

**Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hagl**

**Katheterbasierter Aortenklappenersatz:
Entwicklung eines passiven Flusssystem für einen intrakardialen
ventrikulär-arteriellen Bypass**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von

RALF PETER BRECHT

aus Weingarten

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. René Bombien

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Steffen Massberg

Prof. Dr. Georg Nollert

Prof. Dr. Peter Trenkwalder

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 26.07.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Aortenklappenstenose	1
1.2	Transkatheter-Herzklappenersatz	1
1.3	Zielsetzung.....	3
2	Material und Methoden	4
2.1	Prinzip	4
2.2	Isolations-Ballon.....	5
2.3	Prototypen.....	7
	Prototyp I.....	7
	Prototyp II.....	9
	Prototyp III.....	10
	Prototyp IV	12
	Prototyp V	14
	Rapid Prototyping Modell der ersten Generation (Prototyp VI, Version 1)	16
	Rapid Prototyping Modell der ersten Generation (Prototyp VI, Version 2)	18
	Rapid Prototyping Modell der zweiten Generation (Prototyp VII)	20
2.4	Kunstklappe	22
2.5	Selbstinflatierende Ballons.....	23
2.6	In vitro Versuche	25
	Versuchsaufbau	25
	Versuchsordnung	27
	Verdünnungsreihe.....	28
	Durchführung der Versuche	29
	Fotodokumentation	30
2.7	In vivo Versuche	31
3	Ergebnisse	33
3.1	Isolations-Ballon.....	33
3.2	Versuche mit den Prototypen.....	34
	Prototyp I.....	34
	Prototyp II.....	37
	Prototyp III.....	38
	Prototyp IV	39
	Prototyp V	41
	Rapid Prototyping Modell der ersten Generation (Prototyp VI)	43
	Rapid Prototyping Modell der zweiten Generation (Prototyp VII)	48

3.3	Kunstklappe.....	53
3.4	Selbstinflatierende Ballons	54
3.5	In vitro Versuche.....	55
	Erste Generation: Druckverläufe im rechten Ventrikel.....	55
	Erste Generation: Druckverläufe in der A. pulmonalis	57
	Erste Generation: Makroskopisch sichtbare Schäden	58
	Zweite Generation: Druckverläufe im rechten Ventrikel.....	59
	Zweite Generation: Druckverläufe in der A. pulmonalis.....	61
	Zweite Generation: Makroskopisch sichtbare Schäden.....	62
	Bilddokumentation typischer, makroskopisch sichtbarer Läsionen.....	63
3.6	In vivo Versuche	65
	Versuch I	65
	Versuch II	65
	Versuch III	68
	Versuch IV.....	71
4	Diskussion	73
4.1	Einleitung in die Diskussion.....	73
4.2	Timeline.....	74
4.3	Prototyp I - VII	78
	Prototyp I	78
	Prototyp II	80
	Prototyp III	80
	Prototyp IV.....	81
	Prototyp V.....	82
	Rapid Prototyping Modell der ersten Generation (Prototyp VI, Version 1).....	83
	Rapid Prototyping Modell der ersten Generation (Prototyp VI, Version 2).....	88
	Rapid Prototyping Modell der zweiten Generation (Prototyp VII).....	89
	Probleme während der in vitro Versuche.....	90
4.4	Zusatzprojekte.....	91
	Selbst hergestellte Ballons	91
	Künstliche Klappe.....	92
	Selbstinflatierende Ballons	92
4.5	Leistungsfähigkeit der Prototypen und Zukunftsperspektiven	93
5	Zusammenfassung.....	97
6	Abbildungsverzeichnis	98
7	Tabellenverzeichnis	102
8	Diagrammverzeichnis	103
9	Literaturverzeichnis	104

10	Anhang	110
10.1	Material	110
	Selbst hergestellte Ballons	110
	Selbst inflatierende Ballons	110
	Prototyp I.....	111
	Prototyp II.....	111
	Prototyp III.....	112
	Prototyp IV	112
	Prototyp V	113
	Prototyp VI, Version 1	114
	Prototyp VI, Version 2 (siehe Prototyp VI) Änderungen	115
	Prototyp VII	115
10.2	Geräte zur Prototypenproduktion	116
10.3	Geräte und Material für die in vitro Versuche	116
11	Eidesstattliche Erklärung	118
12	Danksagung	119

Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

A.	Arterie
A.P.	Arteria Pulmonalis
Abb.	Abbildung
°C	Grad-Celsius
CAD	computer-aided design
cm	Zentimeter
FR	French (1 French in Millimeter: 1 Fr = 0,33 mm)
HLM	Herz-Lungen-Maschine
Kap.	Kapitel
l/min	Liter pro Minute
mm	Millimeter
NaCl	Natriumchlorid
PET	Polyethylenterephthalat
POM	Polyoxymethylen
PTFE	Polytetrafluorethylen
PU	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid
R.V.	Rechter Ventrikel
RG	Raumgewicht
Sec.	Sekunden
Tab.	Tabelle
TVIC	transventricular valve isolation chamber
U/min	Umdrehungen pro Minute
WL	Wet-Lab

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose ist heutzutage die häufigste Klappenveränderung in der westlichen Welt und stellt ein ernst zu nehmendes, gesellschaftliches Gesundheitsproblem dar. Die Häufigkeit nimmt bei Patienten in höherem Alter mit Komorbiditäten zu [1, 2]. Eine normale Aortenklappe hat in etwa eine Öffnungsfläche von 2,5-3,5 cm², die sich bei einer kalzifizierenden Aortenklappenstenose signifikant verkleinern kann. Bereits ab einer Öffnungsfläche < 1-1,5 cm² erhöht sich der Ausflusswiderstand des linken Ventrikels und es kann zu einer klinisch relevanten Steigerung des intrakardialen Drucks kommen [3]. Auch wenn eine hämodynamisch signifikante Aortenklappenstenose im Initialstadium asymptomatisch sein kann, entwickeln die meisten Patienten beim Fortschreiten der Stenose Symptome. Durch den erhöhten linksventrikulären Druck, kommt es zu einer konsekutiven Hypertrophie des Myokards. Dies kann zu einer initial diastolischen und später auch zu einer systolischen Herzinsuffizienz führen. Ein Rückstau in den Lungenkreislauf mit progredienter Dyspnoe bis hin zu einem Lungenödem kann die Folge sein. Außerdem kann die Minderdurchblutung des Gehirns zu Synkopen führen. Letztendlich führt die Aortenklappenstenose zu einem Pumpversagen des linken Herzens [4], einer Steigerung der Morbidität und der Mortalität [5].

1.2 Transkatheter-Herzklappenersatz

Der derzeitige Goldstandard zur Behandlung der Aortenklappenstenose ist der chirurgische Austausch der kalzifizierten Klappe. Bei asymptomatischen Patienten wird bereits ab einem Druckgradienten von 40-50 mmHg bzw. einer Flussgeschwindigkeit von >4 m/s über der Aortenklappe oder einer Aortenklappenöffnungsfläche < 1 cm² eine Operationsindikation gestellt. Bei klinischer Symptomatik wie z.B. Angina pectoris schon früher [6]. Der chirurgische Klappenersatz erfolgt nach einer kompletten oder Teil-Sternotomie unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine am kardioplegierten Herzen. Es stehen folgende Herzklappenprothesen zur Verfügung: Die resezierte Klappe kann

durch eine mechanische Prothese ersetzt werden. Alternativ kann eine biologische Klappe verwendet werden, die entweder als Homograft oder Xenograft zur Verfügung steht.

Bedingt durch die demographische Entwicklung nimmt die Prävalenz der Aortenklappenstenose zu. Um multimorbiden Menschen, die nicht für einen chirurgischen Klappenersatz mit Herz-Lungen-Maschine geeignet wären, trotzdem eine kurative Behandlungsmethode bieten zu können, wurden neue interventionelle-minimalinvasiv-interdisziplinäre Methoden entwickelt, die es ermöglichen, eine Herzklappe zu implantieren [7–13]. Der Vorteil dieser minimalinvasiven Verfahren liegt darin, dass auf eine Herz-Lungen-Maschine verzichtet werden kann [14], die Narkosezeit verkürzt wird, der Stress der Patienten minimiert und dadurch die Hospitalisierungszeit verringert wird [15].

Alain Cribier und seine Arbeitsgruppe waren die Vorreiter beim perkutanen Aortenklappenersatz. Im Jahr 2002 wurde erstmals einem 57-jährigen Patienten eine biologische faltbare Aortenklappe mittels Katheterchirurgie implantiert [9]. Seither wurde diese Technik kontinuierlich weiterentwickelt und es stehen heute verschiedene Aortenklappenstents zur Verfügung [16]. Inzwischen ist es auch möglich, Insuffizienzen bzw. Stenosen der Pulmonalklappe minimalinvasiv zu behandeln [8, 11, 17]. Bei der minimalinvasiven Implantation eines Aortenklappenstents wird dieser nach Dilatation und „Sprengung“ der kalzifizierten Klappe mittels eines Ballonkatheters, einer sogenannten Valvuloplastie, in den erkrankten Klappenannulus implantiert [9, 10]. Die erkrankte kalzifizierte Klappe liegt dann direkt unter dem Stent. Dieses Verfahren bringt jedoch mehrere Nachteile mit sich. Dadurch, dass die alte Klappe noch unter dem Klappenstent liegt, wird dessen Lumen um die Dicke der alten Klappensegel verringert [18]. Außerdem erhöht sich durch das Belassen der alten Klappe die Gefahr eines zerebralen Insults während der Implantation und es besteht die Möglichkeit, dass die Koronarostien durch die degenerativ veränderten Klappentaschen oder deren Anteile verlegt werden [19]. Da die Oberfläche der alten Klappe nicht homogen ist und der Stent sich dadurch nicht komplett entfalten kann, ereignen sich dadurch gehäuft paravalvuläre Leckagen [18, 20]. Durch die inkongruente Form beider Komponenten kann es gelegentlich zum Phänomen der Stentmigration kommen.

Diese Nachteile könnten behoben werden, wenn die kalzifizierte Klappe vor der Implantation des Klappenstents reseziert wird [10, 21–25]. Ein Verfahren zur minimalinvasiven Transkatheterresektion der Aortenklappe nach deren Isolation wurde bereits von früheren Arbeitsgruppen entwickelt und beschrieben. Zum einen sollte nach Etablierung einer Aortenklappenisolationsskammer die Aortenklappe durch ein spezielles Kathetersystem visualisiert werden, um sie dann mit Mikropinzetten zu fassen und mit einem Laser zu resezieren. Zum anderen sollte das bei der Resektion entstehende Debris nicht in den Blutkreislauf gelangen, da dies Embolien nach sich ziehen könnte [20, 21, 23, 26–30].

1.3 Zielsetzung

Ziel dieser experimentellen Doktorarbeit ist die Entwicklung eines passiven Flusssystems für einen intrakardialen ventrikulär-arteriellen Bypass, der mit einem Herzklappenisolationssystem kombiniert ist. Das Herzklappenisolationssystem hat dabei zwei Aufgaben: Durch die Etablierung einer Arbeitskammer soll der Blick auf die Herzklappe ermöglicht werden, um diese dann im nächsten Schritt resezieren zu können. Außerdem soll durch die Isolation der Herzklappe eine Verschleppung von Debris, das bei Resektion der Herzklappe entstehen kann, verhindert werden. Der ventrikulär-arterielle Bypass soll durch einen Blutflusskanal ermöglicht werden, der in den Prototyp integriert ist. Ohne die Verwendung von artifiziellen Pumpmechanismen soll der Blutkreislauf, allein durch die Kontraktionskraft des Myokards, aufrechterhalten werden. Beide Komponenten (Isolation und Bypass) müssen parallel in einem Prototyp vereint werden. Zusätzlich sollen die Instrumenten-Zugänge zur Arbeitskammer um 360° drehbar sein, um eine zukünftige Resektion der Klappe zu erleichtern. Aus zwei Gründen wird der Prototyp auf die Isolation der Pulmonalklappe ausgerichtet. Zum einen soll getestet werden, ob bei komplett passivem Blutfluss der Blutkreislauf im Niederdrucksystem aufrechterhalten werden kann, zum anderen sind die anatomischen Gegebenheiten an der Aortenwurzel mit den dort befindlichen Koronarostien nach dem jetzigen Stand der Technik noch nicht beherrschbar. Diese werden während der Isolation der Aortenklappe komplett verlegt, was eine Ischämie des Myokards nach sich ziehen würde.

2 Material und Methoden

2.1 Prinzip

Bei dieser experimentellen Doktorarbeit wird das Prinzip der bereits vorhandenen TVIC (transventricular valve isolation chamber) (Abb. 2.1.A) dahingehend weiterentwickelt, eine Pulmonalklappenisolation am schlagenden Herzen zu ermöglichen, ohne die Zuhilfenahme einer extrakorporalen Zirkulation (Abb. 2.1.§). Hierzu muss ein Prototyp entwickelt werden, der die Isolation der Pulmonalklappe ermöglicht und gleichzeitig einen suffizienten Blutfluss zwischen dem rechten Ventrikel und der A. pulmonalis gewährleistet. Dieser soll ohne Zuhilfenahme eines artifiziellen Pumpenmechanismus, allein durch die Kontraktionskraft des rechten Ventrikels aufrechterhalten werden (Abb. 2.1.B).

Die Isolation wird durch einen supra- und subvalvulären Ballon gewährleistet (Abb. 2.1.*). Nach Inflation der Ballons entsteht somit eine Arbeitskammer, die nach Spülung mit einer NaCl-Lösung eine Sicht auf die Klappen ermöglicht. Im Falle einer Resektion der Klappe verbleiben auch die Schneidreste in diesem isolierten Bereich, um somit die Gefahr von Embolien zu minimieren. Gleichzeitig soll während dieser Isolation ein passiver Blutfluss vom rechten Ventrikel in die A. pulmonalis möglich sein, der komplett unabhängig vom Arbeitsbereich ist. In den Blutflusskanal muss eine künstliche Herzklappe integriert sein, da durch die Isolation der nativen Herzklappe deren Funktion komplett ausgeschaltet wird und ein Reflux die Folge wäre (Abb. 2.1.#).

Der so entstandene Ballon wurde mit einer Zuleitung versehen, die einem Trachealtubus entnommen wurde (Mallinckrodt™, Hi-Contour Oral/Nasal Tracheal Tube Cuffed, 7.0 mm I.D.). Die Zuleitung wurde mit Sekundenkleber fixiert (UHU® Sekundenkleber – flüssig).

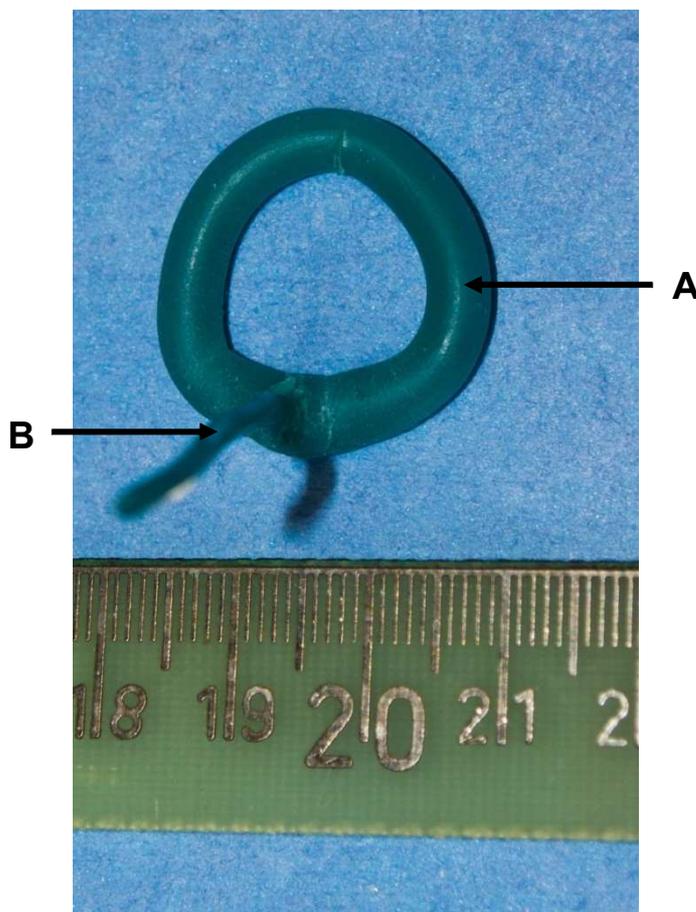


Abb. 2.2: Wachsdraht mit Ballon-Teil (A) und Zuleitungsteil (B).

2.3 Prototypen

Prototyp I

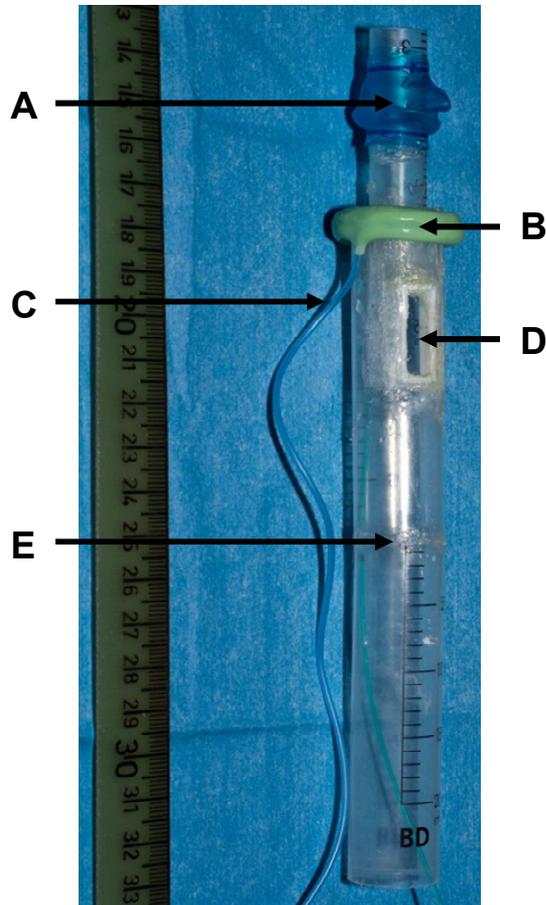


Abb. 2.3: Der Blutflusskanal wurde an supra- und subvalvulärer Position mit dem Cuff eines Larynx-tubus (A) und an subvalvulärer Position mit einem selbst gegossenen Cuff (B) versehen. An diesem wurde die Zuleitung fixiert, die einem Trachealtubus entstammt (C). Der selbst hergestellte Bluteinlass (D). Die Verbindungsstelle zwischen oberem und unterem Teil des Arbeitskanals (E).

Der untere Teil des Prototyps, der den Arbeitskanal darstellt, wurde aus zwei 20 ml Spritzen (BD Discardit™ II, 20 ml) hergestellt, die nach entsprechendem Zuschneiden und durch Erhitzen der Kontaktstellen verbunden wurden (Abb. 2.3.E). Der Außendurchmesser des Trokars war 22 mm, der Innendurchmesser 20 mm und die Länge 160 mm. Der Blutflusskanal wurde aus zwei 5 ml Spritzen (BD Discardit™ II, 5 ml) hergestellt, die nach entsprechendem Zuschneiden mit dem oben genannten Verfahren verbunden wurden. Die Maße des Kanals waren 13,5 mm, 12,5 mm und 85 mm (Außendurchmesser, Innendurchmesser, Länge).

Der Bluteinlass wurde aus dem entsprechend zugeschnittenen Kolben einer 10 ml Spritze (BD Discardit™ II, 10 ml) hergestellt und mit Heißkleber in Kombination mit Sekundenkleber (UHU® Sekundenkleber – flüssig) am Arbeitstroker fixiert (Abb. 2.3.D). Die Höhe und Breite waren 20 mm x 10 mm.

Am Ende des Arbeitstokers wurde ein selbst hergestellter Ballon durch Sekundenkleber fixiert (Abb. 2.3.B). Das Ende des Blutflusskanals wurde mit einem, durch ein Skalpell abgelösten, Ballon eines Larynx tubes (VBM Medizintechnik GmbH, LT-D #5) versehen, welcher an der Ober- und Unterseite durch Sekundenkleber fixiert wurde (UHU® Sekundenkleber – flüssig) (Abb. 2.3.A). Zusätzlich wurden die Enden des Ballons mehrfach mit einem Polypropylen-Faden umwickelt (Ethicon™ PROLENE™, 4-0). Die Zuleitung zum Befüllen des Ballons wurde einem Trachealtubus entnommen (Mallinckrodt™, Hi-Contour Oral/Nasal Tracheal Tube Cuffed, 7.0 mm I.D.) (Abb. 2.3.C).

Prototyp II

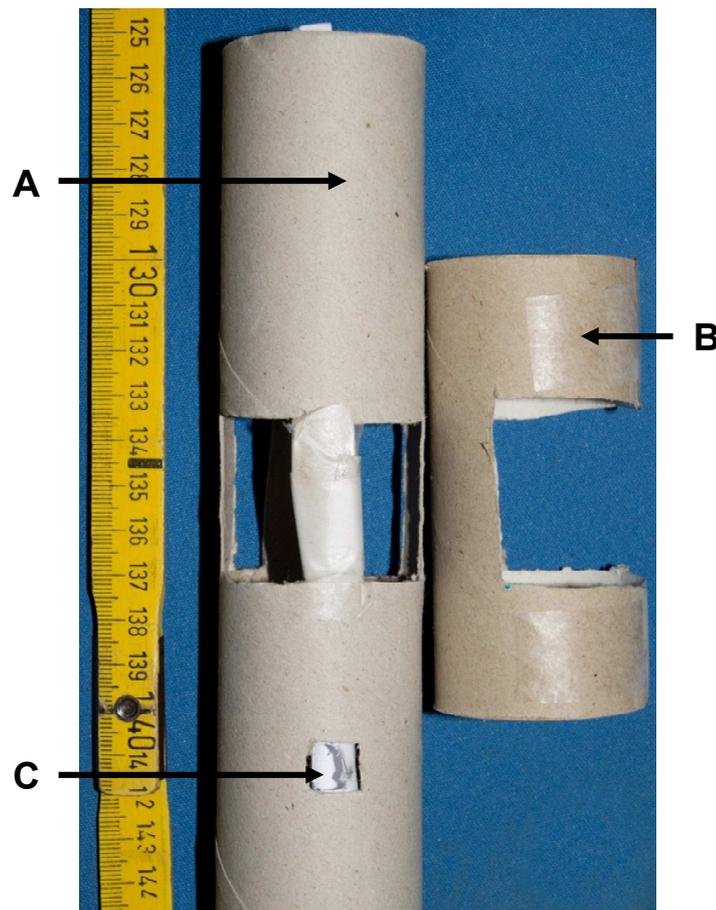


Abb. 2.4: Modell eines Inlays (A) mit integriertem Arbeitskanal (C) und eines Arbeitstrokars (B).

Der Prototyp II wurde nach mehrmaligen in vitro Versuchen des Prototyp I gefertigt und stellt ein Modell dar. Das Inlay und der Arbeitstroker wurden aus Karton gefertigt, der von einer Küchenrolle stammt (Zewa® Wisch & Weg Küchentücher). In das Inlay wurde ein Arbeitskanal angebracht, der aus einer zusammengerollten DinA4-Seite bestand.

Der Durchmesser des Arbeitstrokars wurde durch einen longitudinalen Schnitt vergrößert und mit Klebeband fixiert (Tesafilm®, matt-unsichtbar).

Prototyp III

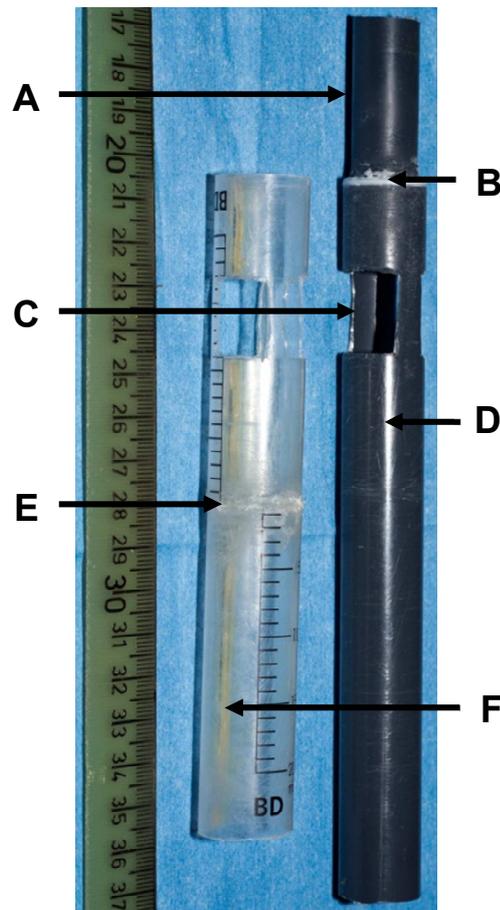


Abb. 2.5: Rotierbares Inlay mit Blutflusskanal (A), Übergang (B) zum unteren Teil mit Bluteinlass (C) und Arbeitskanal (D). Die Verbindungsstelle des Arbeitstrokars (E) mit einem Longitudinalschnitt (F).

Prototyp III stellte die Umsetzung des Prototyps II dar. Als Arbeitstroker wurden zwei 20 ml Spritzen (BD Discardit™ II, 20 ml) verwendet, die nach Zuschnitt durch Sekundenkleber verbunden wurden (Abb. 2.5.E). Der Durchmesser des Trokars wurde durch einen Longitudinalschnitt vergrößert. Der Schnitt wurde anschließend mit Kontaktkleber fixiert (UHU® Kontakt Kraftkleber – Gel) (Abb. 2.5.F). Die Maße des Trokars waren 24 mm, 21 mm und 155 mm (Außendurchmesser, Innendurchmesser und Länge).

Das Inlay wurde aus 4 Teilen gefertigt. Der untere Teil bestand aus einem PVC Rohr mit einem Außendurchmesser von 20 mm, einem Innendurchmesser von 18 mm und einer Länge von 175 mm (Abb. 2.5.D). Die Maße des PVC Rohrs für den oberen Teil waren 16 mm x 14 mm x 40 mm (Außendurchmesser, Innendurchmesser und Länge) (Abb. 2.5.A).

Der Übergang zwischen dem oberen und unteren Teil wurde aus dem Kolben einer 20 ml Spritze gefertigt (BD Discardit™ II, 20 ml). Nach Abtrennen des Stempels wurde mit Hilfe eines Skalpells eine kreisrunde Fläche, mit einem Durchmesser von 16 mm, ausgeschnitten. Somit entstand ein Ring (Außendurchmesser 20 mm), der mit Sekundenkleber als Übergang zwischen dem oberen und unteren PVC Rohr fixiert wurde (Abb. 2.5.B).

