med. I. Frerichs, Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Abteilung Anästhesiologische Forschung der Georg-August-Universität Göttingen:  
Planung, Durchführung und Analyse der Tierexperimente.

8. Herr M. Schlosser, Doktorand an der Universität Jena in der Klinik für Innere Medizin:  
Mitarbeit bei den Tierexperimenten und Versuchsauswertung im Rahmen seiner  
Promotionsarbeit.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der Arbeit nicht beteiligt.  
Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw.  
Beratungsdiensten in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar  
geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der  
vorgelegten Arbeit stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer  
anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit gesagt und nichts  
verschwiegen habe.

Jena, den 07.09.2003

---

Dr. Dr. M. Ferrari

Hiermit erkläre ich, dass an keiner anderen Stelle ein Habilitationsverfahren für das gleiche  
Fachgebiet beantragt oder erfolglos beendet wurde.

Jena, den 07.09.2003

---

Dr. Dr. M. Ferrari