Als Arbeitskanal wurde ein PVC-Rohr mit einem Außendurchmesser von 3 mm und einem Innendurchmesser von 2 mm verwendet. Das Rohr wurde an der Innenseite des Inlays mit Sekundenkleber befestigt und, nachdem eine Öffnung (3 mm Durchmesser) in den Übergangsring gebohrt wurde, weiter oben am Übergangsring zwischen oberen und unteren Teil herausgeführt.

Prototyp IV

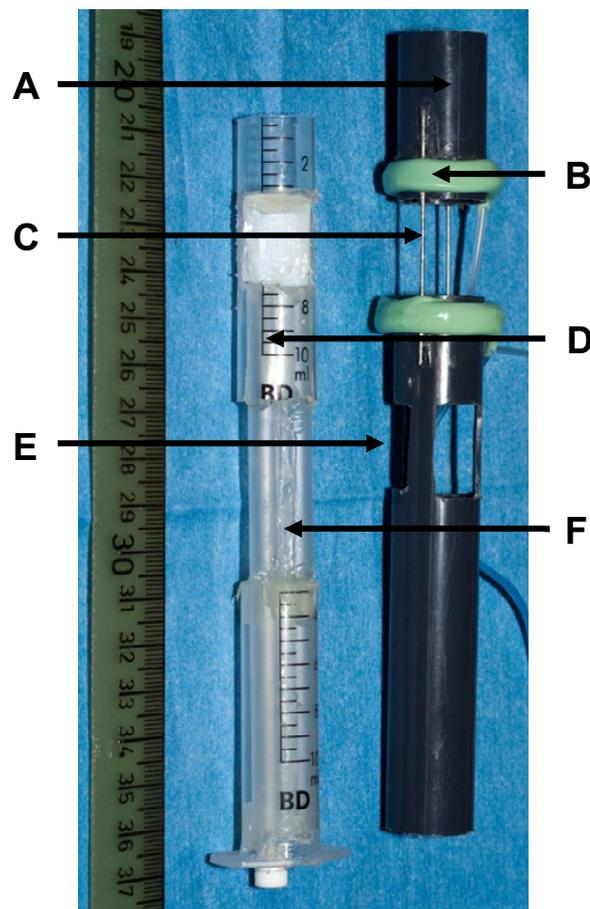


Abb. 2.6: Arbeitstroker (A) mit selbst gegossenen Ballons (B), dessen sub- und supra-valvulärer Teil mit zwei Metallstreben verbunden wurde (C). Der Bluteinlass (E) mit drei Öffnungen. Rotierbares Inlay (D), in dem zwei Arbeitskanäle (F) integriert wurden.

Der Prototyp IV war der erste im Wet-Lab getestete Prototyp mit rotierbarem Inlay. Der Arbeitstroker wurde aus einem PVC-Rohr mit dem Außendurchmesser 20 mm und dem Innendurchmesser 10 mm gefertigt. Der gesamte Arbeitstroker hatte eine Länge von 185 mm. Die Länge des unteren Teils war 135 mm. Auf einer Höhe von 70 mm wurden, mit Hilfe eines erhitzbaren Schneidmessers, am unteren Teil drei Bluteinlässe (Abb. 2.6.E), mit einer Höhe von 20 mm und einer Breite von 10 mm ausgeschnitten. Der obere und untere Teil des Arbeitstokers wurde mit 2 Metallstreben verbunden. Die Streben, mit einem Durchmesser von 1 mm, bestanden aus der zugeschnittenen Kanüle eines Venenverweilkatheters (Abb. 2.6.C) (BRAUN, Introcan Safety® 18G). Vor der Befestigung der Streben wurde eine 0,5 mm tiefe Kerbe in beide Teile geschmolzen. Im nächsten Schritt

wurden die Metallstreben in dieser Kerbe durch Sekundenkleber fixiert (UHU® Sekundenkleber – flüssig). Der Abstand zwischen dem oberen und unteren Teil des Arbeitstrokars war 20 mm. Der Arbeitstroker wurde mit zwei selbstgegossenen Ballons versehen, die mit Sekundenkleber fixiert wurden (Abb. 2.6.B).

Das Inlay wurde aus mehreren Teilen gefertigt (Abb. 2.6.D). Der obere und untere Teil bestand aus einer 10 ml Spritze (BD Discardit™ II, 10 ml), mit einem Außendurchmesser von 17 mm und einem Innendurchmesser von 16 mm. Die beiden Teile wurden durch 2 Arbeitskanäle verbunden. Für die Arbeitskanäle wurde ein 120 mm langes PVC Rohr mit einem Durchmesser von 7 mm außen und 6 mm innen verwendet (Abb. 2.6.F). Die Arbeitskanäle wurden mit Heißkleber an der Seitenwand des Inlays fixiert.

Der Blutflusskanal und die Arbeitskammer wurden auf Höhe des Ausgangs der Arbeitskanäle durch Teile eines Spritzenkolbens separiert, der mit einem Skalpell passend zugeschnitten und mit Sekundenkleber fixiert wurde.

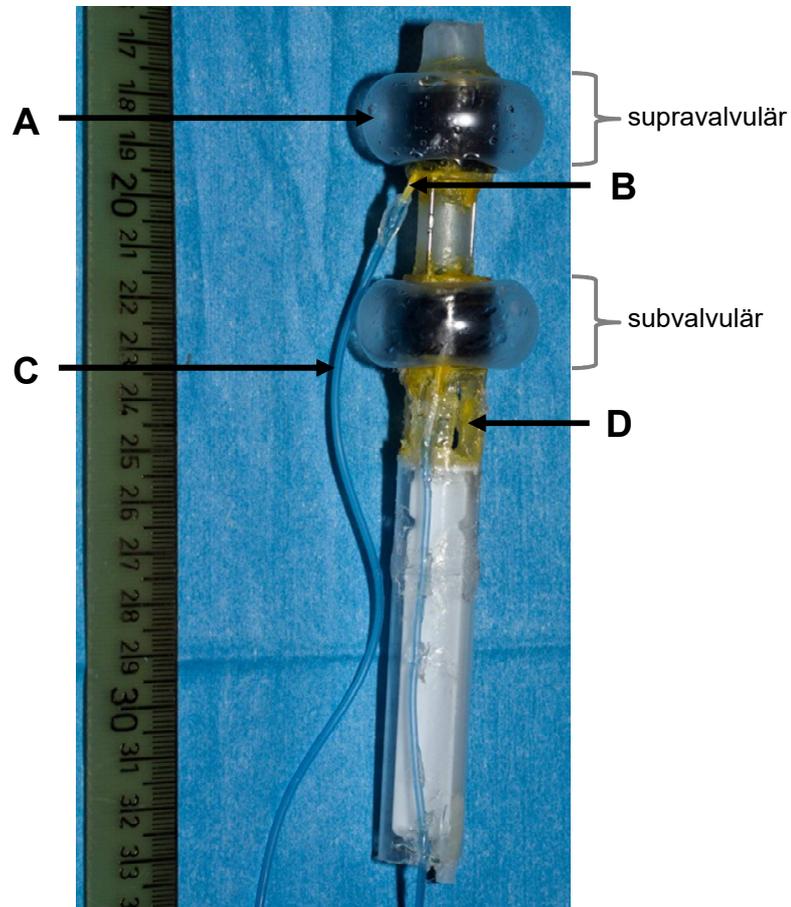
Prototyp V

Abb. 2.7: Supra- und subvalvulärer Ballon, welche einem Trachealtubus entnommen und mit je einer Zuleitung zum Befüllen des Ballons versehen wurden (A), die im vorderen Teil aus einem Venenverweilkatheter bestand (B) und im hinteren Teil aus der Zuleitung eines Trachealtubus (C). Direkt unterhalb des subvalvulären Ballons war der Bluteinlass mit zwei Öffnungen (D).

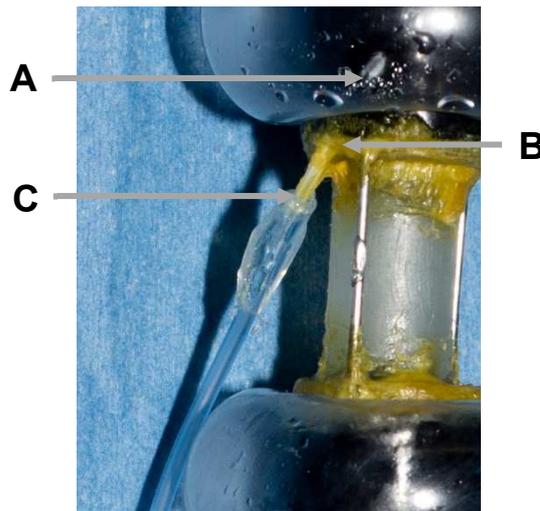


Abb. 2.8: Vergrößerter Ausschnitt der Arbeitskammer mit PU-Zuleitung zum supra- und subvalvulären Ballon (C). Die Spitze der Zuleitung wurde nach Untertunnelung des Schumpfschlauchs (B) zentral unter dem Ballon herausgeführt (A).

Der Prototyp V war eine Weiterentwicklung des Prototyps IV. Der Durchmesser des Arbeitstrokars wurde reduziert, indem zwei 10 ml Spritzen (BD Discardit™ II, 10 ml) verbunden wurden. Somit ergaben sich ein Außendurchmesser von 17 mm und ein Innendurchmesser von 16 mm. Die verbundenen Spritzen wurden geteilt und durch 2 Metallstreben wieder verbunden. Der Arbeitstroker hatte somit eine Gesamtlänge von 150 mm. Die Höhe des Bluteinlasses und der Arbeitskammer waren 20 mm. Der supra- und subvalvuläre Teil des Arbeitstrokars wurde mit dem Ballon eines Trachealtubus (Mallinckrodt™, Hi-Contour Oral/Nasal Tracheal Tube Cuffed, 7.0 mm I.D.) versehen (Abb. 2.7.A). Bevor die Ballons angebracht wurden, wurde der supra- und subvalvuläre Teil des Arbeitstrokars mit einem Schumpfschlauch (Schumpfschlauch 24/8 mm, HellermannTyton GmbH) überzogen (Abb. 2.8.B). Die Zuleitungen bestanden im vorderen Teil aus dem PU-Schlauch eines Venenverweilkatheters (Abb. 2.8.C), der nach Untertunnelung des Schumpfschlauchs zentral unter dem Ballon ausgeführt und mit Sekundenkleber fixiert wurde (Abb. 2.8.A). Der hintere Teil der Zuleitung wurde einem Trachealtubus entnommen (Abb. 2.7.C) und mit Sekundenkleber und Heißkleber an dem PU-Schlauch fixiert.

Das Inlay bestand im unteren Teil aus dem kompletten Kolben einer 10 ml Spritze. Der Blutflusskanal bestand aus einem 80 mm langem PVC-Rohr mit

einem Außendurchmesser von 11 mm und einem Innendurchmesser von 9 mm. Das Rohr wurde direkt auf dem Stempel, des von unten angebrachten Kolbens, mit Sekundenkleber fixiert und an der Seite gefenstert. Die Höhe und Breite des Fensters war 30 mm x 11 mm. Der obere und untere Teil der Arbeitskammer wurde mit dem Stempel einer 10 ml Spritze abgedichtet. Als Arbeitskanal wurde ein 120 mm langes PVC Rohr mit einem Durchmesser von 4 mm verwendet. Der Arbeitskanal wurde im unteren Bereich mit Heißkleber am Kolben der 10 ml Spritze fixiert und am Stempel durch ein vorgebohrtes Loch geführt.

Rapid Prototyping Modell der ersten Generation (Prototyp VI, Version 1)

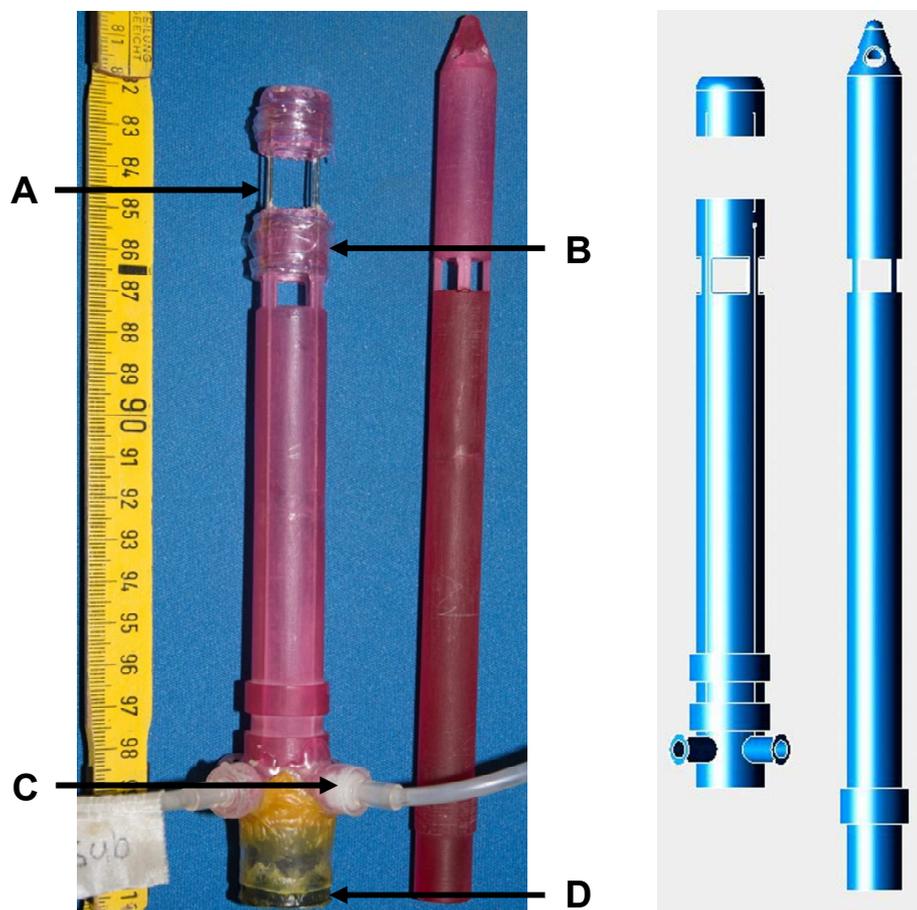


Abb. 2.9: Arbeitstroker und Einführinlay der ersten Generation (links) mit CAD-Modell (rechts). Der supra- und subvalvuläre Teil wurde mit zwei Metallstreben verbunden (A). Die Ballons wurden einem Endotrachealtubus entnommen (B). Verbindungsleitung eines Discofix®-3 Dreiwegehahn als Zuleitung (C). Die Schleuse wurde einem Ballontrokerar entnommen (D) (siehe auch Abb. 2.10.#).

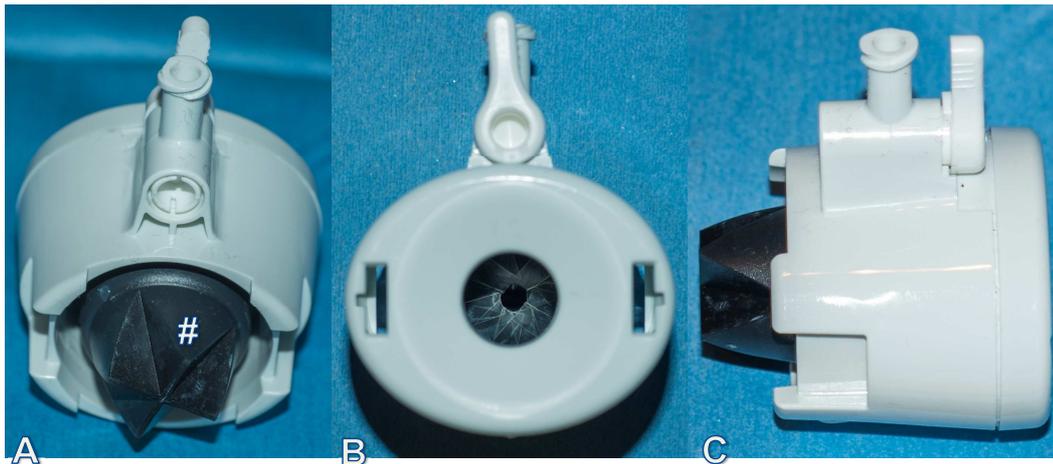


Abb. 2.10: Die Schleuse eines Kii® BLUNT TIP SYSTEM mit Blick von oben (A), unten (B) und lateral (C). Zur Herstellung der Schleuse wurde die Gummidichtung entnommen (#).

Der Prototyp VI war der erste maschinell gefertigte Prototyp. Mit einem 3D-CAD Programm (Punch! SOFTWARE®, ViaCAD 2D/3D Version 6.0) wurde der Prototyp als virtuelles Modell entworfen (Abb. 2.9 rechts). Im Anschluss dessen wurde mit Hilfe des Rapid-Prototyping-Verfahren ein Prototyp aus Epoxidharz gefertigt. Die Gesamtlänge des Arbeitstrokars war 175 mm mit einem Außendurchmesser von 17 mm und einem Innendurchmesser von 14 mm. Der Außendurchmesser des Inlays war 13,8 mm. Der supra- und subvalvuläre Teil wurde mit zwei Metallstreben verbunden, die von Venenverweilkathetern entnommen wurden (BRAUN, Introcan Safety® 20G) (Abb. 2.9.A). Eine der beiden Metallstreben stellte gleichzeitig die Fortführung der Zuleitung zum supralvalvulären Teil dar. Als supra- und subvalvulären Ballon wurde der Ballon eines Trachealtubus verwendet (RÜSCHELIT, Tracheal Tube, 7.0 mm I.D.) (Abb. 2.9.B). Die Ballons wurden am oberen und unteren Ende mit Sekundenkleber fixiert und danach mit einem Polyester-Faden umwickelt (ETHICON™, ETHIBOND™ EXCEL, 4-0). Als Zuleitungen wurden zwei Dreiwegehähne mit Verbindungsleitung (BRAUN, Discifix®-3) an den Luer-Lock Anschlüssen mit Heißkleber fixiert (Abb. 2.9.C). Zur Herstellung einer Schleuse wurde ein Ballontrokar mit stumpfer Spitze und Kii-Dichtung (Applied Medical™, Kii® BLUNT TIP SYSTEM, 12 x 130 mm) zerlegt und Teile dessen (Abb. 2.10.#) in einem 20 mm hohen Teilstück einer 20 ml Spritze mit Kontakt- und Sekundenkleber fixiert (Abb. 2.9.D). Die so entstandene Schleuse wurde dann

mit Kontaktkleber an dem Prototyp fixiert. Das Einführinlay hatte eine Länge von 215 mm und einen Durchmesser von 13,8 mm.

Rapid Prototyping Modell der ersten Generation (Prototyp VI, Version 2)



Abb. 2.11: Arbeitstroker der zweiten Generation mit supra- und subvalvulären Ballons, die einem Trachealtubus entnommen wurden (A). Der supra- und subvalvuläre Teil des Trokars wurde mit vier Metallstreben verbunden (B).

Der Grundaufbau des Prototyps VI, Version 2 entsprach dem des Prototyp VI, Version 1. Es wurden lediglich zwei Änderungen vorgenommen. Im Gegensatz zu Prototyp VI, Version 1 wurden vier anstatt zwei Metallstreben befestigt, um den oberen mit dem unteren Teil des Trokars zu verbinden (Abb. 2.11.B). Außerdem wurde eine andere Herstellerfirma der Endotrachealtuben verwendet. Der RÜSCHELIT, Tracheal Tube, 7.0 mm I.D., wurde durch den Mallinckrodt™, Hi-Contour Oral/Nasal Tracheal Tube Cuffed, 7.0 mm I.D. ersetzt (Abb. 2.11.A). Die Befestigungstechnik der supra- und subvalvulären Ballons wurde beibehalten.



Abb. 2.12: Inlay mit selbst hergestellter Klappe (A) und Anfangsstück eines Pigtail-Katheters als Spülleitung (B).

Das Inlay des Prototyps VI, Version 1 entsprach dem des Prototyps VI, Version 2. Das Inlay hatte eine Länge von 200 mm und einen Außendurchmesser von 13,8 mm. Am Ende des Blutflusskanals wurde eine selbst hergestellte, künstliche, bicuspide Klappe aus Dubliersilikon mit Sekundenkleber fixiert (Abb. 2.12.A). Als Spülzugänge wurden die Anschlüsse eines 6F Pigtail-Katheter (Cordis, Johnson & Johnson Medical, Belgien) (Abb. 2.12.B) verwendet und mit Sekunden- und Kontaktkleber an dem Prototyp befestigt.

Rapid Prototyping Modell der zweiten Generation (Prototyp VII)

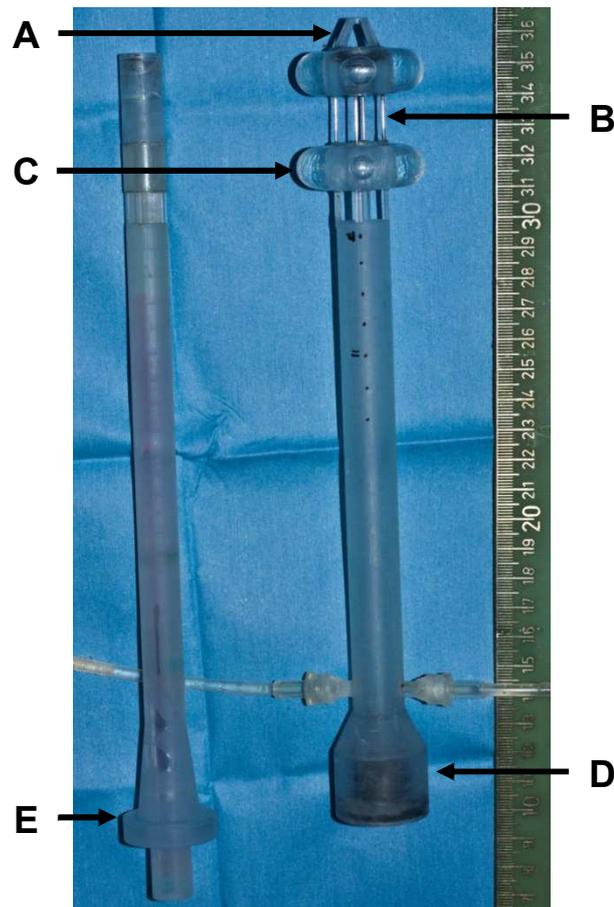


Abb. 2.13: Prototyp VII mit blutdurchlässiger, abgestumpfter Spitze (A). Der supra- und subvalvuläre Teil wurden mit Metallstreben verbunden (B). Die Ballons wurden einem Ballontrokar entnommen (C). Die Gummidichtung stammt von einem Kii-Ballon (D). Das Inlay mit dem passenden Gegenstück zur Dichtung und einem Anschlag (E).

Prototyp VII war die zweite Generation von Prototypen, die mit dem Rapid-Prototyping-Verfahren hergestellt wurden. Mit dem 3D-CAD-Programm, das auch bei Prototyp VI Version 1 und 2 zum Einsatz kam, wurde auch dieser Prototyp komplett neu designed. Dieses Modell wurde dann maschinell in Epoxidharz umgesetzt.

Das Inlay hatte eine Gesamtlänge von 280 mm und der Arbeitstrokar war 260 mm lang. Bei Kombination von Inlay und Arbeitstrokar hatte der Prototyp eine Gesamtlänge von 290 mm. Der Außen- und Innendurchmesser des Arbeitstrokars entsprach dem des Prototypen VI und war 17 mm bzw. 14 mm. Der Außendurchmesser des Inlays wurde auf 13,7 mm reduziert. Die Anordnung der Arbeits- und Spülkanäle wurde beibehalten. Der Durchmesser des

Blutflusskanals an der Spitze des Inlays wurde um 0,6 mm auf 12 mm vergrößert. An der Spitze des Inlays wurden zwei Kerben angebracht, in denen Dichtungsringe aus Hartgummi platziert wurden. Passend dazu wurden auch auf der Innenseite des Arbeitstrokars zwei Kerben als Gegenstücke der Dichtungsringe angebracht. Oberhalb und unterhalb der Arbeitskammer wurde das Inlay dreifach mit einem Klebeband umwickelt (Tesafilm® kristall-klar; 15 mm). Die Spitze des Arbeitstrokars wurde aus vier aufeinander zulaufende Streben gebildet (Abb. 2.13.A). Diese Streben vereinigten sich in einem Ring, der einen Innendurchmesser von 5 mm hatte. Der untere Teil des Arbeitstrokars wurde mit einer Schleuse versehen, in die mit flexiblem Sekundenkleber eine Dichtung eines Kii-Ballons (Applied Medical™, Kii® BLUNT TIP SYSTEM, 12 x 130 mm) geklebt wurde (Abb. 2.10.#). Ein passendes Gegenstück mit einer Anschlagplatte befand sich am Inlay (Abb. 2.11.E). Der supra- und subvalvuläre Teil wurden durch vier Metallstreben verbunden die von Venenverweilkathetern stammten (BRAUN, Introcan Safety® 20G) (Abb. 2.13.B). Diese Metallstreben wurden mit flexiblem Sekundenkleber fixiert (UHU®, Superflex Gel). Die supra- und subvalvulären Ballons wurden einem Ballontrokar mit stumpfer Spitze und Kii-Dichtung (Applied Medical™, Kii® BLUNT TIP SYSTEM, 12 x 130 mm) entnommen und mit flexiblem Sekundenkleber fixiert (Abb. 2.13.C). Gleichzeitig wurde der obere und untere Teil jedes Ballons vierfach mit einem Polyester-Faden umwickelt.

2.4 Kunstklappe

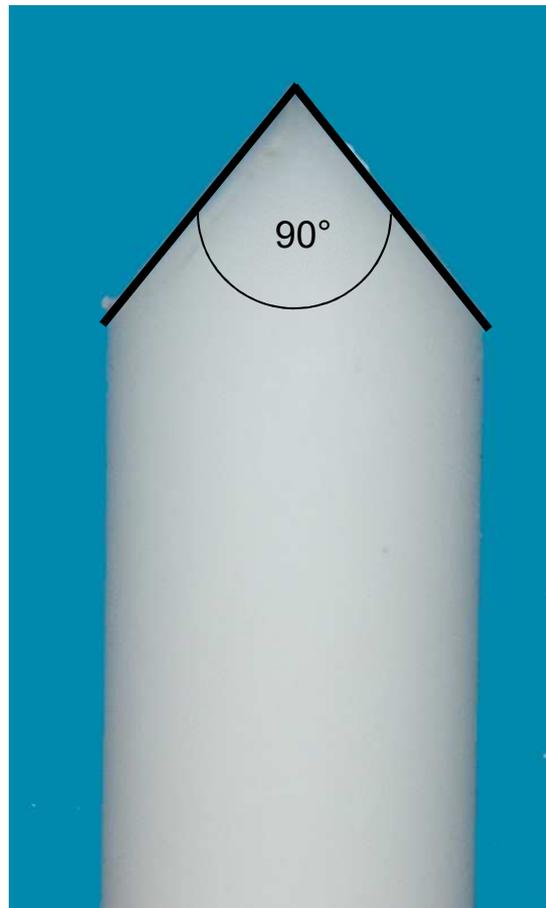


Abb. 2.14: POM-Rundstab mit abgeschrägter Spitze.



Abb. 2.15: POM-Rundstab mit Dubliermassenüberzug.

Zur Herstellung einer künstlichen Klappe wurde ein POM-Rundstab mit einem Durchmesser von 10 mm verwendet. Dieser wurde an einem Ende mit einem schnelldrehenden Multifunktionswerkzeug (DREMEL® 300 Series) abgeschragt. Der Winkel war 45° auf beiden Seiten. Dann wurde das Ende des POM-Rundstabs mit Dubliermasse überzogen. Dieser Vorgang wurde insgesamt dreimal wiederholt. Nach dem Trocknen wurde die Dubliermasse von dem Rundstab abgezogen und zugeschnitten. Im oberen Teil der Klappe wurde entlang des Randes eine Öffnung geschritten.

2.5 Selbstinflatierende Ballons



Abb. 2.16: Prototyp VI ausgestattet mit selbstinflatierenden Ballons an supra- und subvalvulären Position (A/B).



Abb. 2.17: Zugeschnittener Schaumstoffring für den supra- bzw. subvalvulären Ballon.

Zur Herstellung von selbstinflatierenden Ballons wurde im ersten Schritt eine Schaumstoffplatte (500 mm x 500 mm x 20 mm, RG 40) entsprechend zugeschnitten. Es wurde ein Quader mit einer Größe von 50 mm x 50 mm x 20 mm abgetrennt. Dieser wurde dann in der Höhe halbiert. Somit entstanden zwei Quader mit einer Höhe von jeweils 10 mm. Auf diesen Quadern wurde mit einer Schablone ein Kreis (Durchmesser 40 mm) aufgezeichnet. Im nächsten Schritt wurde daraus ein Zylinder ausgeschnitten (40 mm x 40 mm x 10 mm) und dessen Kanten mit einer Präparierschere abgerundet. Dann wurde in der Mitte des Zylinders eine Öffnung mit einem Durchmesser von 17 mm geschnitten (Abb. 2.17).

Der nächste Arbeitsschritt bestand darin, zwei Ballons von Endotrachealtuben zu entfernen. Bevor diese am Arbeitstrokare befestigt wurden, wurde in ihnen der Schaumstoffring platziert. Der Ballon mit Schaumstoffring wurde dann vorsichtig über den Arbeitstrokare gestreift und mit Sekundenkleber an der gewünschten Position fixiert und mit Polyester-Faden umwickelt (ETHICON™, ETHIBOND™ EXCEL, 4-0) (Abb. 2.16.A/B). Zur besseren Anpassung des Ballons an den Schaumstoffring wurden die fertigen Ballons im Anschluss mit einem Heißluftfön erhitzt.

2.6 In vitro Versuche

Bei den in vitro Versuchen wurde eine transapikale Klappenisolation in einem isolierten Schweineherzen im Labor durchgeführt. Prototyp I durchlief zwei in vitro Versuche, die Prototypen IV und V jeweils vier, die Prototypen VI und VII durchliefen jeweils zehn in vitro Versuche.

Versuchsaufbau

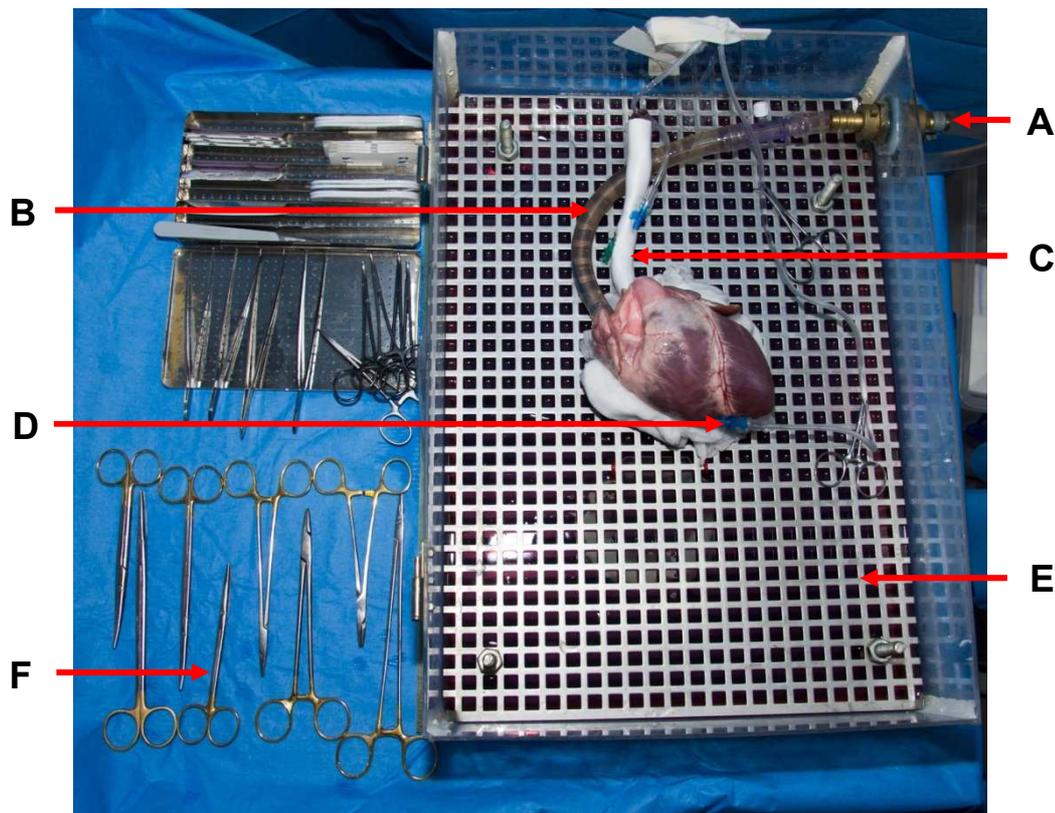


Abb. 2.18: Aufbau des Wet-Lab mit Zu- und Ableitung (A). Der Zulauf wurde durch eine venöse Zweistufenkanüle (B) gewährleistet, die im rechten Atrium platziert wurde. Das porcine Herz wurde mit einer Gefäßprothese (C) und der Druckmessung (D) versehen, nachdem es auf einem Aluminiumgitter (E) platziert wurde. Neben dem Wet-Lab befand sich die Instrumentenablage (F).

Die Simulation der transapikalen Pulmonalklappenisolation wurde in einem Wet-Lab durchgeführt. Das Wet-Lab bestand aus einer Acrylglaswanne mit zwei kleinen runden Seitenöffnungen und einer großen Öffnung am Deckel. An den Seitenöffnungen waren zwei Pumpschläuche fixiert, die mit einer Rollerpumpe verbunden waren (Abb. 2.18.F und Abb. 2.18.A). Die große Öffnung im Deckel

diente zur Simulation eines operativen Zugangs. In der Wanne befand sich ein höhenverstellbares Aluminiumgitter auf dem das porcine Herz platziert wurde (Abb. 2.18.E). Auf einer Instrumentenablage neben dem Wet-Lab wurden Scheren, Klemmen, Pinzetten (chirurgisch und anatomisch), Nadelhalter, Fäden, Spritzen zur Inflation und Skalpelle platziert (Abb. 2.18.F). In das Wet-Lab wurden 11,5 Liter Wasser gefüllt, die mit Lebensmittelfarbe (Wusitta®, Erich Wutzig, rot) angefärbt wurden.

Der zuführende Schlauch wurde mit Hilfe einer herkömmlichen venösen Zweistufenkanüle im rechten Atrium platziert und mit einer Tabaksbeutelnaht an der V.cava superior fixiert (Abb. 2.18.B). Somit konnte durch die Rollerpumpe ein nicht-pulsatiler Blutkreislauf im rechten Ventrikel, mit variablem Volumen pro Zeit, simuliert werden.

Bevor die Versuche durchgeführt wurden, musste das porcine Herz entsprechend präpariert werden. Zur Verlängerung des A. pulmonalis-Stumpfes wurde eine Gefäßprothese an diese angenäht (Abb. 2.18.C). Außerdem wurden zwei Venenverweilkatheter platziert (Abb. 2.18.D). Einer direkt im rechten Ventrikel und einer in der Gefäßprothese. Diese Venenverweilkatheter wurden mit Drucksensoren verbunden.

Versuchsanordnung

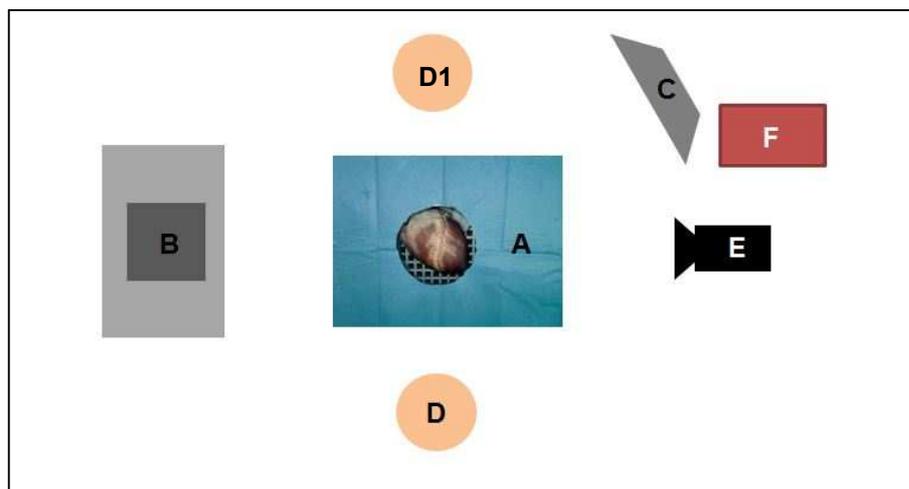


Abb. 2.19: Versuchsanordnung: Wet-Lab (A) das neben der Visualisierungs- und Messeinheit (B) stand. Lichtquelle (C). Die vom Operateur (D) und dem Assistenten (D1) durchgeführten Versuche wurden mithilfe einer Kamera (E) dokumentiert. Eine Volumenzirkulation im Versuchsaufbau im Sinne eines Kreislaufs wurde unter Zuhilfenahme einer Rollerpumpe simuliert (F).

Zentral im Mittelpunkt stand das Wet-Lab, in dem ein porcines Herz fixiert war (Abb. 2.19.A). Der Operateur (Abb. 2.19.D) und der Assistent (Abb. 2.19.D1) standen sich gegenüber. Zur besseren Ausleuchtung wurde eine zusätzliche Lichtquelle (Abb. 2.19.C) verwendet. Außerdem trugen der Operateur und der Assistent eine Stirnlampe. Die Videodokumentation erfolgte durch einen digitalen Camcorder (Panasonic HDC-SD-40) (Abb. 2.19.E). Links vom Operateur befand sich die Visualisierungs- und Messeinheit, in der die Druckmessung (Smith Medical, MX 960) und die Bildgebung platziert waren (Abb. 2.19.B). Zur Bildgebung wurde ein Glasfaserendoskop verwendet (Fa. Streppel). Die Bildaufnahmen des Endoskops wurden digital umgewandelt und gespeichert. Die Dokumentation der Werte wurde während des Versuchs vom Assistenten durchgeführt.

Die Versuchsanordnung für die Wet-Lab-Versuche erfolgte immer nach dem gleichen Schema.

Verdünnungsreihe

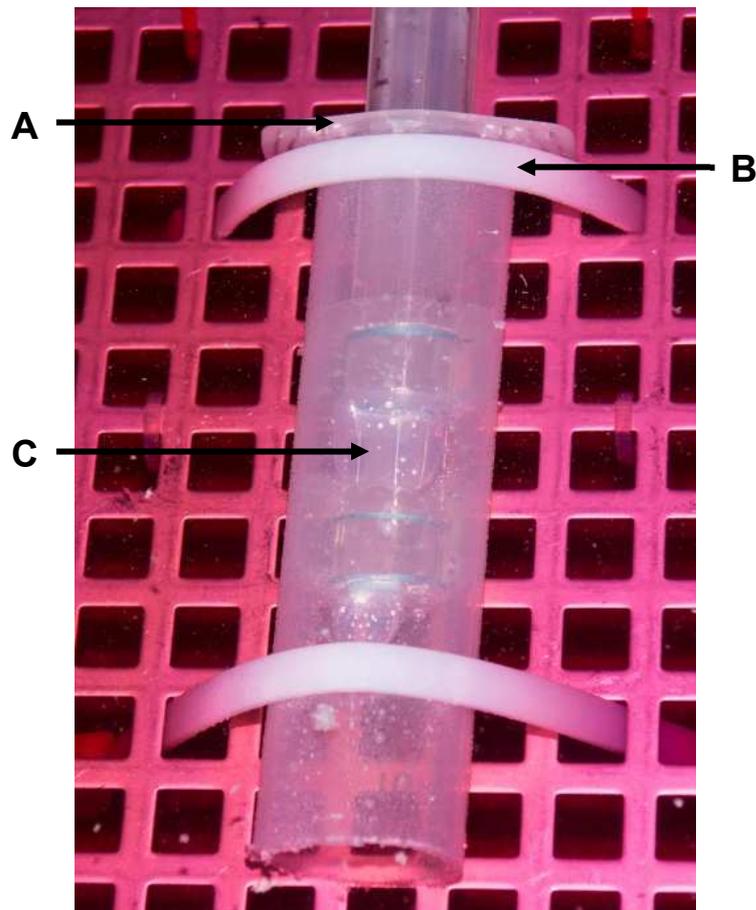


Abb. 2.20: Eröffnete Perfusorspritze (A) die mit Kabelbindern (B) am Aluminiumgitter des Wet-Lab befestigt wurde. Der Prototyp wurde appliziert und die Ballons inflatiert, um eine Arbeitskammer zu etablieren (C). Um den Versuchsaufbau zu fotografieren zu können, wurde das Wasser auf dem Bild nicht in voller Intensität gefärbt.

Zur quantitativen Messung einer Undichtigkeit der Arbeitskammer wurde vor den Versuchen eine Verdünnungsreihe durchgeführt. Hierzu wurde die Spitze einer Perfusorspritze (BRAUN® Perfusorspritze 50ml) entfernt und die dadurch entstandene Röhre mithilfe von Kabelbindern im Wet-Lab befestigt (Abb. 2.20.A/B). Das Wet-Lab wurde dann mit 11,5 Liter Wasser gefüllt, das mit 20 ml Lebensmittelfarbe (Wusitta®, Erich Wutzig, rot) angefärbt wurde. Im Anschluss dessen wurde ein Prototyp darin platziert und dessen Ballons inflatiert, um eine Arbeitskammer zu etablieren (Abb. 2.20.C). Es wurden Bilder mit dem Endoskop aufgenommen, bevor begonnen wurde die Kammer zu spülen. Mit Beginn der Spülung wurde eine digitale Videoaufzeichnung gestartet und so lange weitergeführt, bis das Wasser in der Arbeitskammer komplett klar war. Die

digitale Videoaufzeichnung wurde dann analysiert und Mithilfe eines Bildbearbeitungsprogramms wurden die verschiedenen Farbstufen analysiert (GIMP v.2.7.4). Der Farbstufenwert vor Beginn der Messung hatte den Wert 100%, der Farbstufenwert nach kompletter Spülung hatte den Wert 0%. Zwischen den Maximalwerten wurden Farbwerte abgestuft. Somit entstand eine Farbskala die als Vorlage zur Undichtigkeitskontrolle verwendet wurde.

Durchführung der Versuche

Jeder Versuch begann mit dem Start der Videodokumentation. Im Anschluss wurde dann die Rollerpumpe mit 3 Liter/Minute gestartet. Um eine korrekte Druckmessungen zu erhalten, wurde nach Stabilisierung des Drucks ein Nullabgleich des Druckmesssystems im Ventrikel und in der Gefäßprothese vorgenommen. Anschließend wurde jeweils der Druck bei einem Fluss von 3, 3,5, und 4 Liter/Minute gemessen und notiert. Dann wurde der Fluss auf den Ausgangswert von 3 Liter/Minute zurückgesetzt, bei dem auch die Applikation der Prototypen erfolgte. Im Folgenden werden die Druckwerte die während des Einbringen des Prototyps in den Ventrikel als Druckwerte „während Applikation“ bezeichnet.

Es wurde an der distalen Vorderwand des rechten Ventrikels eine Tabaksbeutelnaht (Ethicon™ PROLENE™, 0) angelegt, die dann mit einem Tourniquet versehen wurde. Innerhalb dieser Tabaksbeutelnaht wurde dann ein Schnitt bis in den Ventrikel durchgeführt. Nachdem der Schnitt mit einer Präparierschere geweitet wurde, erfolgte die Applikation des Prototyps. Nach Applikation und vor Inflation der Ballons wurden erneut die Drücke bei 3 Liter/Minute dokumentiert. Es folgte nun die Inflation des supralvalvulären Ballons und anschließend die des subvalvulären Ballons mit NaCl. Nachdem die Ballons inflatiert waren und die Isolation der Arbeitskammer etabliert war, wurden Drucksensoren an die Zuführleitungen der Ballons angebracht, um deren Dichtigkeit zu kontrollieren. Im Falle einer Beschädigung eines Ballons würde dann ein Druckabfall registriert werden.

Anschließend wurden erneut die Drücke im Ventrikel und in der Gefäßprothese bei 3, 3,5 und 4 Liter/Minute dokumentiert.

Der nächste Schritt war die Überprüfung der Dichtigkeit der Arbeitskammer. Hier wurde nach Einführung der Glasfaseroptik in einen Arbeitskanal die Arbeitskammer mit NaCl-Lösung gespült, bis die Flüssigkeit in dieser komplett klar war. Anschließend wurde beobachtet, ob an einer Stelle gefärbtes Wasser in die Arbeitskammer tritt. Falls dies der Fall war, wurde dies dokumentiert.

Anschließend wurde die Arbeitskammer kontinuierlich mit klarem NaCl gespült und inspiziert. Es wurde darauf geachtet, ob bei einer kompletten 360°-Drehung des Inlays, alle Klappensegel einsehbar waren.

Der letzte Schritt war der Versuch, mit Hilfe einer Mikrozange (Durchmesser 2 mm) die Klappensegel zu greifen und Teilstücke davon zu entfernen.

Fotodokumentation

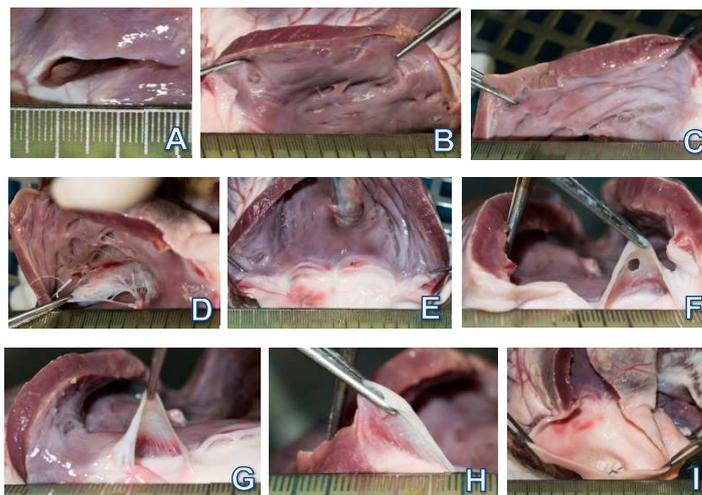


Abb. 2.21: Typische Fotodokumentation nach einem in vitro Versuch. Zugangsschnitt an der distalen Vorderwand des rechten Ventrikels (A). Medialer (B) und lateraler (C) Teil der Vorderwand des rechten Ventrikels. Trikuspidalklappe (Cuspis anterior) (D). Klappenring der Pulmonalklappe (E) mit den drei Taschenklappen (Valvula semilunaris anterior (F), sinistra (G) und dextra (H)). Blick in den Truncus pulmonalis (I).

Nach jedem in vitro Versuch wurde eine ausführliche Fotodokumentation durchgeführt. Zuerst wurde die Tabaksbeutelnaht entfernt. Im Anschluss wurde die Länge des Zugangsschnittes ausgemessen (Abb. 2.21.A). Danach wurde der rechte Ventrikel entlang der Vorderwand mit Hilfe eines Skalpells bis zur Klappenebene eröffnet.

Der mediale (Abb. 2.21.B) und der laterale Teil (Abb. 2.21.C) der Vorderwand wurden auf Läsionen inspiziert und fotodokumentiert. Die hintere Wand und die Trikuspidalklappe, inklusive Sehnenfäden, wurden ebenfalls inspiziert und fotodokumentiert (Abb. 2.21.D).

Der nächste Schritt bestand darin, den Klappenring und die einzelnen Klappensegel zu inspizieren und zu fotodokumentieren (Abb. 2.21.E).

Anschließend wurde der Truncus pulmonalis im ventralen Bereich eröffnet, inspiziert und dokumentiert (Abb. 2.21.F-H).

Falls Läsionen zu erkennen waren, wurden diese extra markiert, ausgemessen und dokumentiert (Abb. 2.21.I).

2.7 In vivo Versuche

Die in vivo Versuche wurden am porcinen Modell durchgeführt aufgrund der anatomischen Ähnlichkeiten zum Menschen hinsichtlich des intrathorakalen kardiovaskulären Apparats. Die Versuche liefen alle nach dem gleichen Schema und entsprechend der geltenden Tierschutzbestimmungen ab. Das Versuchstier wurde von einem Veterinärmediziner des Walter-Brendel-Zentrums (Dr. M. Thormann) vorbereitet und intubiert und analgosediert übernommen. Im Anschluss dessen fand die perkutane Anlage eines zentralen Venenkatheters in der rechten V. jugularis und eines arteriellen Zuganges in der linken A. femoralis statt. Im nächsten Schritt wurde das Tier, unter Freilassung des Operationsgebietes, abgedeckt. Nach Gabe einer Ampulle Pancoronium zur Muskelrelaxation fand die Hautinzision über der gesamten Länge des Sternums statt mit anschließender Präparation bis auf das Periost des Sternums. Danach wurde mit einer oszillierenden Säge eine schrittweise, mediane Sternotomie durchgeführt. Nach Entfernung des Thymus wurde das Perikard eröffnet.

Als nächste operative Maßnahme wurde eine Tabaksbeutelnaht mit 5.0 Prolene an der V. cava inferior vorgelegt und die V. cava inferior vor der perikardialen Umschlagfalte kanüliert. Die Kanüle wurde dann entlüftet und an das Blutreservoir angeschlossen.

Die zur Druckmessung benötigten Katheter wurden im rechten Ventrikel und in der A. pulmonalis platziert. Der letzte Schritt vor Inzision des rechten Ventrikels bestand im Vorlegen der rechtsventrikulären Tabaksbeutelnaht mit 2.0 Prolene

am rechten Ventrikel, die mit Nahtwiderlagern (PTFE- Pledgets, Ethicon™) versehen wurde.

Nach Applikation und Fixierung des Prototyps mittels UNITRAC® (BBraun, Melsungen) wurden im Verlauf der OP in fixen Zeitabständen Blutabnahmen getätigt, die zur Blutgasanalyse verwendet wurden.

Bei Auftreten von Vorhofflimmern das hämodynamisch wirksam war, wurde die topische Applikation von Lidocain durchgeführt. Falls intraoperativ Kammerflimmern aufgetreten ist wurde die sofortige intrathorakale Herzmassage gestartet gefolgt von Defibrillationen mit internen Paddels.

Nach Entfernung des Prototyps wurde die Terminierung des Versuchs nach den geltenden Richtlinien vom Versuchsleiter durchgeführt. In tiefer Analgosedierung wurde die intrakardiale Gabe von 5 Ampullen Kaliumchloridlösung durchgeführt, die über Kammerflimmern zu einem Herzstillstand führte. Dann wurde die Beatmung beendet und der Versuch abgeschlossen.

3 Ergebnisse

3.1 Isolations-Ballon

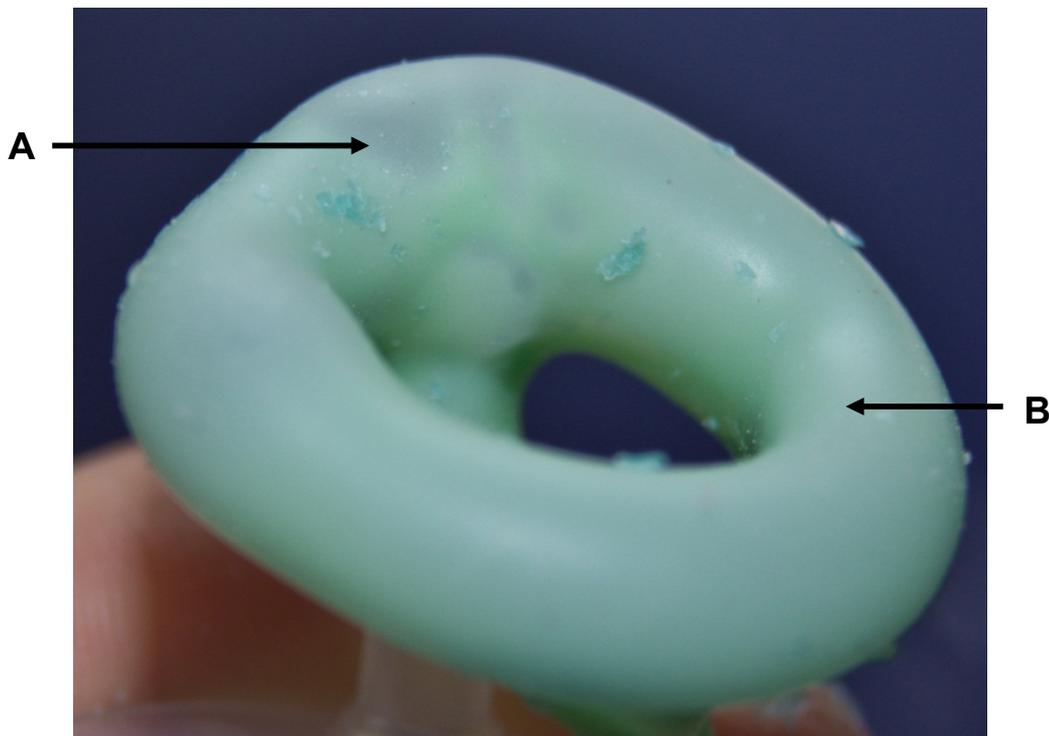


Abb. 3.1: Aufblasbarer Isolations-Ballon der ersten Generation mit ausgedünnter Stelle (A) und normaler Wandstärke (B).

Durch die selbst hergestellten Ballons wurde das schnelle Wechseln eines defekten supra- bzw. subvalvulären Ballons möglich. Außerdem konnte der Durchmesser des Ballons an die Anatomie angepasst werden. Der selbst hergestellte Ballon hatte bei korrekter Positionierung gute Abdichtungseigenschaften.

Bei den selbst hergestellten Ballons zeigte sich jedoch sehr häufig, dass die Wanddicke nicht gleichmäßig war (Abb. 3.1.A/B). An den dünneren Stellen des Ballons traten des Öfteren Rupturen des Materials, sowie Aussackungen nach Inflation auf. Die Fixierung der Zuleitung stellte sich ebenfalls als Schwachpunkt heraus, da an der Dubliermasse die üblichen Befestigungsmaterialien, wie Sekundenkleber (UHU® Sekundenkleber – flüssig / Gel) oder Heißkleber keine ausreichende Stabilität boten. Die Innenseite des Ballons, an der dieser am

Arbeitstrokar mit Sekundenkleber fixiert wurde, verlor durch diese Befestigung die Flexibilität und riss häufig ein.

Der Außendurchmesser des Prototyps nahm nach Fixierung des selbst hergestellten Ballons durchschnittlich um 6 mm zu.

Häufig befanden sich noch Wachs-Reste innerhalb des Ballons, die durch Erhitzen und Herausdrücken nicht entfernt werden konnten.

3.2 Versuche mit den Prototypen

Prototyp I

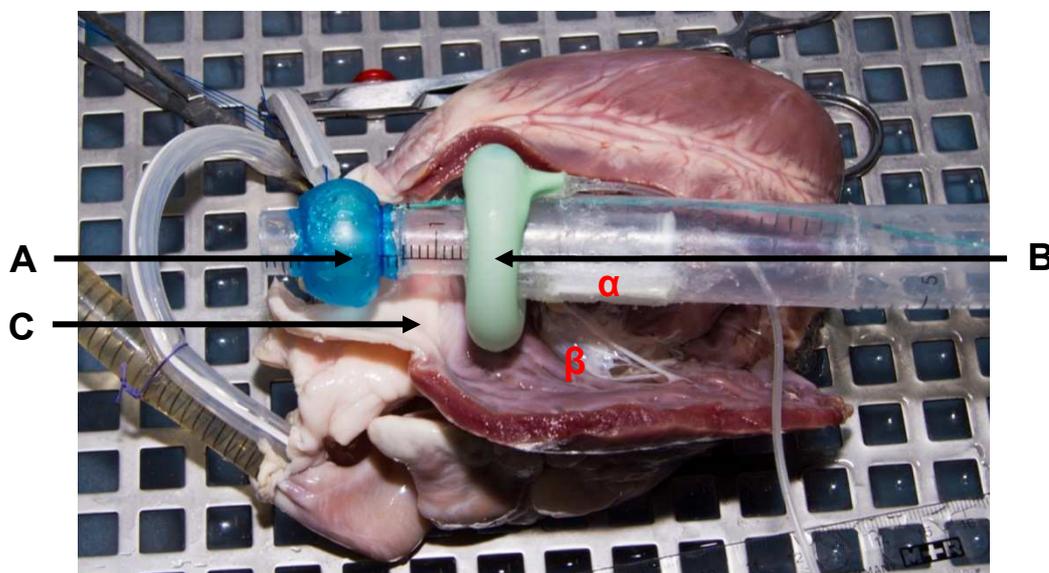


Abb. 3.2: Ein eröffnetes Herz mit Einsicht in den rechten Ventrikel. Der Prototyp mit inflatiertem supra- bzw. subvalvulären Ballon (A,B) mit dazwischenliegender Pulmonalklappe (C). Der Bluteinlass am Trokar (α) ist auf den Einflussbereich vom rechten Atrium ausgerichtet (β).

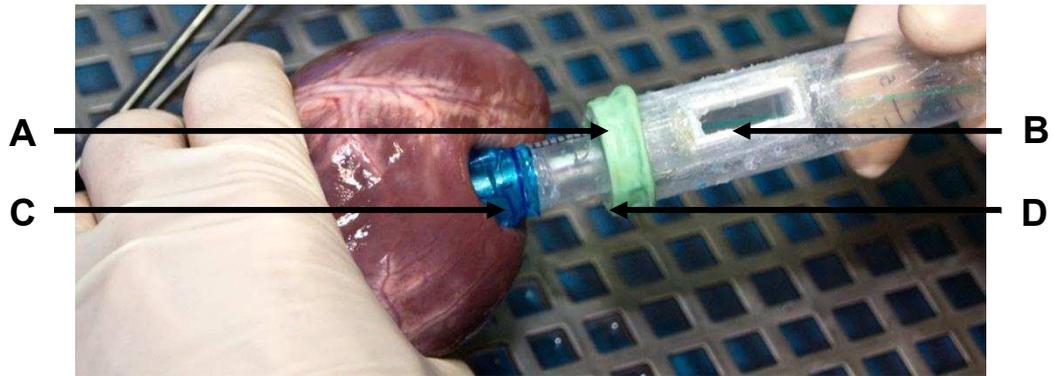


Abb. 3.3: Einführprozedur des Prototyps I mit deflatierten Ballons (A,C). Bluteinlass des Prototyps ist noch nach ventral gerichtet (B) und wird dann in die korrekte Position rotiert. Kalibersprung zwischen Blutflusskanal und Arbeitskanal ist deutlich zu erkennen (D).

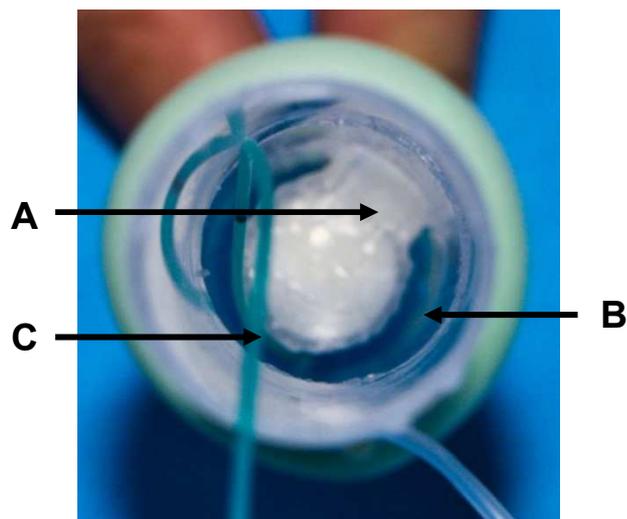


Abb. 3.4: Blick von unten in den Arbeitskanal (B) des Prototyp I mit Sicht auf den Blutflusskanal und Bluteinlass (A). Die Zuleitung zum supra-valvulären Ballon wurde durch den Arbeitskanal geführt (C).

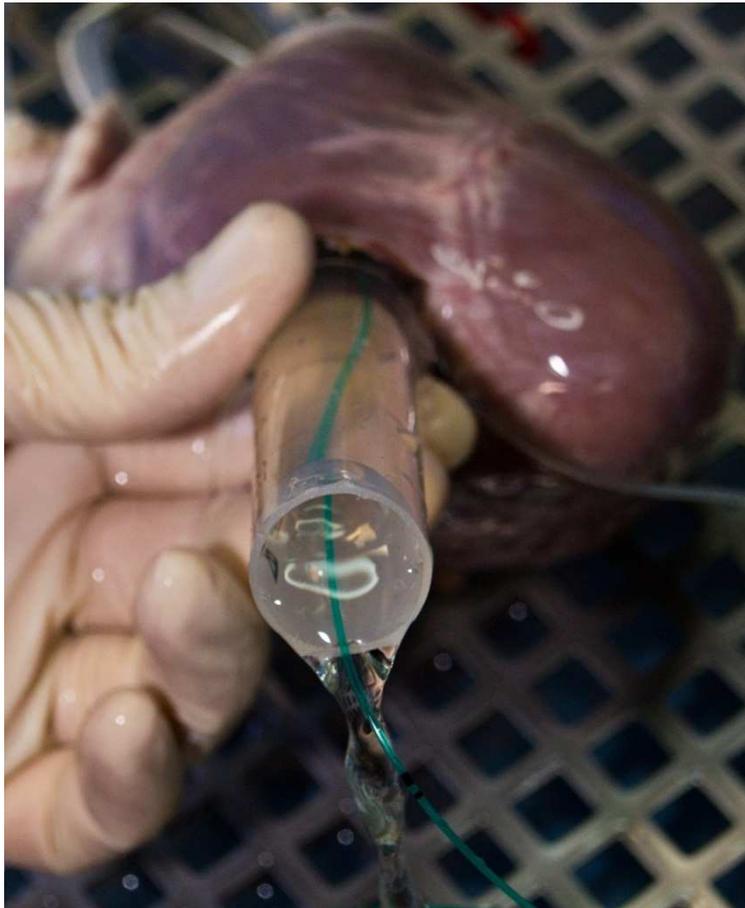


Abb. 3.5: Durch die Verlegung des Ausflusstrakts, bedingt durch das Anliegen der Spitze des Prototyps an ventralen Wand der A. pulmonalis, findet ein retrograder Fluss statt.

Eine korrekte Position des Bluteinlasses ist für die Funktion aller Prototypen essentiell. Der Bluteinlass musste zur Trikuspidalklappe ausgerichtet werden, um ein Anliegen an die Ventrikelwand zu verhindern (Abb. 3.2.α/β). Bei korrekter Positionierung konnte ein suffizienter Blutfluss etabliert werden. Bei nicht korrekter Positionierung entstand sofort ein retrograder Fluss durch den Arbeitstrokard hindurch (Abb. 3.5). Der Kalibersprung von 3,25 mm zwischen Blutflusskanal und Arbeitstrokard (Abb. 3.3.D) erschwerte den Applikationsvorgang. Die freistehende Kante des Arbeitstrokars am Übergang zum Blutflusskanal verursachte bei beiden Versuchen Läsionen im Bereich des Zugangsschnittes. Nach korrekter Applikation bot der Arbeitskanal (Höhe 3,25 mm), der sich radiär um den Blutflusskanal befand, ausreichend Platz für Instrumente mit bis zu 3 mm Durchmesser (Optik, Spülung, Zangen, Laser) (Abb. 3.4.B). Es konnte ein Bereich der Klappe nicht eingesehen werden und mit den

Instrumenten nicht erreicht werden - ähnlich einem toten Winkel beim Spiegel eines Autos (Abb. 3.4.A). Somit gab es bei der Pulmonalklappe einen Teil (Durchmesser ca. 3-4 mm), der nicht reseziert werden konnte.

Prototyp II



Abb. 3.6: Prototyp II mit Inlay (links) das um 360° im Arbeitskanal (rechts) drehbar ist.

Nach einer Versuchsreihe mit Prototyp I wurde der Ansatz mit fixiertem Blutflusskanal verworfen und ein Modell mit rotierbarem Inlay/Arbeitskanal entwickelt (Abb. 3.6). Bei Prototyp II konnte ein um 360° drehbares Inlay entwickelt werden, das bei jeder Stellung des Arbeitskanals eine ausreichende Fläche am Bluteinflussbereich bot, um theoretisch einen suffizienten Blutfluss zwischen Ventrikel und Arterie gewährleisten zu können.

Prototyp III

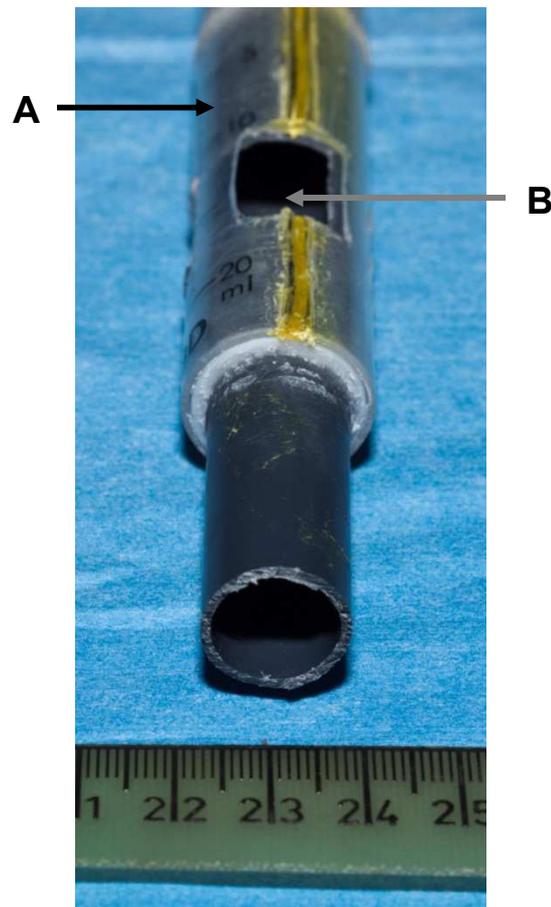


Abb. 3.7: Prototyp III mit einem im Trokar (A) frei rotierbarem Inlay. Der Bluteinfluss des Inlays war passend auf die Öffnungsfläche des Arbeitstrokars ausgerichtet (B).

Der Prototyp III stellte die Umsetzung von Prototyp II dar. Die Verbindungsstreben und Öffnungsflächen des Bluteinlasses bei Arbeitstrokars und Inlay waren so gewählt, dass bei jeder Stellung des Inlays die effektive Öffnungsfläche des Bluteinflusses mindestens der Fläche des Blutflusskanals entsprach (Abb. 3.7.B). Es wurde angenommen, dass durch die Anlage von zwei sich gegenüberliegende Bluteinflussbereichen, unabhängig der Stellung des Arbeitstrokars, ein suffizienter Blutfluss etabliert werden könnten.

Zur Erhöhung der Anpassungsfähigkeit des Trokars an das Inlay wurde dieser der Länge nach gespaltet. Die Verbindung der Längsspaltung mit Kontaktkleber (UHU® Kontakt Kraftkleber – Gel) behielt ihre Stabilität bei Rotationskräften und bei leichten, von lateral wirkenden Kräften.

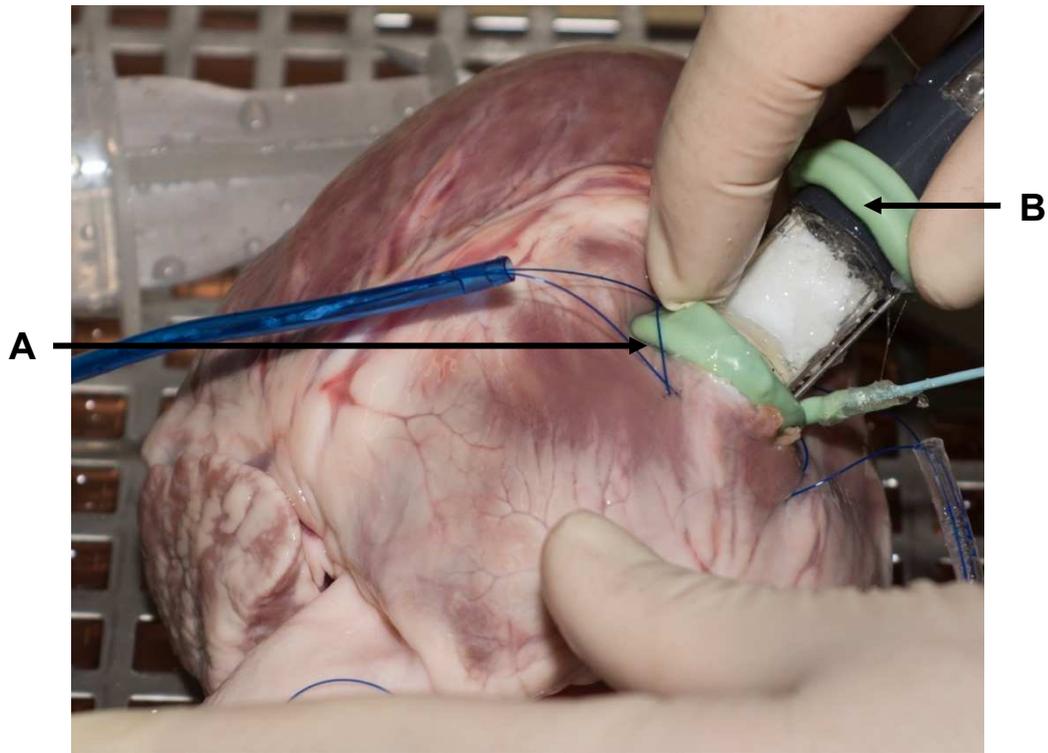
Prototyp IV

Abb. 3.8: Applikation von Prototyp IV. Es ist ein Kalibersprung zwischen Trokar und Ballon zu erkennen (A). Die Auftreibung am subvalvulären Ballon wird durch Wachsreste im Lumen verursacht (B).

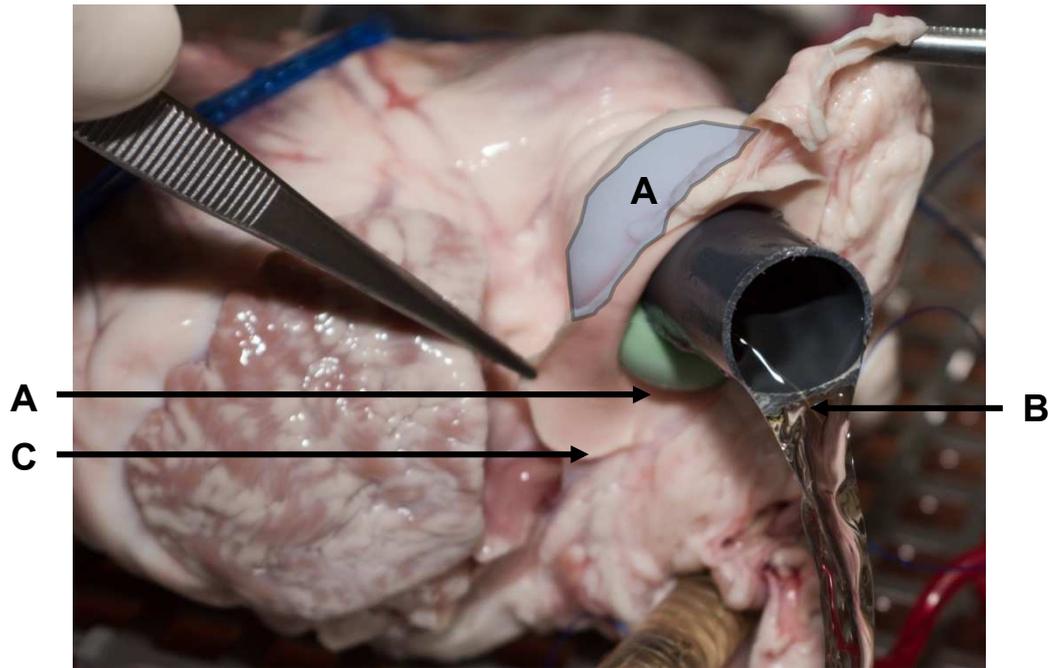


Abb. 3.9: Applizierter Prototyp mit inflatiertem sub- und supra-annulären (A + blaue Fläche) Ballon. Der Fluss aus der Spitze des Prototyps (dem Ausflusstrakt) zeigt, dass ein ventrikulär-pulmonalarterieller Bypass etabliert ist (B). Zur besseren Darstellung wurde die Pulmonalarterie (C) eröffnet.



Abb. 3.10: Prototyp IV mit eingeführtem Inlay. Die dünnen Verbindungsstreben zwischen supra- und subannulärem Teil (A) ermöglichen eine freie Sicht und gute Erreichbarkeit der Klappen von den Arbeitskanälen aus (B).

Der Prototyp IV stellte die voll funktionsfähige Weiterentwicklung von Prototyp III dar. Nach Applikation konnte ein vollständiger ventrikulär – pulmonal-arterieller Bypass etabliert werden. Es war bei Rotation des Inlays keine intraventrikuläre Druckerhöhung messbar (Abb. 3.9.B). Durch die dünnen Verbindungsstreben zwischen dem supra- und subannulären Teil der Arbeitskammer war die Sicht auf die Klappen bzw. die Erreichbarkeit durch Greif- und Resektionsinstrumente, nicht behindert (Abb. 3.10).

Die Applikation des Prototyps stellte sich durch den Außendurchmesser von 20 mm und dem Kalibersprung zwischen Trokar und Ballon (4-6 mm) als schwierig dar (Abb. 3.8.A/B). Um die Applikation zu ermöglichen, musste ein 30 mm langer Zugangsschnitt gewählt werden. Die Verbindungsstelle zwischen Zuleitung und Ballon war scharfkantig und verursachte in drei von vier Versuchen Läsionen am Endokard und Myokard beim Applikationsvorgang.

Prototyp V

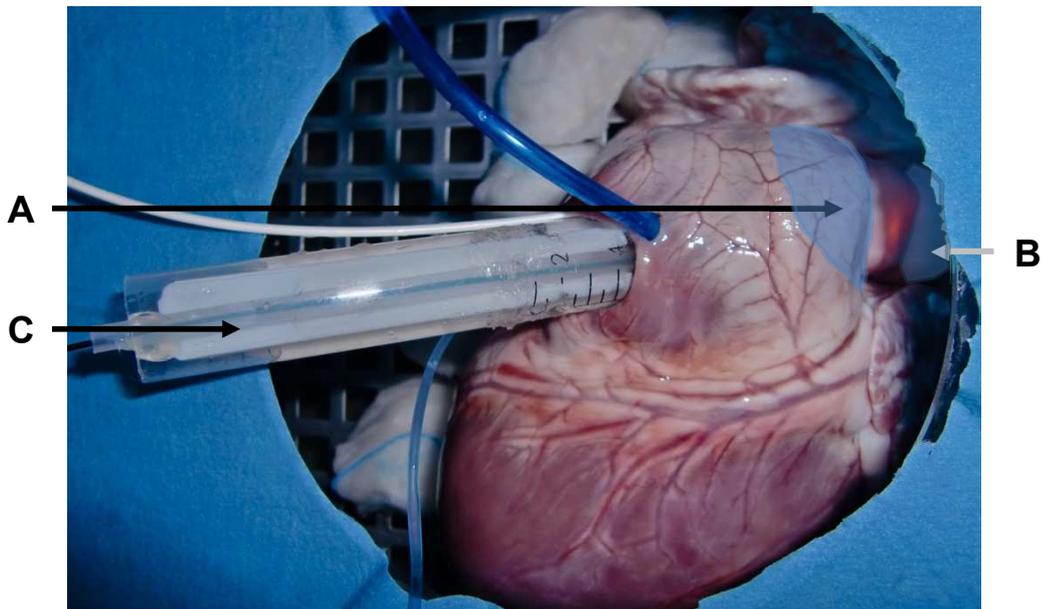


Abb. 3.11: Applizierter Prototyp V mit inflatiertem supra (A)- und subvalvulären (B) Ballon (Erhebungen, die sich abzeichnen → Blaue Flächen). Zur Visualisierung wurde ein Endoskop eingeführt (C).



Abb. 3.12: Der Ballon wurde mit einem Schrumpfschlauch unterbettet (A). Der supra- und subvalvuläre Teil wurde mit zwei Metallstreben verbunden (B). Der vordere und hintere Teil der Zuleitung wurde an der Verbindungsstelle (C) mit Heißkleber fixiert.

Der Prototyp V stellt die Weiterentwicklung des Prototyps IV dar. Durch die Reduzierung des Außendurchmessers um 3 mm und durch die Verwendung von Ballons, die Trachealtuben entnommen wurden, konnte der Gesamt-Außendurchmesser durchschnittlich um 7 mm zum Vorgängerprototyp reduziert werden. Durch diese Reduktion wurde der Applikationsvorgang vereinfacht. Das Verwenden eines Schrumpfschlauchs als Unterlage für die Ballons vergrößerte jedoch den Außendurchmesser des Arbeitstrokars um durchschnittlich 3 mm (Abb. 3.12.A). Durch den Schrumpfschlauch wurde der Wechsel eines defekten Ballons erleichtert, da die Reste des Sekundenklebers nicht am Arbeitstrokars haften blieben, sondern mitsamt des Schrumpfschlauchs entfernt werden konnten. Durch die Untertunnelung des Schrumpfschlauchs mit dem PU-Schlauch eines Venenverweilkatheters, wurde die Abdichtung zwischen Ballon und Arbeitstrokars verbessert, da der flexible Schrumpfschlauch sich dem vorderen Teil der Zuleitung anpassen konnte. Dadurch musste, im Gegensatz zu den vorherigen Prototypen, weniger Klebematerial verwendet werden um die Zuleitung am Ballon abzudichten. Es entstand aber eine neue Übergangsstelle zwischen dem distalen Teil der Zuleitung zum supra- und subvalvulären Ballon (dem PU-Schlauch eines Venenverweilkatheters) und dem proximalen Teil der Zuleitung, der einem Trachealtubus entnommen wurde (Abb. 3.12.C). Durch die Anlage eines Arbeitskanals war nach Applikation des Prototyps die Inspektion der Klappen möglich.

Rapid Prototyping Modell der ersten Generation (Prototyp VI)

Abb. 3.13: 3D-CAD Modell der ersten Generation (A) und die Umsetzung in Epoxidharz (B).

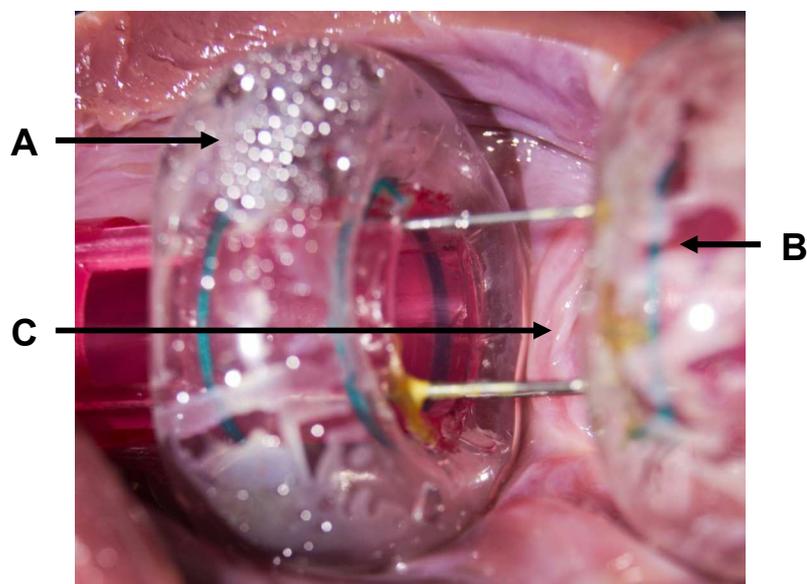


Abb. 3.14: Applizierter Prototyp VI im eröffneten Herzen ohne Inlay. Der sub- (A) und supra-valvuläre (B) Ballon grenzen einen isolierten Bereich ab in dem die Pulmonalklappe (C) frei und damit zugänglich ist.

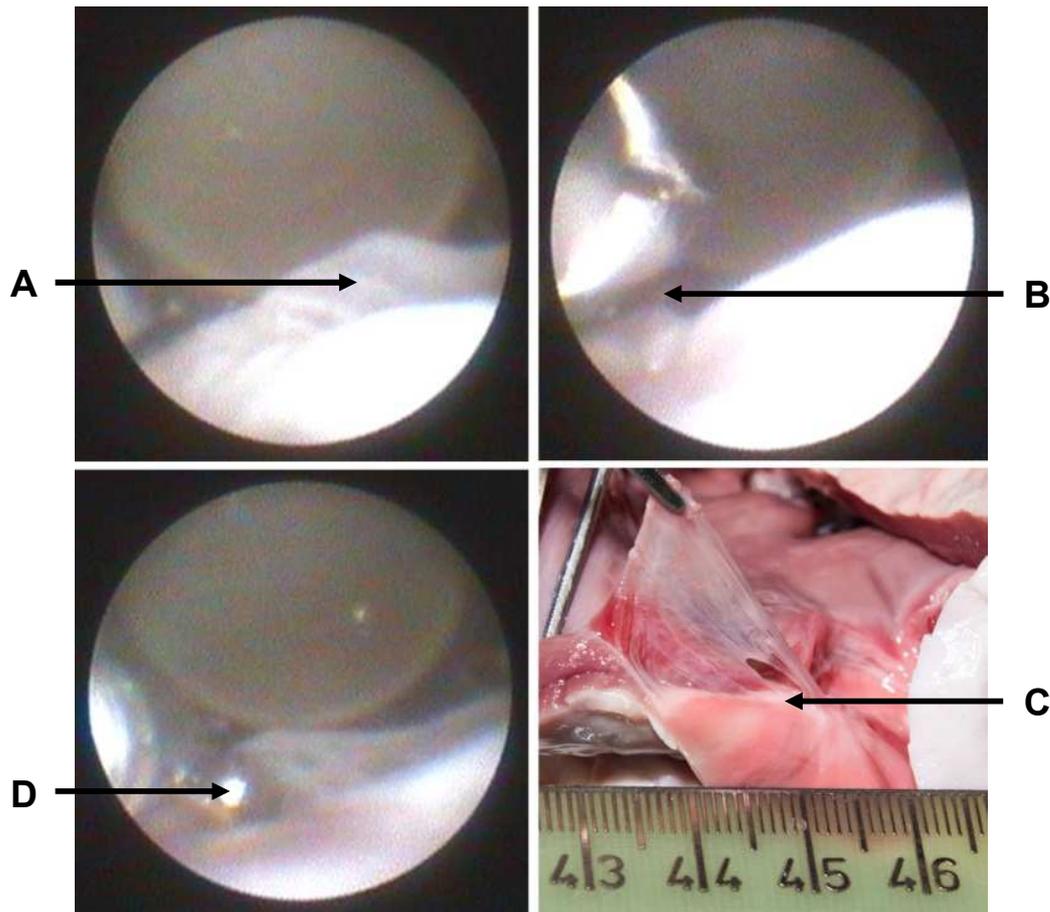


Abb. 3.15: Endoskopiebilder mit freier Sicht auf eine Tasche der Pulmonalklappe (A) nach Isolation. Mikrozange (B), die durch einen Arbeitskanal eingeführt wurde. Ein Teil der Pulmonalklappe konnte durch Zug mit der Zange entfernt werden (C), nachdem sie durch Schließen der Zange fixiert wurde (D).

Der Prototyp VI war der erste Prototyp, der maschinell durch das Rapid Prototyping Verfahren erstellt wurde. Durch die sehr genaue Umsetzung der 3D-Modelle (Abb. 3.13.A) konnte der Gesamtaußendurchmesser auf 17 mm reduziert werden. Hierdurch wurde der Applikationsvorgang vereinfacht und der Zugangsschnitt zum Ventrikel konnte im Vergleich zu Prototyp V um ca. 4 mm reduziert werden und hatte durchschnittlich eine Länge von 20 mm. Durch einen Abstand von 0,1 mm zwischen Inlay und Trokar konnte eine Abdichtung der Arbeitskammer bei rotierbarem Inlay ermöglicht werden. Nach Applikation und korrekter Positionierung des supra- und subvalvulären Ballons (Abb. 3.14.A/B), ergab sich nach Spülung freie Sicht auf die Pulmonalklappe (Abb. 3.15.A). Diese konnte mit einer Mikrozange (Abb. 3.15.B/E) gegriffen und dadurch auch teilweise entfernt werden (Abb. 3.15.D). Wenn die Klappe durch eine

Metallstrebe an die Wand des Anulus gedrückt wurde (Abb. 3.15.C), musste das Inlay soweit gedreht werden, bis man mit der Mikrozange einen freien Teil der Klappen greifen konnte. Zu Beginn wurde der supra- und subvalvuläre Teil mit zwei Metallstreben verbunden. Es zeigte sich, dass sich beide Teile relativ instabil zueinander verhielten. Im Verlauf der Versuche und bei der Neuproduktion des Prototyps VI wurden dann vier Metallstreben verwendet. Es traten auch Probleme bei den Metallstreben hinsichtlich der Befestigung auf. Die Befestigungsmaterialien die verwendet wurden, lösten sich häufiger von den Metallstreben. Die Metallstrebe konnte dann vor- und zurückrutschen. Somit entstand wiederum eine Instabilität zwischen supra- und subvalvulären Teil. Wenn sich die Zuleitungsstrebe zum supravulvulären Ballon gelöst hat, entstand dadurch auch eine Undichtigkeit des Ballons.

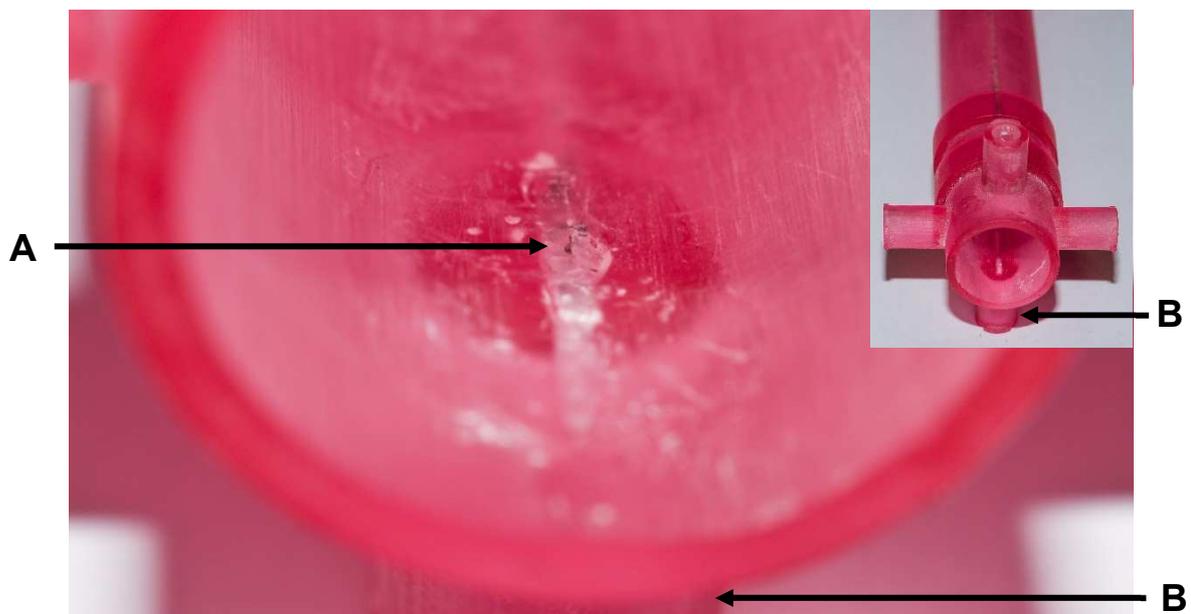


Abb. 3.16: Durchbruch (A) der Zuleitung die vom Luer-Lock Anschluss (B) kommt. Rechts oben: Ursprüngliches Bild der Ausschnittsvergrößerung

Produktionstechnisch bedingt ergaben sich Diskrepanzen zwischen dem Inlay und dem Arbeitstroker. Das Inlay konnte aufgrund von Durchmesserschwankungen initial nicht in den Arbeitstroker eingeführt bzw. rotiert werden. Deshalb musste das Inlay mit einem Schleifpapier (Körnung 3000) nachbearbeitet werden. Außerdem gab es eine undichte Stelle an einer Zuleitung (Abb. 3.16.B). Die undichte Stelle entstand durch einen Durchbruch einer zu dünnen Wand der Zuleitung in den Innenraum (Abb. 3.16.A).

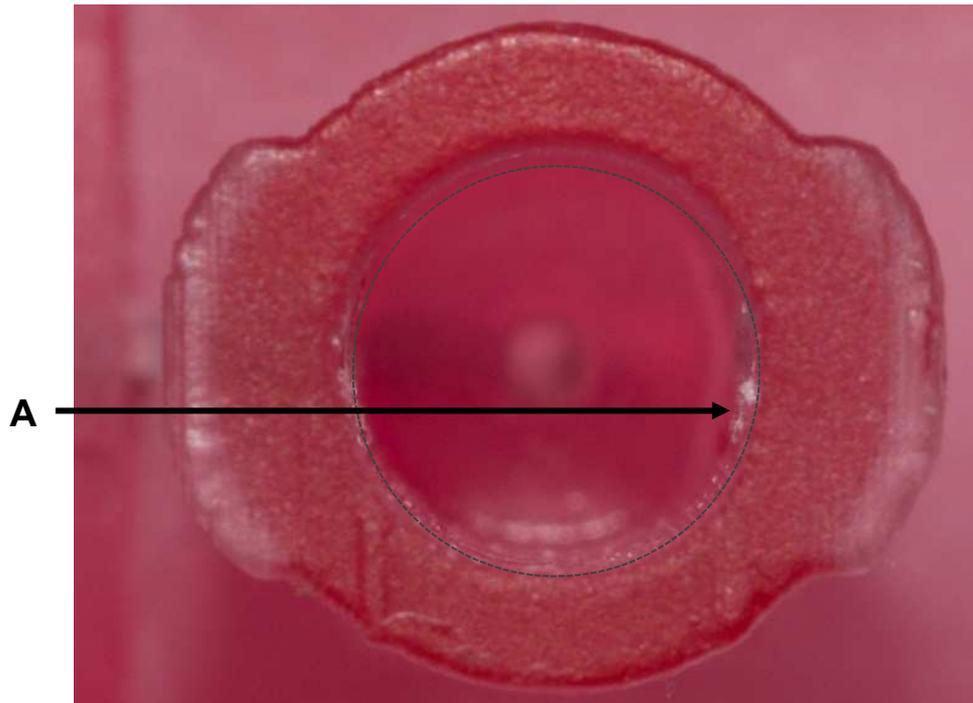


Abb. 3.17: Luer-Lock Anschluss mit Erhöhungen im zentralen Kanal (A).

Bei der Umsetzung der Luer-Lock Anschlüsse ergaben sich durch den Schichtweisen Aufbau des Prototyps Erhöhungen im zentralen Kanal (Abb. 3.17.A). Durch diese Erhöhungen war der Luer-Lock Anschluss nicht mehr gleichmäßig zirkulär. Somit konnte keine Abdichtung durch Festschrauben zwischen Dreiwegehahn und Anschluss hergestellt werden. Der Dreiwegehahn musste zusätzlich mit einer Kombination aus Heißkleber und Kontaktkleber abgedichtet werden.



Abb. 3.18: Loch im subvalvulären Ballon nach Einklemmung zwischen Inlay und Arbeitstroker mit austretendem Wasser (A).

Beim Wechsel von Einführinlay und normalen Inlay wurde beobachtet, dass der Ballon zwischen Arbeitstroker und Inlay eingeklemmt wurde. Dadurch konnte das Inlay nicht mehr vorgeschoben werden und es wurden Beschädigungen im Ballon verursacht, die eine Inflation unmöglich machten (Abb. 3.18).

Rapid Prototyping Modell der zweiten Generation (Prototyp VII)

Abb. 3.19: 3D-CAD Modell der zweiten Generation (A) und die Umsetzung in Epoxidharz (B).



Abb. 3.20: Arbeitstrokar mit integrierter Spitze (A). Zwischen Inlay und Arbeitstrokar sitzende Hartgummidichtungsringe (B,C).

Die Umsetzung der Rapid-Prototyping-Modelle der zweiten Generation war genauer als die der ersten Generation. Die Applikation des Prototyps wurde durch die neue Spitze vereinfacht. Es wurden seltener Läsionen verursacht 11/30 vs. 5/30 an Septum, Anulus und Papillarmuskeln und eine Zeitersparnis war zu beobachten 5:39 min vs. 3:45 min im Median, da man das Einführinlay und das normale Inlay nicht mehr wechseln musste. Es zeigte sich während der in vitro Versuche, dass Farbpartikel des gefärbten Wassers zwischen Arbeitstroker und Inlay durchtreten konnten. Durch den vergrößerten Abstand von 0,3 mm zwischen Arbeitstroker und Inlay konnte keine komplette Abdichtung der Arbeitskammer etabliert werden. Nach Einsetzen der zwei Dichtungsringe und der Umwicklung des Inlays mit einem Klebeband (TesaFilm® kristall-klar; 15 mm), wurde der Abstand soweit verringert, dass eine komplette Abdichtung der Kammer gewährleistet werden konnte. Die Verwendung von flexiblem Sekundenkleber zur Fixierung der Metallstreben zeigte im Gegensatz zu normalem Sekundenkleber eine geringere Anfälligkeit für Brüche bei Hebelkräften, die durch die Rotation des Inlays verursacht wurden. Während der in vitro Versuchsreihe löste sich einmalig eine Metallstrebe.

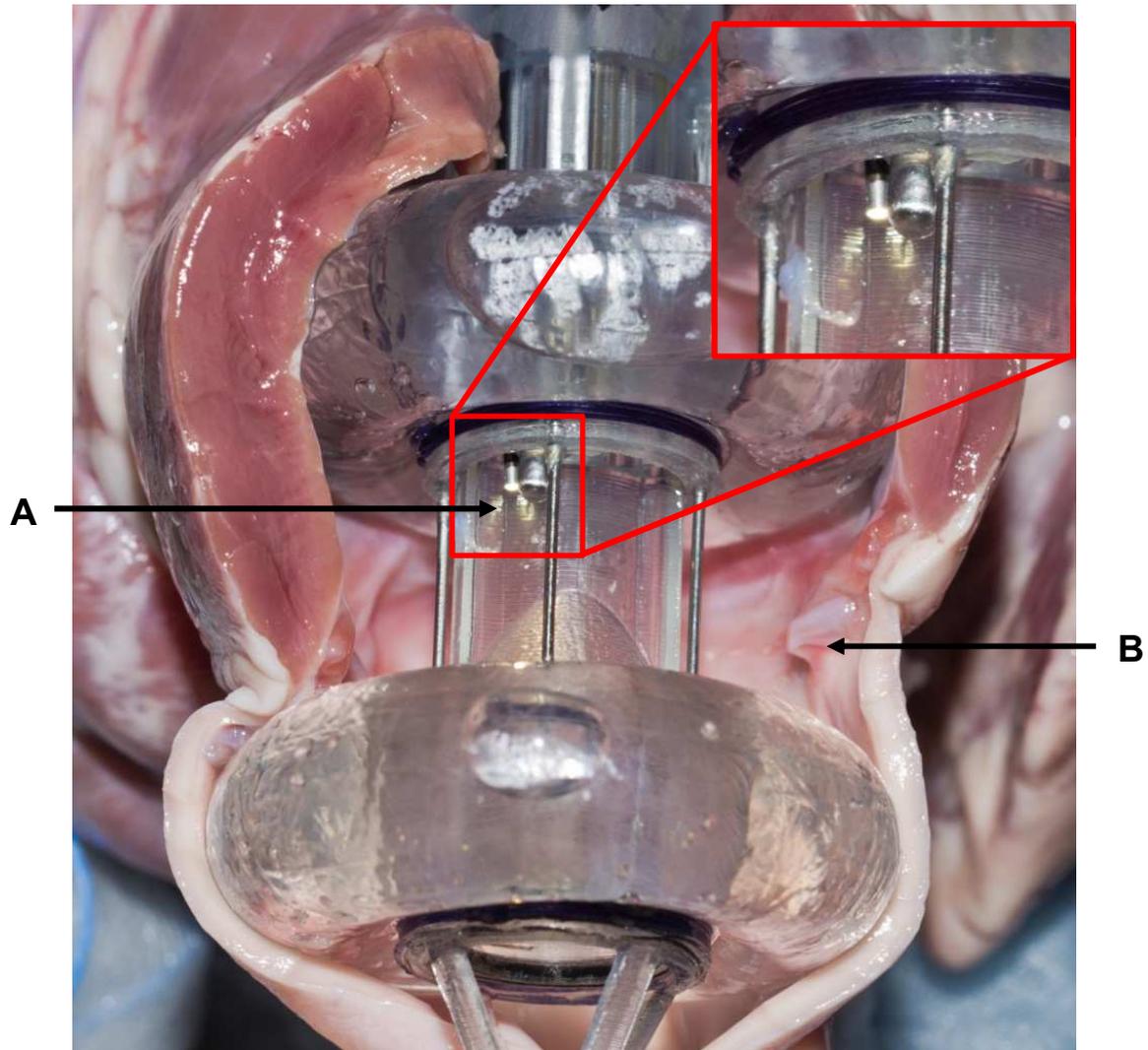


Abb. 3.21: Applizierter Prototyp bei eröffnetem Herzen mit Endoskop und Mikrozange in Arbeitsposition (A). Freie Tasche der Pulmonalklappe zwischen supra- und subvalvulären Ballon (B).

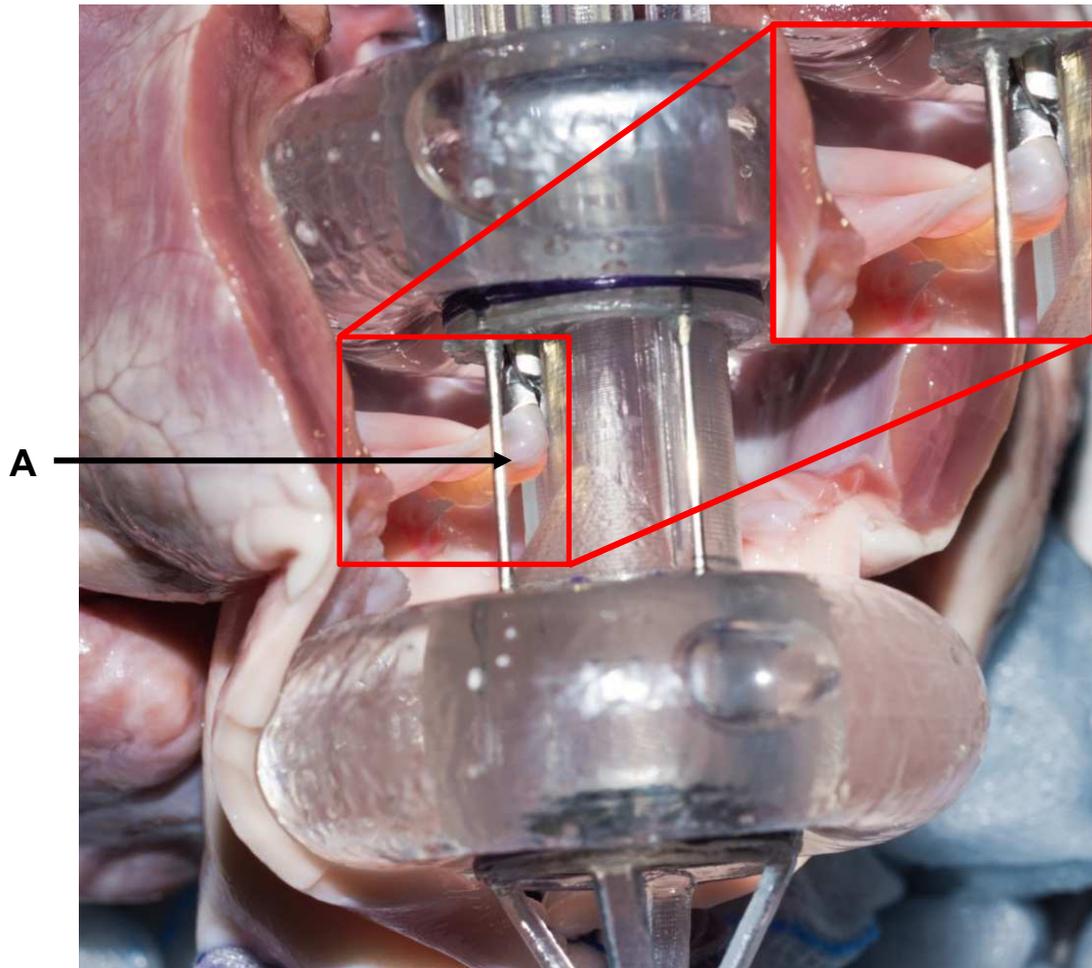


Abb. 3.22: Applizierter Prototyp bei eröffnetem Herzen, bei dem eine Tasche der Pulmonalklappe mit der Mikrozange gegriffen wurde (A).

Die Ballons, die dem Trokar der Firma Applied Medical™ (Kii® BLUNT TIP SYSTEM) entnommen wurden, zeigten sehr gute Isolationseigenschaften. Das in der Höhe flache, jedoch im Durchmesser breite Profil der Ballons, ermöglichte eine sehr gute Sicht des Endoskops (Abb. 3.21.A) auf die Klappen (Abb. 3.21.B). Außerdem wurden die Klappen nicht immer durch die Metallstreben des Prototyps an die Wand des Anulus gedrückt. Daher war es möglich die Klappentaschen mit der Mikrozange zu greifen (Abb. 3.22.A). Wenn eine Klappe an der Seitenwand anlag, konnte diese häufig mit stärkerem Anspülen durch den Spülkanal gelöst werden und im Anschluss mit der Zange gegriffen werden. Defekte Ballons mussten nicht mehr gewechselt werden, sondern konnten mit flexiblem Sekundenkleber repariert werden.

Das Rapid Prototyping Modell der zweiten Generation hatte eine Schwachstelle an den Streben, die den Bluteinlass bildeten. Diese wurden dünner konzipiert und waren anfälliger für Brüche. Bei der Luftleitungsstrebe ereignete sich einmalig ein Bruch im in vitro Versuch. Dadurch entstand nach Reparatur eine Schwachstelle, die bei in vivo Versuch III erneut brach. Somit wurde der supra-valvuläre Teil komplett undicht und der Versuch konnte nicht mit Prototyp VII fortgesetzt werden.

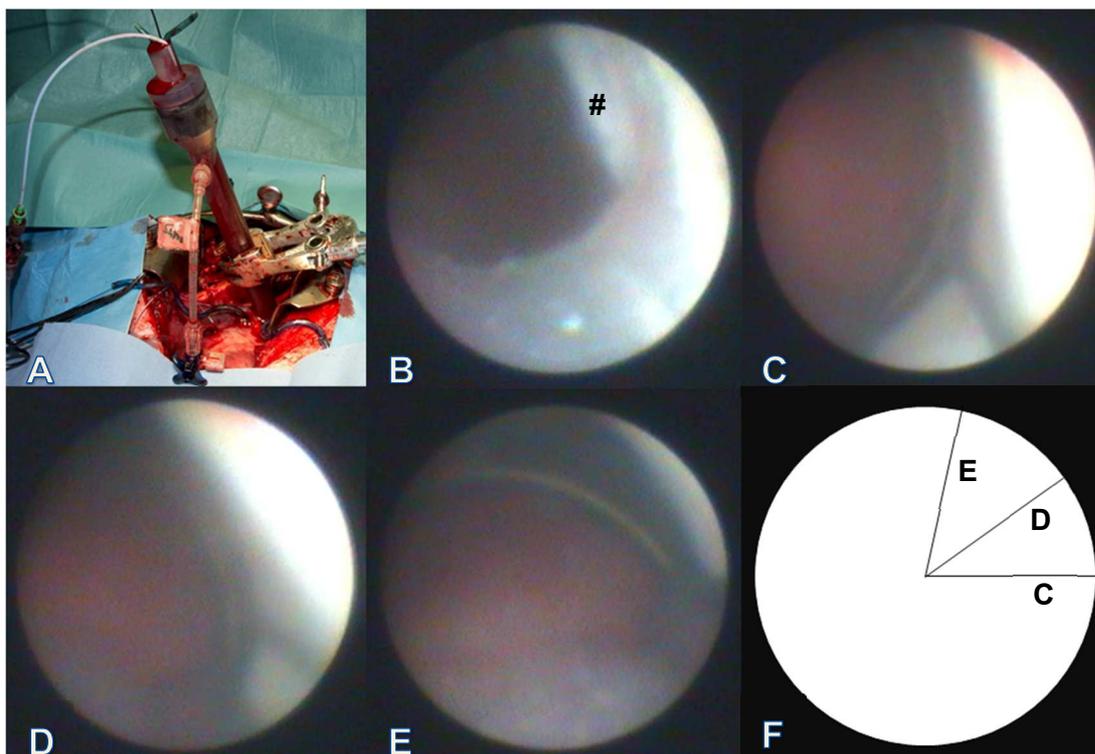


Abb. 3.23: Applizierter Prototyp VII in vivo (A). Pulmonalklappe (#) die partiell vor dem Endoskopkanal liegt. Verschiedene Blickwinkel in der Arbeitskammer (C-D). Übersicht der Rotationsstellung des Inlays (F).

In vivo konnte mit Prototyp VII eine vollständige Isolation der Pulmonalklappe erreicht werden, mit freier Sicht auf die Klappensegel (Abb. 3.23.B-E). Die Isolation blieb auch bei Rotation des Inlays erhalten (Abb. 3.23.F).

3.3 Kunstklappe

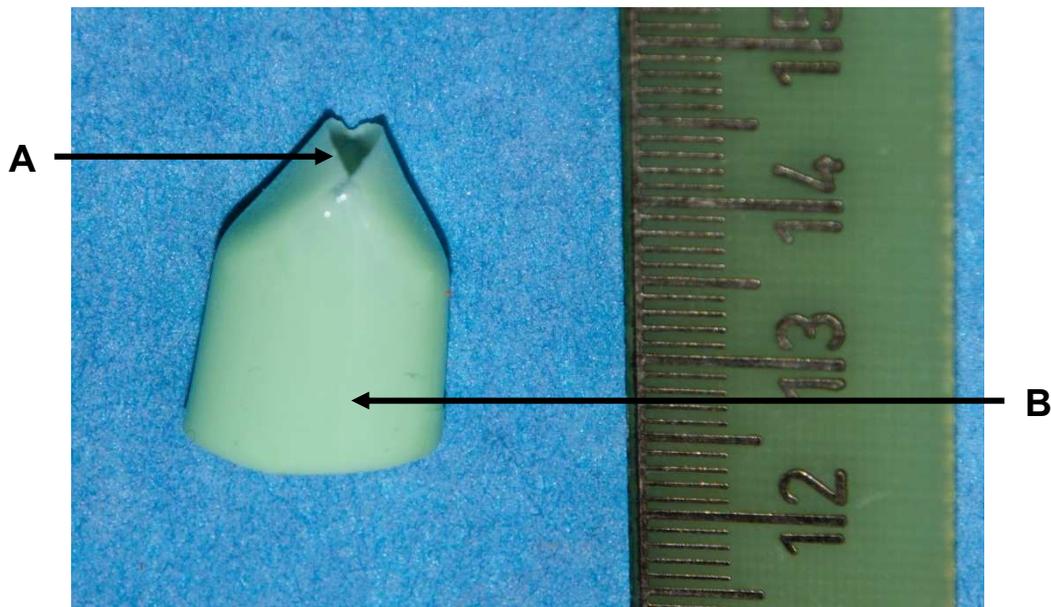


Abb. 3.24: Kunstklappe mit leicht geöffnetem Ausflussbereich (A). Klebefläche, an der die Klappe am Inlay fixiert wurde (B).

Die künstliche Klappe wurde aus Dubliermasse gefertigt und war dadurch sehr flexibel. Die Klappe öffnete sich bereits bei geringstem Fluss und schloss sich bei retrogradem Fluss. Ein Problem, das bereits von den selbsthergestellten Ballons bekannt war, trat auch bei dieser Klappe auf. Die üblichen Fixierungs-Materialien hielten sehr schlecht an der Dubliermasse. Die Fixierung im Blutflusskanal des Inlays wurde mit einer Kombination aus flüssig- und Gel-Sekundenkleber durchgeführt. Stellen, an denen der Kleber nicht hielt, wurden in einem zweiten Durchgang fixiert, indem der Sekundenkleber mit einem Venenverweilkatheter eingebracht wurde. Durch diese Technik konnten sehr gute Fixierungsergebnisse erzielt werden. In keinem der in vitro und in vivo Versuche wurde ein Ablösen der Klappe beobachtet. Bei in vivo Versuch II bildete sich an der Außenseite der Klappe ein Koagel, der dann den Öffnungsvorgang der Klappe behinderte.

3.4 Selbstinflatierende Ballons



Abb. 3.25: Prototyp VI der mit selbstinflatierenden Ballons ausgestattet ist. Die Zuleitung ist geöffnet.

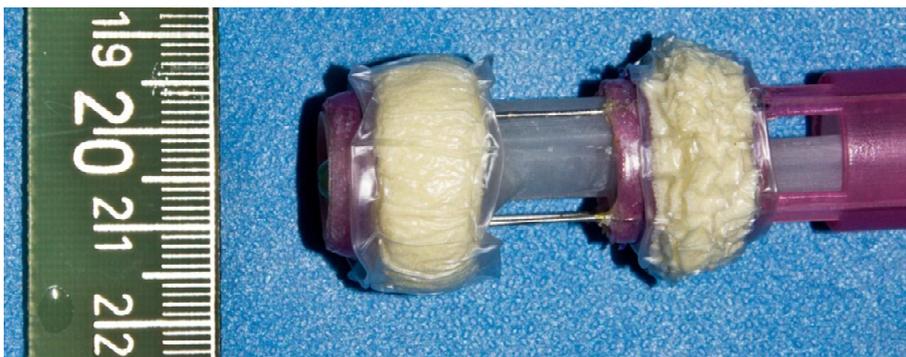


Abb. 3.26: Prototyp VI mit selbstinflatierenden Ballons. Die Zuleitung ist geschlossen und in den Ballons herrscht ein Vakuum.

Für die selbstinflatierenden Ballons wurde ein Schaumstoff verwendet, der ein hohes Raumgewicht hatte. Im deflatierten Zustand vergrößerte sich hierdurch der Gesamtdurchmesser des Prototyps um 7 mm. Der Schaumstoffring der ursprünglich zugeschnitten wurde, hatte einen Durchmesser von 40 mm. Aufgrund der Form der verwendeten Ballons und deren Durchmesser, hatten die selbstinflatierenden Ballons nach Montage einen Außendurchmesser von 35 mm.

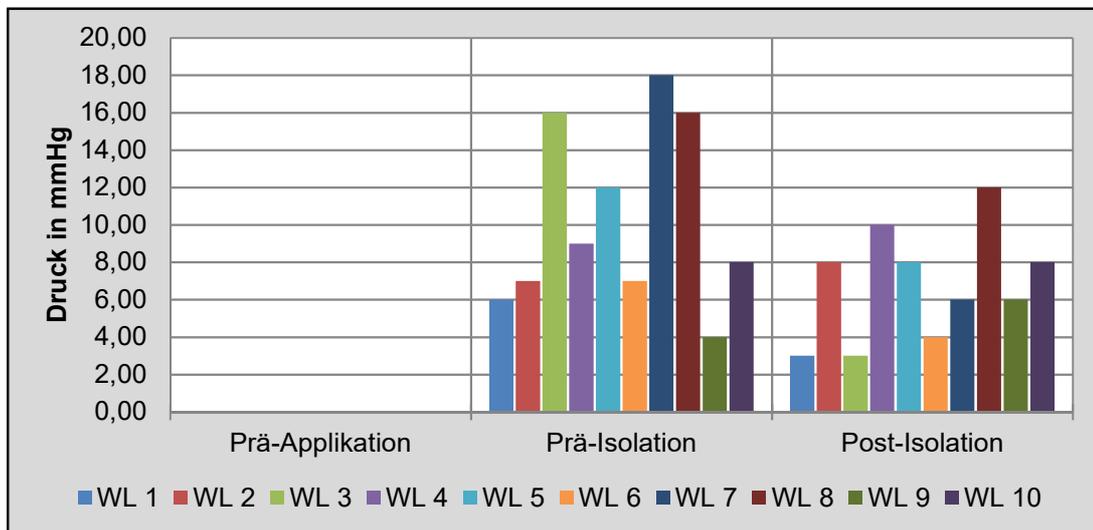
Die Ballons blieben inflatiert, auch wenn der Außenballon eine Beschädigung aufwies und passten sich Unebenheiten in ihrer Umgebung sehr gut an. Im

Gegensatz dazu verformten die normalen Ballons durch Expansion ihre Umgebung.

In den in vitro Versuchen konnte in vier von vier Versuchen keine Abdichtung der Arbeitskammer erreicht werden. Bei 3,50 L/min herrschte bereits ein Fluss in der Kammer. Erst bei Nachinflation mit NaCl-Lösung konnte eine komplette Abdichtung erreicht werden.

3.5 In vitro Versuche

Erste Generation: Druckverläufe im rechten Ventrikel

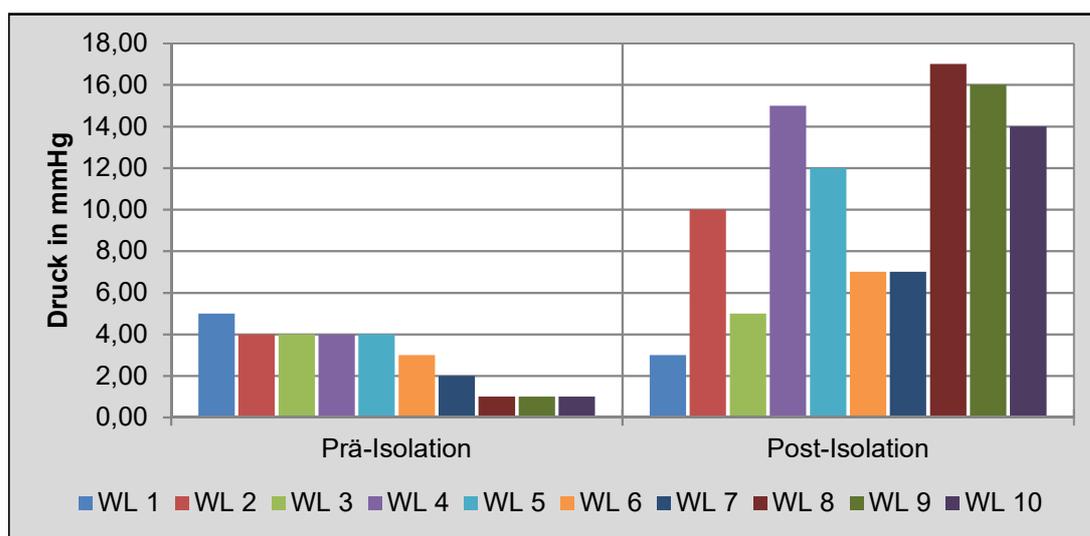


Diagr. 3.1: Druckmessung rechter Ventrikel bei 3,00 L/min. (WL = Wet-Lab)

Um eine einheitliche Baseline für die Druckmessung zu erhalten, wurden bei einem Fluss von 3,00 L/min prä-Applikation ein Nullabgleich der Messpunkte durchgeführt. Es entstand nach der Applikation ein Druck von 8,50 mmHg im rechten Ventrikel (Median, Range 4,00 – 18,00 mmHg). Der Druck bei Klappenisolation war 7,00 mmHg (Median, Range 3,00 - 12,00 mmHg). Die Gesamtapplikationszeit war bei der ersten Generation 05:39 min (Median, Range 3:52 – 14:46 min). In vier von zehn Versuchen war es möglich, ein Segel der Pulmonalklappe mit der Mikrozange zu greifen.

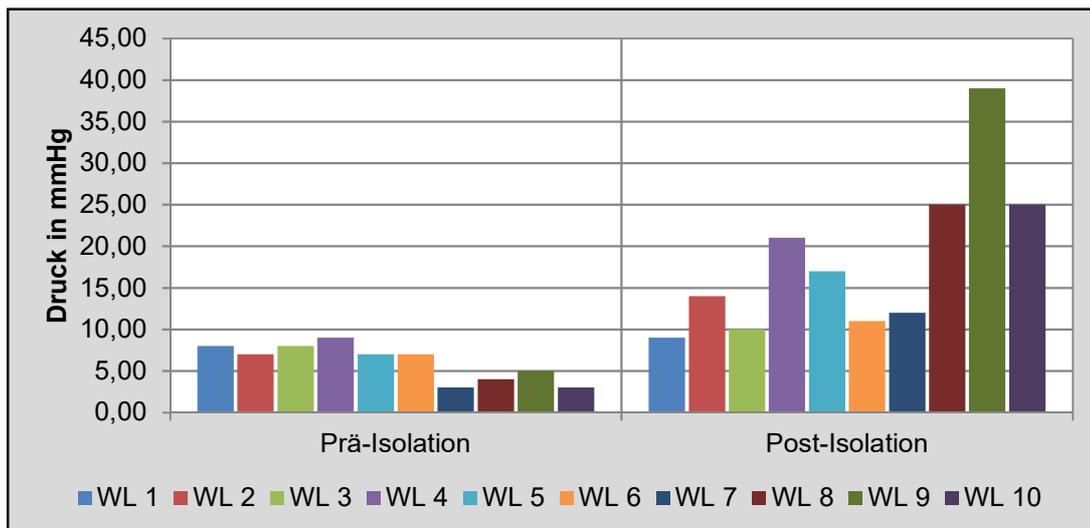
HLM-Fluss (l/min)	vollständige Abdichtung	Subvalvuläre Leckage	Supra- valvuläre Leckage	Nicht möglich
3	6	1	3	0
3,5	6	1	3	0
4	5	1	4	0

Tab. 3.1: Dichtungsergebnisse der ersten Generation.



Diagr. 3.2: Druckmessung rechter Ventrikel bei 3,50 L/min. (WL = Wet-Lab)

Bei einem Fluss von 3,50 L/min ergaben sich nur zwei Druckwerte (prä-Isolation und bei Klappenisolation), da die Flussteigerung von 3,00 L/min auf 3,50 L/min bei bereits platziertem Prototyp durchgeführt wurde und dadurch die Drücke während der Applikation entfielen. Hier herrschte prä-Isolation ein Druck von 3,50 mmHg (Median, Range 1,00 – 5,00 mmHg). Bei Klappenisolation steigerte sich der Druck auf 11,00 mmHg (Median, Range 3,00 – 17,00 mmHg).



Diagr. 3.3: Druckmessung rechter Ventrikel bei 4,00 L/min. (WL = Wet-Lab)

Wie auch bei dem Fluss von 3,50 L/min ergaben sich bei 4,00 L/min nur Prä- und Post-Isolations Werte aufgrund des bereits applizierten Prototyps. Vor der Applikation lag der Druck im rechten Ventrikel bei 7,00 mmHg (Median, Range 3,00 - 9,00 mmHg). Während der Isolation stieg der Druck auf 15,50 mmHg (Median, Range 9,00 - 39,00 mmHg).

mmHg bei	Prä-Applikation	Prä-Isolation	Post-Isolation
3,00 L/min			
Median	0,00	8,50	7,00
Range	0,00	4,00 - 18,00	3,00 - 12,00
mmHg bei		Prä-Isolation	Post-Isolation
3,50 L/min			
Median		3,50	11,00
Range		1,00 - 5,00	3,00 - 17,00
mmHg bei		Prä-Isolation	Post-Isolation
4,00 L/min			
Median		7,00	15,50
Range		3,00 - 9,00	9,00 - 39,00

Tab. 3.2: Erste Generation: Druckwerte im Ventrikel.

Erste Generation: Druckverläufe in der A. pulmonalis

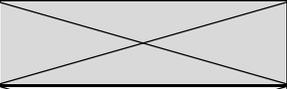
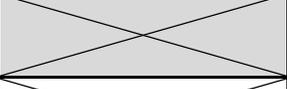
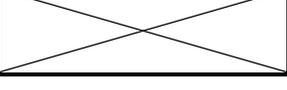
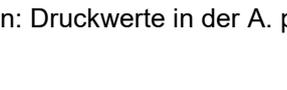
Die Druckmessungen in der A. pulmonalis bzw. der Gefäßprothese, die zur Verlängerung des Stumpfes der A. pulmonalis verwendet wurde, fanden an

einem offenen System statt, da die Flüssigkeit aus der A. pulmonalis frei in das Sammelbecken des Wet-Lab fließen konnte.

Bei 3,00 L/min herrschte nach der Applikation ein Druck von 1,00 mmHg (Median, Range 1,00 – 2,00 mmHg). Bei Klappenisolation hatte der Druck einen Wert von 0,50 mmHg (Median, Range 0,00 – 1,00 mmHg).

Die Druckwerte bei 3,50 L/min lagen vor und nach der Isolation bei 0,50 mmHg (Median, Range 1,00 – 2,00 mmHg).

Die Drücke bei 4,00 L/min waren 1,00 mmHg (Median, Range 1,00 – 3,00 mmHg) prä- und post-Isolation.

mmHg bei 3,00 L/min	Prä-Applikation	Prä-Isolation	Post-Isolation
Median	0,00	1,00	0,50
Range	0,00	1,00 - 2,00	0,00 - 1,00
mmHg bei 3,50 L/min			Prä-Isolation
Median			0,50
Range			1,00 - 2,00
mmHg bei 4,00 L/min			Prä-Isolation
Median			1,00
Range			1,00 - 3,00

Tab. 3.3: Erste Generation: Druckwerte in der A. pulmonalis.

Erste Generation: Makroskopisch sichtbare Schäden

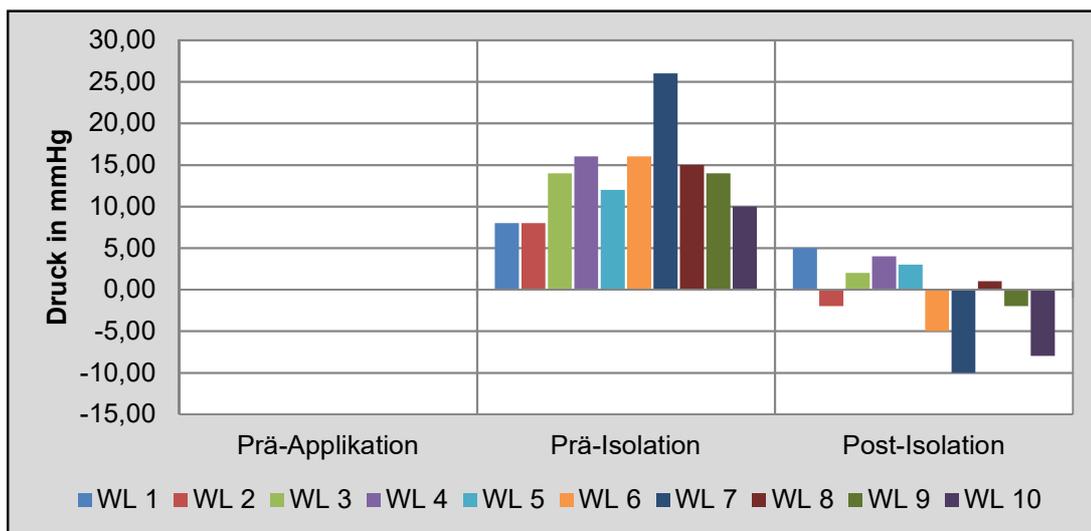
Bei den in vitro Versuchen zeigten sich zwei Bereiche im Herzen die besonders häufig von Läsionen betroffen waren. In der Regel handelte es sich hier um oberflächliche Läsionen des Endokards. Das Septum zeigte in 4/10 Fällen Läsionen, der Anulus trunci pulmonalis in 6/10 Fällen und einmalig wurden die Papillarmuskeln beschädigt.

Versuch	Ventrikel-Eingang	Septum inter-ventriculare	Papillarmuskeln	Trikuspidalklappe	Anulus trunci pulmonalis	Pulmonalklappe	A. pulmonalis
1	0	1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	1	0	0
3	0	1	0	0	1	0	0
4	0	0	0	0	1	0	0
5	0	1	1	0	0	0	0
6	0	1	0	0	1	0	0
7	0	0	0	0	0	3	0
8	0	0	0	0	1	3	0
9	0	0	0	0	1	3	0
10	0	0	0	0	0	3	0

0: Keine Läsion	1: Läsion	2: Ruptur	3: Durch Mikrozange verursachte Läsionen
-----------------	-----------	-----------	--

Tab. 3.4: Auswertung der makroskopisch sichtbaren Schäden.

Zweite Generation: Druckverläufe im rechten Ventrikel



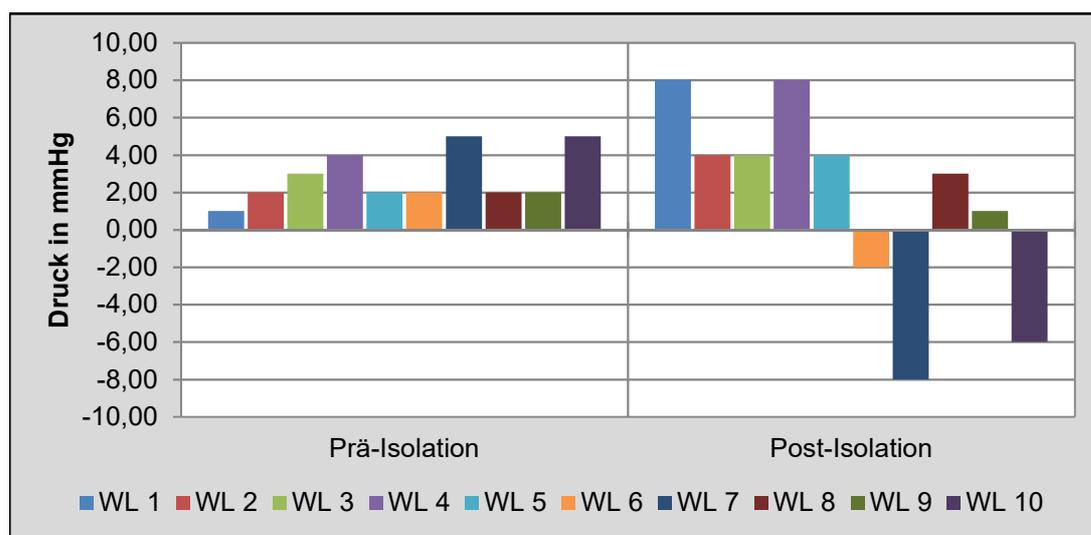
Diagr. 3.4: Druckmessung rechter Ventrikel bei 3,00 L/min. (WL = Wet-Lab)

Der Aufbau der *in vitro* Versuche war bei beiden Generationen der Prototypen gleich. Es wurden wiederum die Drücke bei einem Fluss von 3,00 L/min prä-Applikation genullt um eine einheitliche Baseline für die Druckmessung zu erhalten. Bei einem Fluss von 3,00 L/min entstanden nach der Applikation Drücke von 14,00 mmHg (Median, Range 8,00 – 26,00 mmHg). Mit der neuen Generation von Prototypen traten bei Post-Isolation erstmals negative Druckwerte von -0,50 mmHg (Median, Range -10,00 – 5,00 mmHg) auf.

Die gesamte Applikationsdauer des Prototyps reduzierte sich auf 03:45 min (Median, Range 02:50 – 5:52 min). Bei zehn von zehn Versuchen war die Klappe sichtbar. In sieben von zehn Versuchen war es möglich, die Segel der Pulmonalklappe mit der Mikrozange zu greifen. Die Valvula semilunaris anterior konnte bei allen sieben erfolgreichen Versuchen gegriffen werden. Die Valvula semilunaris sinistra und dextra zusätzlich in fünf dieser sieben erfolgreichen Versuche.

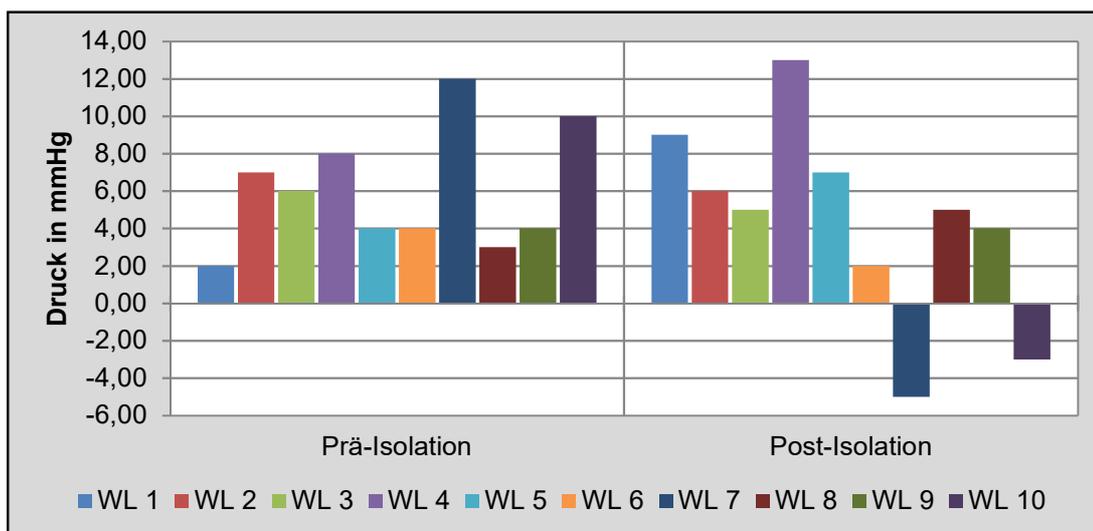
HLM-Fluss (l/min)	vollständige Abdichtung	Subvalvuläre Leckage	Supravalvuläre Leckage	Nicht möglich
3	9	1	0	0
3,5	9	1	0	0
4	8	2	0	0

Tab. 3.5: Dichtungsergebnisse der zweiten Generation.



Diagr. 3.5: Druckmessung rechter Ventrikel bei 3,50 L/min.

Bei einem Fluss von 3,50 L/min stieg der Druck prä-Isolation auf 2,00 mmHg an (Median, Range 1,00 – 5,00 mmHg). Post-Isolation lag der Druck bei 3,50 mmHg (Median, Range -8,00 – 8,00 mmHg).



Diagr. 3.6: Druckmessung rechter Ventrikel bei 4,00 L/min. (WL = Wet-Lab)

Die Drücke im Ventrikel stiegen bei einem Fluss von 4,00 L/min im auf 5,00 mmHg (Median, Range 2,00 – 12,00 mmHg) prä-Isolation und Post-Isolation auf 5,00 mmHg (Median, Range -3,00 – 13,00 mmHg).

mmHg bei 3,00 L/min	Prä- Applikation	Prä-Isolation	Post-Isolation
Median	0,00	14,00	-0,50
Range	0,00	8,00 - 26,00	-10,00 - 5,00
mmHg bei 3,50 L/min		Prä-Isolation	Post-Isolation
Median		2,00	3,50
Range		1,00 - 5,00	-8,00 - 8,00
mmHg bei 4,00 L/min		Prä-Isolation	Post-Isolation
Median		5,00	5,00
Range		2,00 - 12,00	-3,00 - 13,00

Tab. 3.6: Zweite Generation: Druckwerte im Ventrikel.

Zweite Generation: Druckverläufe in der A. pulmonalis

Prä-Applikation lag der Druck bei allen Flussraten bei 0,00 mmHg (Median, Range bei 4,00 L/min 0,00 – 1,00 mmHg; ansonsten 0,00 mmHg). Post-Isolation zeigte sich bei einem Fluss von 3,5 und 4,0 L/min eine Drucksteigerung von 1,00 mmHg (Median, Range 0,00 – 1,00 mmHg).

mmHg bei 3,00 L/min	Prä-Applikation	Prä-Isolation	Post-Isolation
Median	0,00	0,00	0,00
Range	0,00	0,00 - 1,00	0,00 - 1,00
mmHg bei 3,50 L/min	Prä-Applikation	Prä-Isolation	Post-Isolation
Median	0,00	0,00	1,00
Range	0,00	0,00	0,00 - 1,00
mmHg bei 4,00 L/min	Prä-Applikation	Prä-Isolation	Post-Isolation
Median	0,00	0,00	1,00
Range	0,00	0,00 - 1,00	0,00 - 1,00

Tab. 3.7: Zweite Generation: Druckwerte in der A. pulmonalis.

Zweite Generation: Makroskopisch sichtbare Schäden

Die Häufigkeit von Läsionen am Septum reduzierte sich im Vergleich zur Versuchsreihe der ersten Generation von Prototypen von vier auf drei. Die Anzahl der Läsionen am Anulus reduzierte sich von sechs auf eins.

Versuch	Ventrikel-Eingang	Septum inter-ventriculare	Papillarmuskeln	Trikuspidalklappe	Anulus trunci pulmonalis	Pulmonalklappe	A. pulmonalis
1	0	1	1	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	3	0
3	0	1	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	3	0
6	0	0	0	0	0	3	0
7	0	1	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	3	0
9	0	0	0	0	0	3	0
10	0	0	0	0	1	3	0

0: Keine Läsion	1: Läsion	2: Ruptur	3: Durch Mikrozange verursachte Läsion
-----------------	-----------	-----------	--

Tab. 3.8: Auswertung der makroskopisch sichtbaren Schäden.

Bilddokumentation typischer, makroskopisch sichtbarer Läsionen

Hierbei handelt es sich um einen Auszug von typischer, makroskopischen Läsionen.

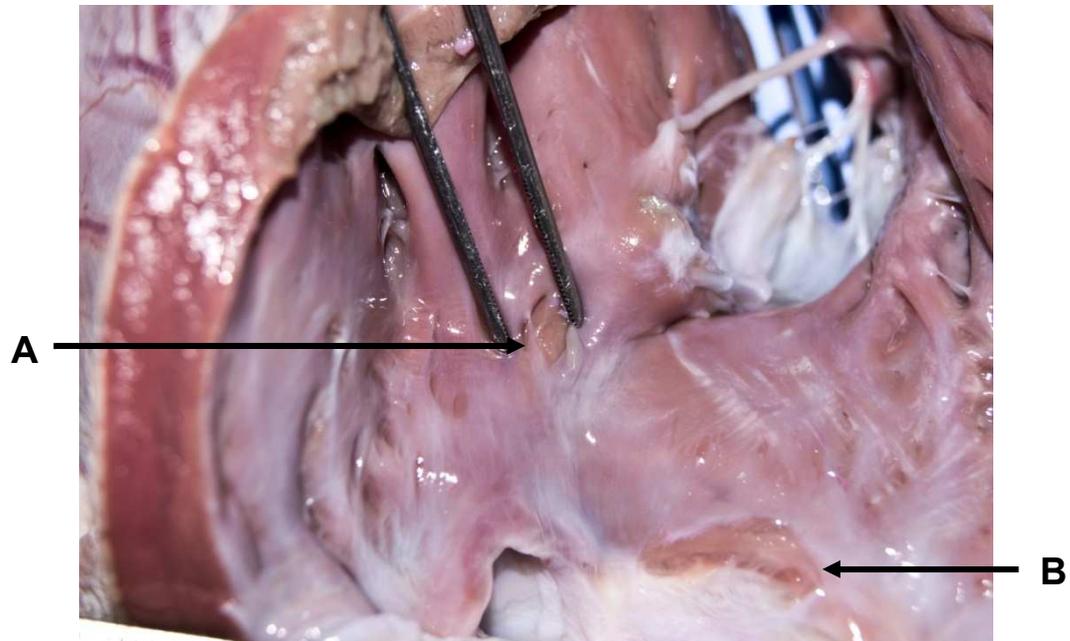


Abb. 3.27: Läsion im Bereich des Septum interventriculare (A) und im Bereich des Anulus trunci pulmonalis (B).

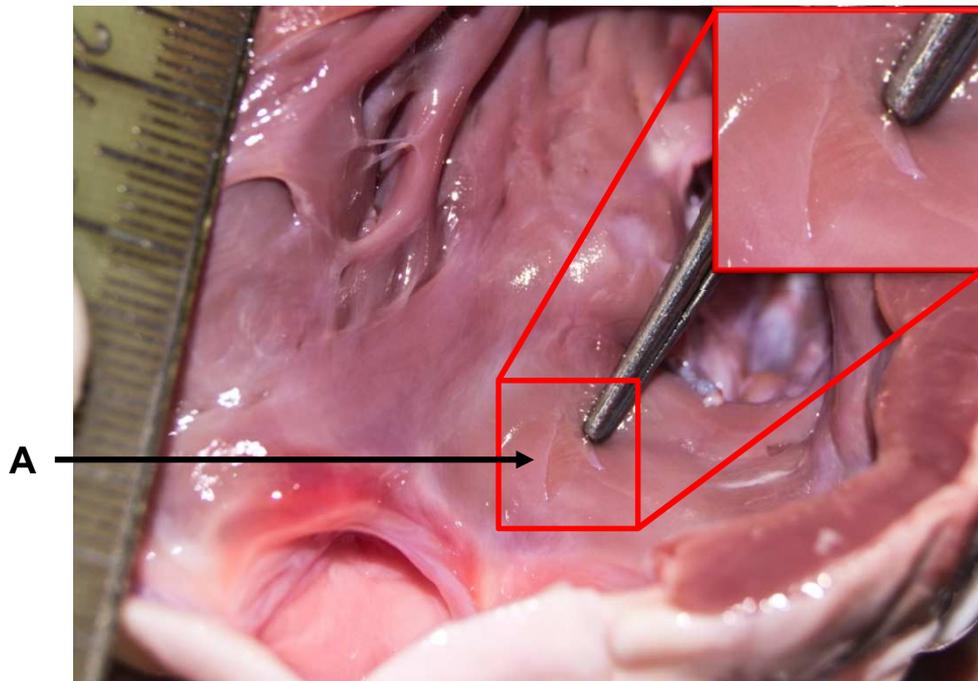


Abb. 3.28: Läsion des Endokards unterhalb des Anulus trunci pulmonalis mit einer Länge von ca. 4 mm und einer Breite von ca. 3 mm (A).

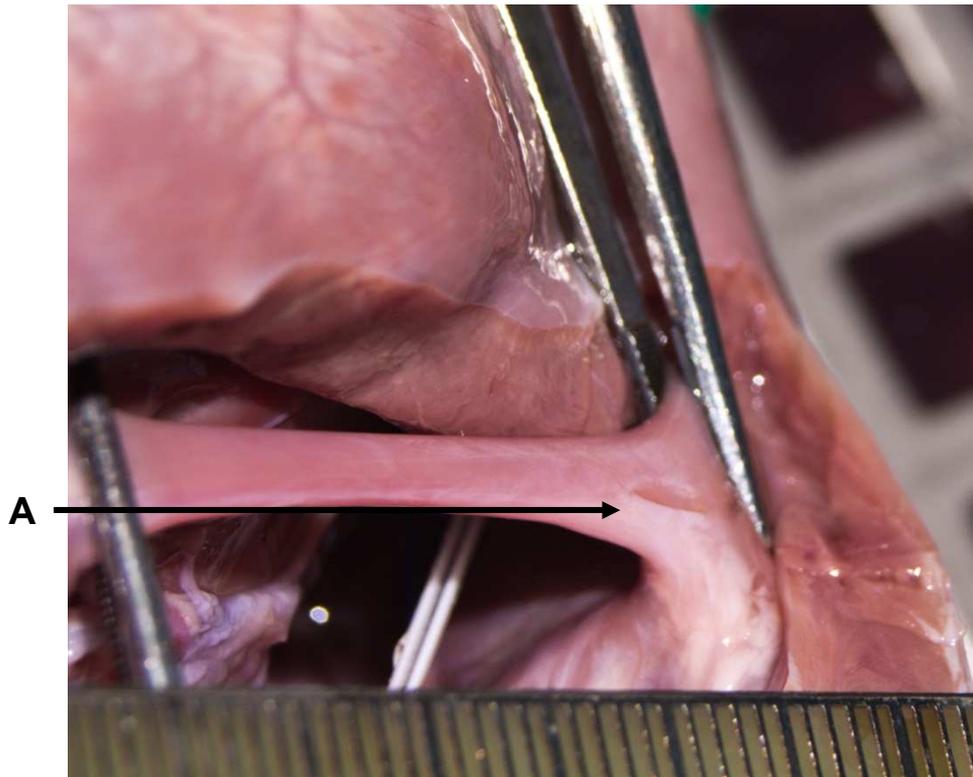


Abb. 3.29: Läsion am Papillarmuskel mit einer Länge von ca. 3 mm (A).

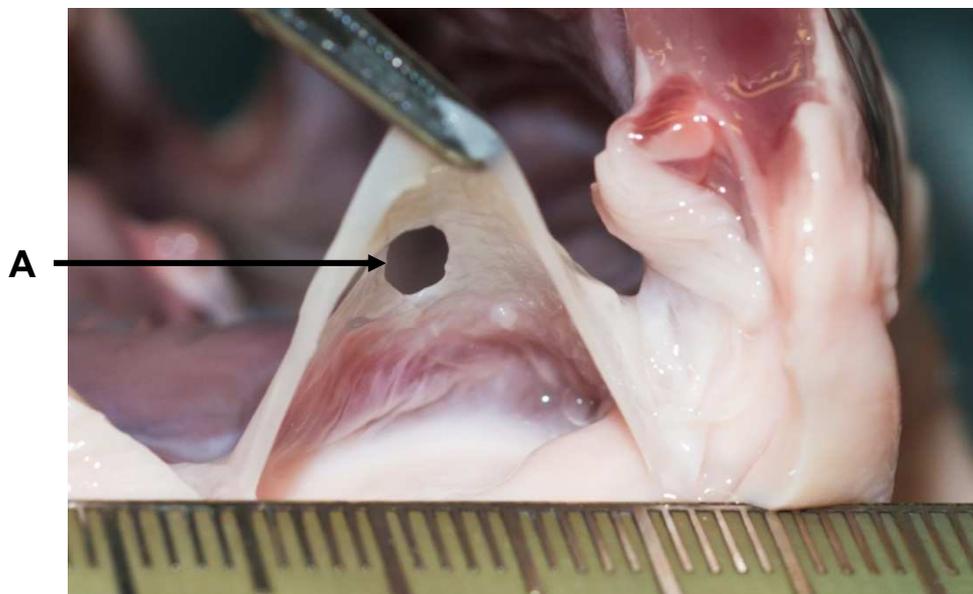


Abb. 3.30: Läsion durch eine Mikrozange an der Valvula semilunaris sinistra der Pulmonalklappe mit einem Durchmesser von ca. 4 mm (A).

Am häufigsten betroffen war der Anulus trunci pulmonalis. Der Übergang vom Ventrikel zum Anulus wurde bei Generation I in sechs von zehn Versuchen

verletzt, bei Generation II in einem von zehn Versuchen. In fünf von sieben Fällen handelte es sich um oberflächliche Läsionen am Endokard (Abb. 3.27.B und Abb. 3.28.A). In zwei Fällen reichte die Läsion bis in das Myokard (Prototyp VI). Das Septum des rechten Ventrikels wurde auf Höhe des Zugangsschnittes bei Generation I in vier von zehn Versuchen durch die Spitze des Prototyps beschädigt, bei Generation II in drei von zehn Versuchen (Abb. 3.27.A). Bei beiden Generationen wurde in einem der zehn Versuche ein Papillarmuskel durch das Skalpell beim Zugangsschnitt longitudinal angeschnitten (Abb. 3.29.A). Durch die teilweise Entfernung der Pulmonalklappe mit der Mikrozange wurden bei Generation I in vier von zehn Versuchen runde Läsionen verursacht, bei Generation II in sechs von zehn Fällen (Abb. 3.30.A).

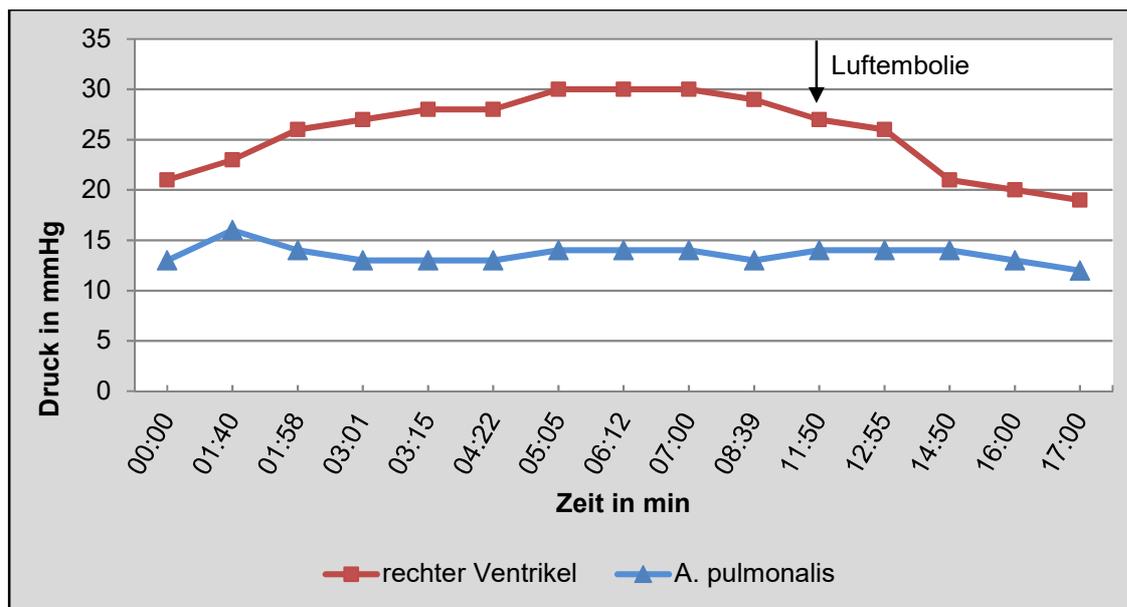
3.6 In vivo Versuche

Versuch I

Der erste in vivo Versuch wurde an einem porcinen Modell mit 23 kg Körpergewicht durchgeführt. Die Größe des Herzens war für ein Versuchstier mit 23 kg verhältnismäßig klein. Es ergaben sich Probleme bei der Positionierung des Prototyps. Die Tabaksbeutelnaht mit Zugangsschnitt musste ca. 25 mm nach ventrikulär von der Klappenebene entfernt positioniert werden. Aufgrund der tiefen Positionierung der Prototypen-Spitze lag diese an der Wand der A. Pulmonalis an. Durch die daraus resultierende Erhöhung des Ausflusswiderstandes stieg der Druck im rechten Ventrikel an. Eine Tachykardie führte nach 8:30 Minuten zum Abbruch der Messreihe und konnte nach Entfernen des Prototyps wieder in einen normofrequenten Rhythmus konvertiert werden.

Versuch II

Bei in vivo Versuch II hatte das Versuchstier ein Gewicht von 25 kg. Das Herz war größer als das in Versuch I. Der Abstand zwischen Klappenebene und Tabaksbeutelnaht mit Zugangsschnitt war ca. 35 mm.



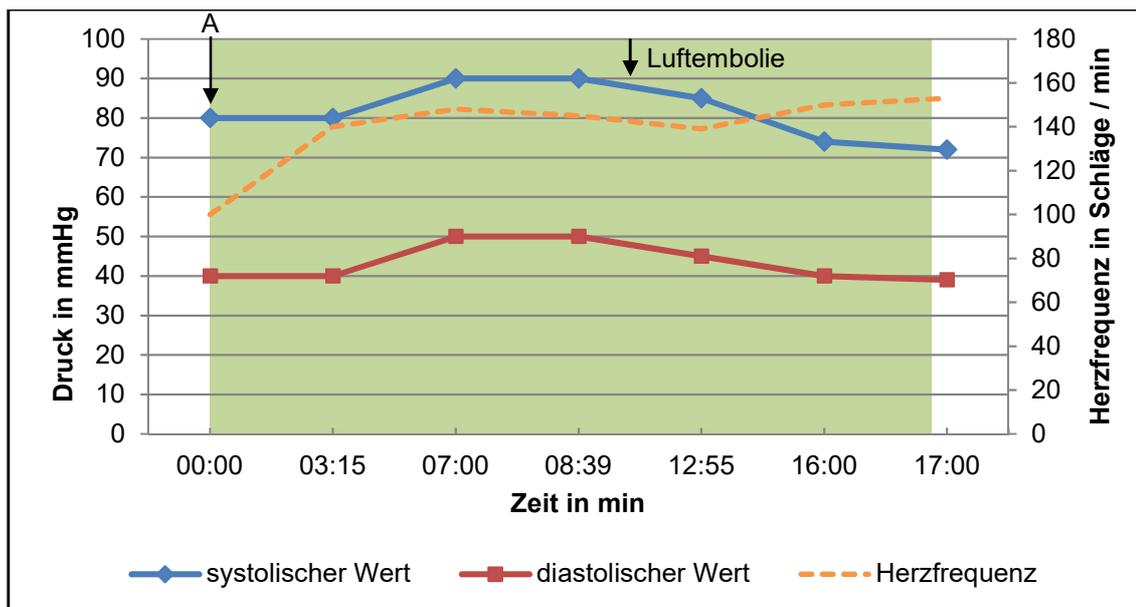
Diagr. 3.7: Intrakardial gemessene Drücke Post-Isolation. Die Embolie wurde durch Luft im rückführenden Schenkel vom Blutreservoir zum Versuchstier verursacht. (R.V. = Rechter Ventrikel; A.P. = A. pulmonalis)

Der intrakardiale Druck wurde mit zwei Messsonden registriert. Eine Sonde wurde direkt im rechten Ventrikel platziert, die andere in der A. pulmonalis. Vor dem Einführen des Prototyps herrschte im Ventrikel ein Druck von 21 mmHg und in der Arterie ein Druck von 18 mmHg. Während der Klappenisolation herrschte ein Druck von 27,00 mmHg (Median, Range 19 – 30 mmHg) im Ventrikel und ein Druck von 14,00 mmHg (Median, Range 12 – 16 mmHg) in der Arterie.

Nach 11:50 Minuten ereignete sich eine venöse Luftembolie. Aufgrund einer Undichtigkeit im Schlauchsystem zwischen dem Blutreservoir und der Rollerpumpe wurde Luft direkt in die V. cava inferior appliziert. Ab diesem Zeitpunkt konnten fallende Drücke im rechten Ventrikel und fallende systemische Drücke beobachtet werden (Diagr. 3.7 und Diagr. 3.9 ab Pfeil). Insgesamt konnte 16:58 Minuten lang ein stabiler ventrikulär-arterieller Bypass etabliert werden.

Druck in mmHg	Rechter Ventrikel	A. pulmonalis
Median	27,00	14,00
Range	19,00 - 30,00	12,00 - 16,00

Diagr. 3.8: Intrakardiale Druckwerte während Versuch II.



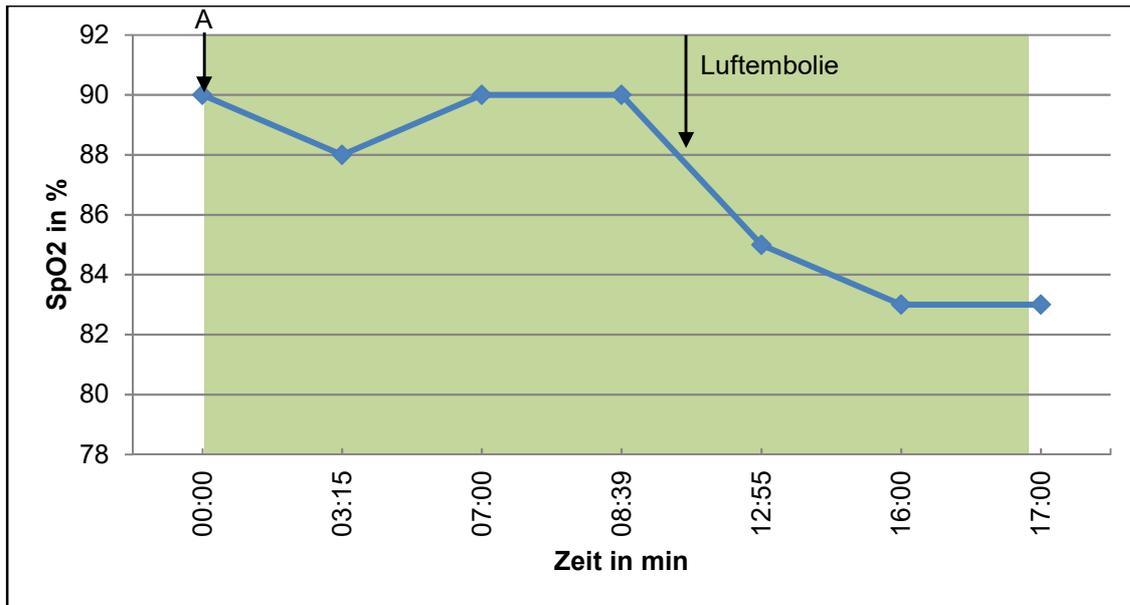
Diagr. 3.9: Invasiv gemessener, systemischer Blutdruck und Herzfrequenz im Verlauf von Versuch II nach Inflation der Ballons (A) und Isolationszeit (grüne Fläche) .

Der letzte invasiv gemessene Druck vor Applikation des Prototyps war 120 / 60 mmHg. Nach der Applikation lag der mediane systolische Blutdruck bei 80 mmHg (Range 72 – 90 mmHg). Der Median des diastolischen Blutdrucks lag bei 40 mmHg (Range 39 – 50 mmHg).

Die Herzfrequenz vor Applikation des Prototyps war 90 Schläge pro Minute. Durch die Applikation erhöhte sich diese auf von 145 (Median, Range 100 – 153 BPM) Schläge pro Minute.

Druck in mmHg	Systole	Diastole
Median	80,00	40,00
Range	72,00 - 90,00	39,00 - 55,00

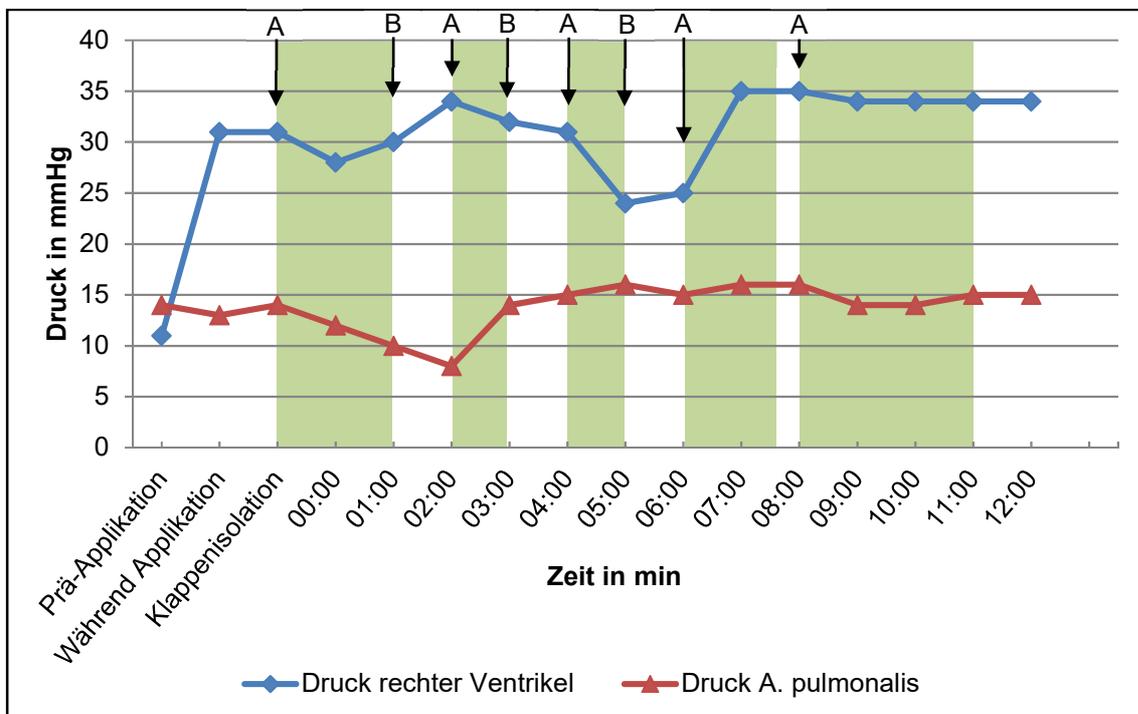
Diagr. 3.10: Systemische Druckwerte während Versuch II.



Diagr. 3.11: SpO₂ bei 65% O₂ nach Inflation der Ballons (A) und Isolationszeit (grüne Fläche).

Während der Operation wurde das Versuchstier mit 65 % Sauerstoff beatmet. Der SpO₂ Wert, der vor Beginn der Applikation gemessen wurde, war 97 %. Nach Applikation fiel der Wert auf 88 % (Median, Range 83 – 90 %).

Versuch III

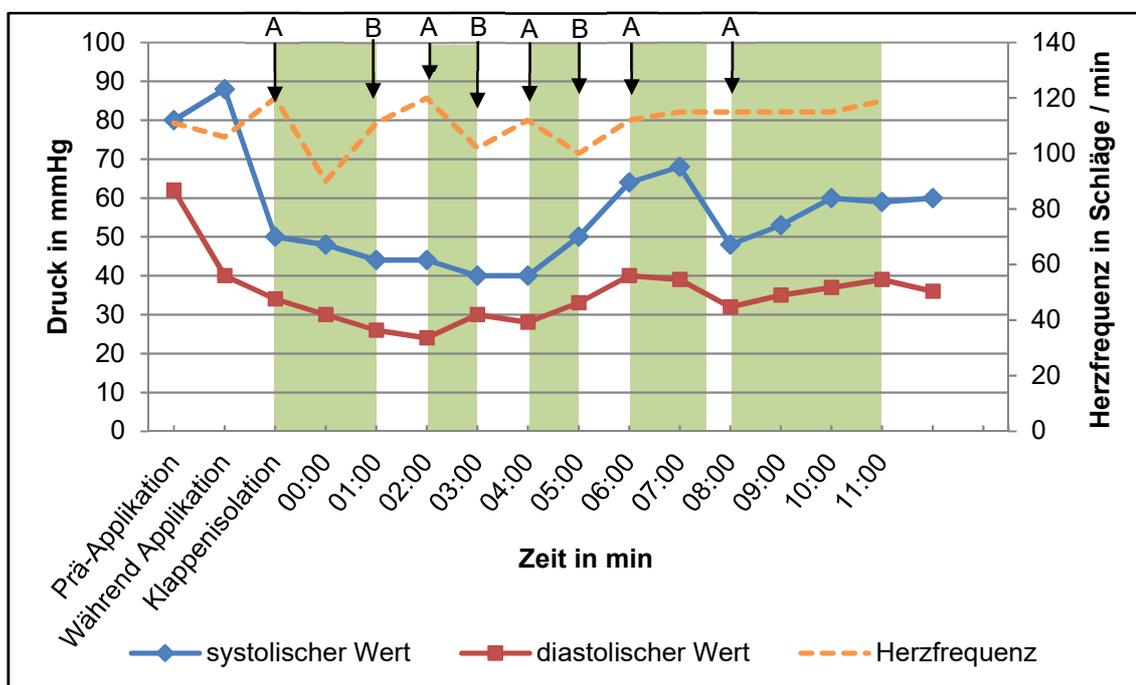


Diagr. 3.12: Intrakardial gemessener Druck mit eingezeichnetem Beginn der Inflation der Ballons (A), Neupositionierung (B) und Isolationszeit (grüne Fläche).

Der Prototyp musste vor Beginn der Messreihe viermal neu ausgerichtet werden um eine Isolation der Pulmonalklappe zu ermöglichen. Die intraventrikuläre Drucksteigerung während der Isolation hatte intermittierend tachykarde Rhythmusstörungen zur Folge. Während der Messreihe mussten die Ballons deshalb viermalig deflatiert und wieder inflatiert werden. Diese konnten durch eine Deflation der Ballons unterbrochen werden (Diagr. 3.12.A). Nach Applikation des Prototyps war eine Drucksteigerung von 20 mmHg im rechten Ventrikel zu beobachten. Der Druck in der A. pulmonalis blieb gleich.

Druck in mmHg	Rechter Ventrikel	A. Pulmonalis
Median	34,00	15,00
Range	28,00 - 35,00	8,00 - 16,00

Tab. 3.9: Intrakardiale Druckwerte während Versuch III.



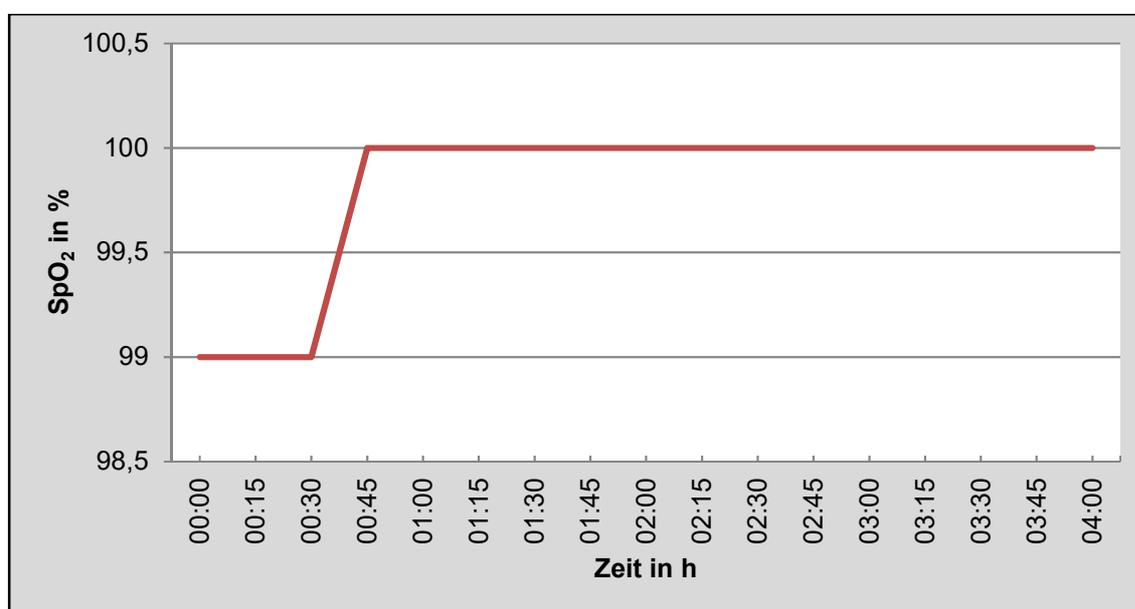
Diagr. 3.13: Invasiv gemessener, systemischer Blutdruck und Herzfrequenz mit eingezeichneter Inflation der Ballons (A), Neupositionierung (B) und Isolationszeit (grüne Fläche).

Nach initialer Inflation fiel der systolische Wert von 80 mmHg auf 50 mmHg. Der

diastolische Wert fiel von 62 mmHg auf 34 mmHg. Vor Versuchsbeginn lag die Herzfrequenz bei 111 Schlägen pro Minute. Während der Messreihe lag die Herzfrequenz im Median bei 112 Schlägen pro Minute (Range 90 - 120 Schläge pro Minute).

Druck in mmHg	Systole	Diastole
Median	50,00	33,00
Range	44,00 - 68,00	24,00 - 40,00

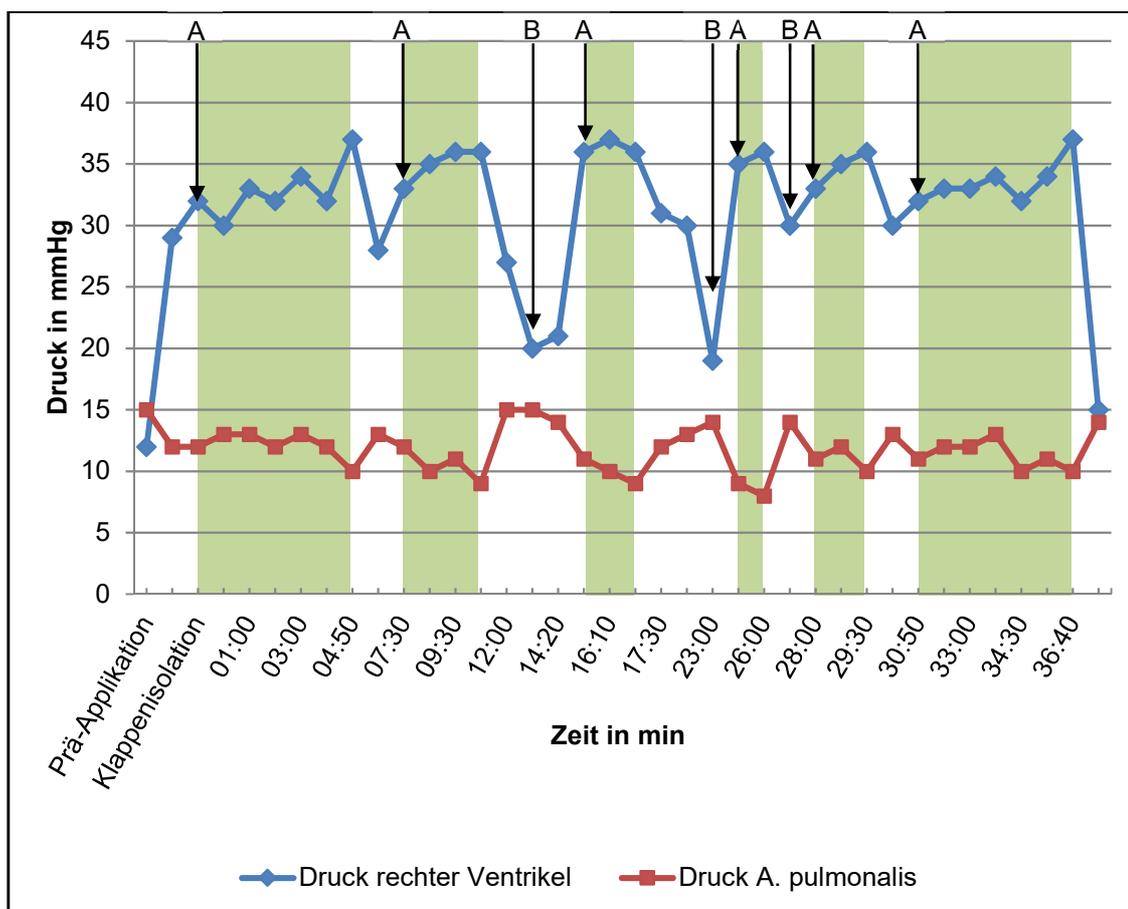
Tab. 3.10: Systemische Druckwerte während Versuch III.



Diagr. 3.14: SpO₂ bei 65% O₂.

Das Versuchstier wurde während der gesamten Operationszeit mit 65% O₂ beatmet. Der SpO₂ Wert fiel während der gesamten Operationszeit an den Messpunkten nie unter 99%.

Versuch IV

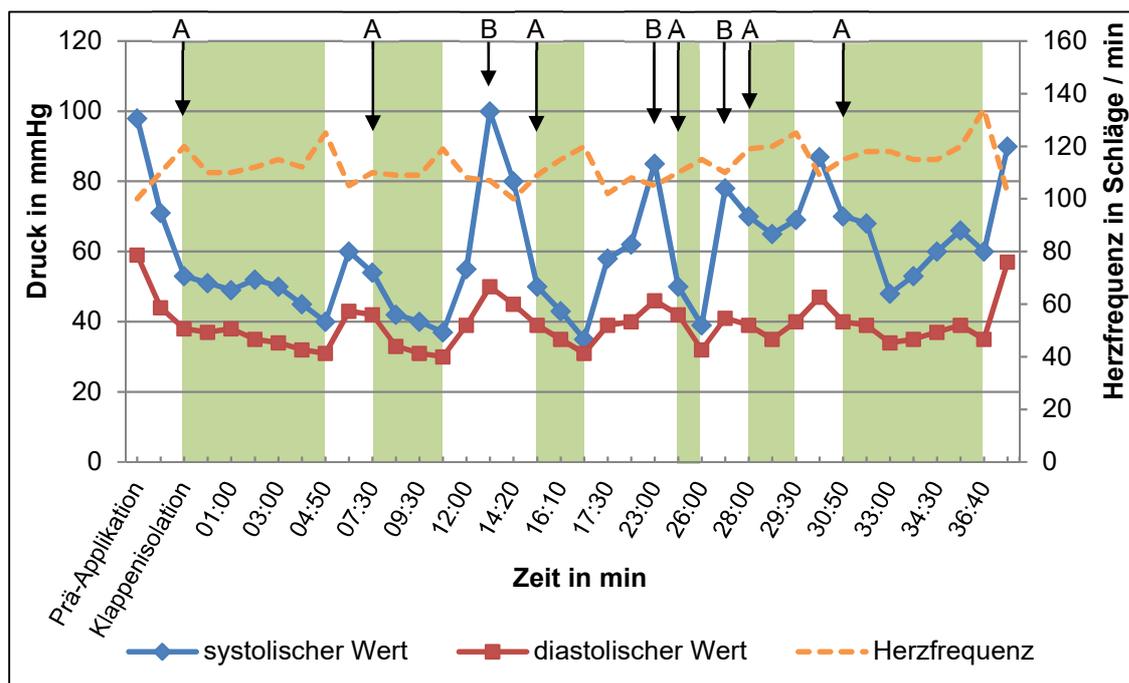


Diagr. 3.15: Intrakardial gemessener Druck mit eingezeichneter Inflation der Ballons (A), Neupositionierung des Prototyps (B) und Isolationszeit (grüne Fläche).

Durch den ersten Applikationsversuch wurden bei dem Versuchstier ventrikuläre Arrhythmien ausgelöst, die eine Reanimation mit dreimaliger Defibrillation nach sich zogen. Somit begann die komplette vierte Messreihe nach fünfminütiger Reanimation mit anschließend stabilen Kreislaufverhältnissen. Die Daten wurden über eine Zeit von 39:20 Minuten aufgezeichnet. In dieser Zeit fand eine dreimalige Neupositionierung des Prototyps statt (Diagr. 3.15.B). Insgesamt wurden die Ballons fünfmal deflatiert und wieder inflatiert (Diagr. 3.15.A).

Druck in mmHg	Rechter Ventrikel	A. Pulmonalis
Median	33,00	12,00
Range	19,00 - 37,00	8,00 - 15,00

Tab. 3.11: Intrakardiale Druckwerte während Versuch IV.



Diagr. 3.16: Invasiv gemessener, systemischer Blutdruck und Herzfrequenz mit eingezeichneter Inflation der Ballons (A), Neupositionierung des Prototyps (B) und Isolationszeit (grüne Fläche).

Nach jeder Inflation der Ballons war ein Abfall des Blutdrucks zu beobachten (Diagr. 3.16.A). Beim Auftreten von Rhythmusstörungen oder bei einer Undichtigkeit der Arbeitskammer wurden die Ballons wieder deflatiert, was eine Steigerung der systemisch gemessenen Blutdruckwerte zur Folge hatte (Diagr. 3.16 Ende grüne Fläche). Die Herzfrequenz lag während der Messreihe im Median bei 112 Schlägen pro Minute (Range 100 - 134 Schläge pro Minute). Eine Steigerung der Frequenz direkt nach Inflation der Ballons war nicht zu beobachten. Erst ab einer minimalen Isolationszeit von einer Minute war ein Anstieg der Herzfrequenz zu beobachten (Diagr. 3.16 Ende der grünen Fläche), was dann in fünf Fällen eine Deflation der Ballons erforderlich machte.

Druck in mmHg	Systole	Diastole
Median	54,50	38,50
Range	35,00 - 100,00	30,00 - 50,00

Diagr. 3.17: Systemische Druckwerte während Versuch IV.

4 Diskussion

4.1 Einleitung in die Diskussion

Die medikamentöse Behandlung einer kalzifizierenden Aortenklappenstenose beschränkt sich nach dem heutigen Stand der Wissenschaft auf die Kontrolle der dadurch entstehenden Symptome. Medikamente die die Kalzifizierung rückgängig machen sind noch nicht verfügbar. Daher besteht momentan die einzige Möglichkeit einer kurativen Behandlung im Ersatz der erkrankten Klappe [31, 32]. Neben einer offenen Herzoperation kann man die erkrankte Klappe auch perkutan oder transapikal durch einen Klappenstent ersetzen. Durch diese weniger invasive Methoden können auch inoperable Patienten behandelt werden [33–37]. Eine Stent-montierte Herzklappe wird nach einer Valvuloplastie in die Position der Aortenklappe gesetzt, was auch Nachteile mit sich bringen kann. Die dadurch entstehenden Gefahren einer Stentmigration, der Verlegung der Koronarostien oder von paravalvuläre Leckagen könnten durch vorherige Resektion der nativen Klappe minimiert werden [21, 26–29, 38]. Außerdem würde sich durch die Resektion eine vergrößerte Öffnungsfläche des Anulus ergeben [23]. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Embolie würde sich reduzieren, da auf ein Valvuloplastie verzichtet werden könnte [34, 39]. Es gibt bereits Techniken, durch die paravalvuläre Leckagen retrograd bzw. antegrad verschlossen werden können, jedoch sind solche Eingriffe sehr aufwendig und die Erfolgsquote variiert stark [40].

Experimentelle Techniken zur Transkatheterresektion einer Klappe wurden bereits entwickelt und evaluiert [21, 23, 26–29]. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Weiterentwicklung dieser Techniken mit dem Ziel, eine Isolation der Pulmonalklappe am schlagenden Herzen zu ermöglichen, mit Verzicht auf eine Herz-Lungenmaschine. Sieben Prototypen wurden entwickelt wobei die ersten fünf die Aufgaben hatten, verschiedene Techniken und Ansätze auf Praktikabilität zu testen. Der sechste und siebte Prototyp waren das Ergebnis dieser Vorversuche. Im Folgenden sollen diese Prototypen und Zusatzprojekte diskutiert und evaluiert werden.

4.2 Timeline

Das folgende Flussdiagramm zeigt einen Kurzüberblick der einzelnen Entwicklungsstufen der Prototypen. Es werden die Wichtigsten Eigenschaften in Stichpunkten aufgezählt (blauer Hintergrund) und die Änderungen beschrieben (grauer Hintergrund).

Prototyp I

- Prototyp wurde aus Polypropylen hergestellt
- Fixer Blutflusskanal
- „toter“ Winkel oberhalb des Bluteinflusses (keine Einsicht auf die Klappe)
- Kalibersprung von 13,5 mm auf 22 mm zwischen Arbeits- und Blutflusskanal
- Selbst hergestellter Ballon subvalvulär



Der Ansatz der Prototypen mit fixiertem Blutflusskanal wurde verworfen. Der Blutflusskanal sollte rotierbar sein.

Entwurf des Grundgerüsts eines Prototyps mit rotierbarem Inlay.



Prototyp II

- Prototyp wurde aus Karton hergestellt
- Inlay war um 360° rotierbar
- Fläche des Bluteinlasses entsprach bei jeder Stellung des Inlays mindestens der Fläche des Blutflusskanals



Der Grundaufbau des Prototyps II wurde in ein PVC Modell umgearbeitet, um die Technik und Stabilität des rotierbaren Inlays in realistischer Größe testen zu können.

Prototyp III

- Prototyp aus PVC
- Inlay war um 360° rotierbar
- Vier Bluteinlässe, die bei jeder Stellung des Inlays mindestens die gleiche Öffnungsfläche wie der Blutflusskanal hatten
- Arbeitskanal an der Innenseite des Inlays



Bau eines Prototyps mit supra- und subvalvulärem Ballon. Die Technik des Prototypen III wurde beibehalten. Zwei Metallverbindungen aus zugeschnittenen Kanülen eines Venenverweilkatheters zwischen supra- und subvalvulären Teil wurde hinzugefügt. Ein zusätzlicher Arbeitskanal wurde hinzugefügt.

Prototyp IV

- Prototyp aus PVC
- Inlay war um 360° rotierbar
- Selbst hergestellte Ballons
- Zwei Arbeitskanäle an der Innenseite des Inlays
- Metallstreben als Verbindung zwischen supra- und subvalvulärem Teil



Der Außendurchmesser wurde reduziert. Selbst hergestellte Ballons wurden aufgrund von Nachteilen nicht mehr verwendet. Es wurden Ballons die einem Trachealtubus entnommen wurden verwendet.

Prototyp V

- Prototyp wurde aus Polypropylen hergestellt
- Ein Arbeitskanal zur Inspektion
- Schrumpfschlauch als Unterlage für die Ballons
- Ballons wurden einem Trachealtubus entnommen
- Zwei Metallstreben als Verbindung zwischen supra- und subvalvulärem Teil



Auf Basis der gesammelten Erfahrungen wurde ein 3D-CAD Modell entworfen und in Epoxidharz umgesetzt. Der Außendurchmesser wurde beibehalten und ein Einführinlay wurde entwickelt. Es wurden zwei Arbeits- und Spülkanäle und ein Kanal für das Endoskop im (Arbeits-) Inlay untergebracht. Die Schleuse wurde einem Kii-Ballon entnommen und am Arbeitstrokar angebracht. Die Zuleitungen wurden modifiziert.

Prototyp VI

- Ballons wurden einem Trachealtubus entnommen
- Die Zuleitung ist in die Wand des Arbeitstrokars integriert
- Verbindungsstreben zwischen sub- und supravulvulärem Teil waren gleichzeitig die Zuleitung zum supravulvulären Teil
- Initial zwei, dann vier Metallstreben
- Schleuse wurde einem Kii-Ballon entnommen
- Luer-Lock Anschlüsse für die Zuleitungen
- Selbsthergestellte Klappe in der Spitze des Inlays



Das Grunddesign und die Anordnung der Kanäle wurden beibehalten. Die Länge des Prototyps wurde verändert und die Schleuse wurde in den Arbeitstroker integriert. Die Wanddicke wurde verringert. Das Einführinlay wurde entfernt. Der Arbeitstroker wurde mit einer neuen Spitze konzipiert. Andere Ballons wurden verwendet.

Prototyp VII

- Ballons von einem Ballonkatheter
- Stumpfe Spitze, die von vier aufeinander zulaufenden Streben gebildet wurde
- Schleuse im Arbeitstroker integriert mit Gegenstück am Inlay
- Selbst hergestellte Klappe in der Spitze des Inlays
- Luer-Lock Anschlüsse für die Zuleitungen



4.3 Prototyp I - VII

Prototyp I

Bei der theoretischen Planung der Prototypen gab es initial zwei Ansätze. Ein Ansatz, bei dem der Blutflusskanal fix am Arbeitstroker befestigt war und ein anderer Ansatz, bei dem das Inlay frei um 360° drehbar war. Technisch bedingt war es einfacher den Prototypen mit fixem Blutflusskanal zu bauen. Daher wurde dieser Ansatz zu Beginn verfolgt. Der Bau des ersten Prototyps hatte mehrere Ziele. Zum einen sollte das Konzept des fixen Blutflusskanals getestet werden und zum anderen ging es darum eine Orientierung zu erlangen, mit welchen Materialien am besten gearbeitet werden sollte. Außerdem sollten die grundsätzlich möglichen Maße der zukünftigen Prototypen ergründet werden.

Beim Bau des Prototyps wurde der Blutflusskanal mittig angelegt, um eine gleichmäßige Platzverteilung in der Arbeitskammer zu gewährleisten. Durch die mittige Lage des Blutflusskanals entstand um diesen ein ringförmig angeordneter Arbeitskanal. Auf diese Weise erübrigte sich die Planung einer speziellen Anordnung der Arbeitskanäle. Der Arbeitskanal war 3,5 mm hoch und war somit breit genug für alle eventuell benötigten Werkzeuge, wie z.B. Endoskop, Mikrozange usw. Der Innendurchmesser des Blutflusskanals wurde bewusst sehr groß gewählt, um das Durchflussverhalten bei einer Fläche von 122 mm² zu analysieren. Der Bluteinlass der aus dem Kolben einer 10 ml Spritze hergestellt wurde, sollte mindestens die gleiche Fläche haben wie der Blutflusskanal. Die Einlassfläche von 200 mm² wurde so groß gewählt, um ein partielles Anliegen des Bluteinlasses an einer Wand des rechten Ventrikels kompensieren zu können.

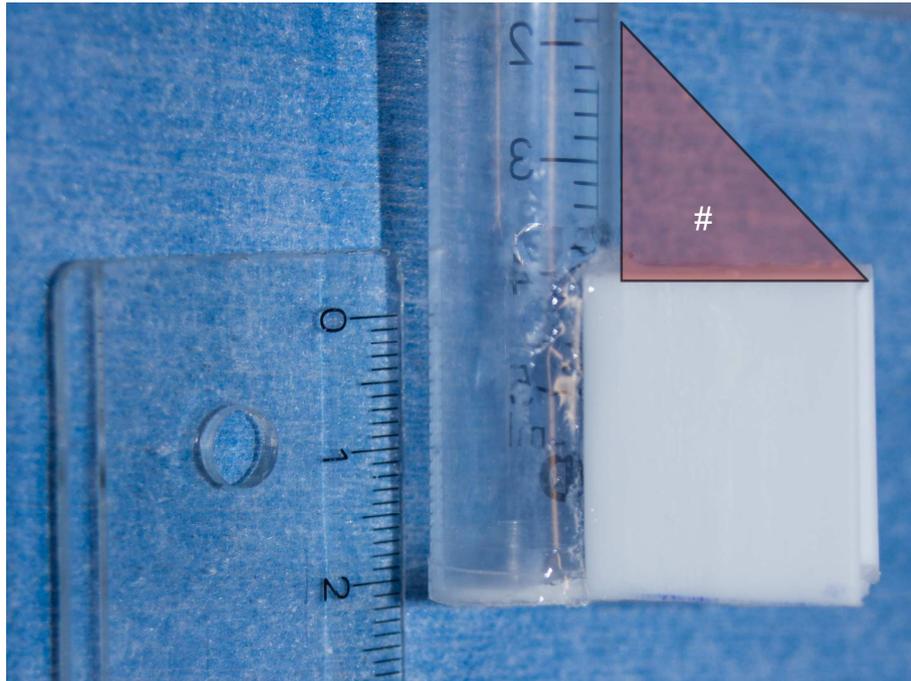


Abb. 4.1: Blutflusskanal mit Einlass der noch nicht am Arbeitstrokar fixiert wurde. Oberhalb des Bluteinlasses entsteht ein toter Winkel (#).

Bei den ersten *in vitro* Versuchen zeigte sich, dass durch den Bluteinlasskanal, der von der Seite am Blutflusskanal befestigt war, ein toter Winkel oberhalb von diesem entstand (Abb. 4.1.#). Es war dadurch nicht möglich, an dieser Stelle die Pulmonalklappe zu greifen bzw. zu resezieren, auch nicht, wenn man mit den Werkzeugen schräg auf die Pulmonalklappe zusteuerte.

Es gab nur einen Bluteinlass an der Seite des Prototyps, daher war die korrekte Positionierung essentiell, da bei der kleinsten Rotation der Bluteinlass von einer Wand des Ventrikels blockiert wurde und ein Blutfluss nicht mehr gewährleistet werden konnte. *In vitro* zeigte sich bereits bei einer Drehung von ca. 20° eine Verdoppelung des intraventrikulären Drucks.

Bei jedem *in vitro* Versuch wurde das Epikard beim Applikationsprozess von außen verletzt. Dies war auf einen Kalibersprung von 8,5 mm zwischen Blutflusskanal und Arbeitskanal zurückzuführen. Dieser Kalibersprung erschwerte außerdem die Applikation des Prototyps und hatte somit Auswirkungen auf die Applikationszeit. Man musste, nachdem man den Blutflusskanal eingeführt hatte, das Myokard mit einer Pinzette manuell über den Arbeitskanal ziehen, was sehr zeitaufwändig war. Durch diesen Vorgang würde theoretisch bei einer *in vivo* Situation auch sehr viel Blut aus dem Ventrikel

austreten können. Der Außendurchmesser von 22 mm erwies sich auch als nicht praktikabel, da man den Zugangsschnitt so groß machen musste, dass eine anschließende Abdichtung durch das Zuziehen der Tabaksbeutelnaht nicht mehr möglich war.

Prototyp II

Aufgrund der Schwierigkeiten bei Prototyp I wurde der Ansatz eines fixierten Blutflusskanals nicht weiter verfolgt. Nach der theoretischen Planung eines Prototyps mit rotierbarem Inlay wurde ein Modell aus Karton entworfen. Dieser Prototyp hatte zum Ziel, eine Orientierung zu erlangen hinsichtlich der Form des Inlays, der Größenverhältnisse des Bluteinlasses und der zukünftigen Anordnung der Arbeitskanäle. In erster Linie sollte die Form und Größe des Bluteinlasses geplant werden. Der Einlass sollte so konzipiert sein, dass bei jeder Stellung des Inlays die Fläche am Bluteinlass mindestens der Fläche des Blutflusskanals entsprach. Außerdem wurden vier Öffnungsflächen beim Bluteinlass gewählt, um ein partielles Anliegen des Prototyps an einer Wand des Ventrikels kompensieren zu können.

Prototyp III

Der Prototyp III war die Umsetzung aus PVC basierend auf dem Entwurf des Prototyps II. Es sollte zum einen die Größe des Karton-Modells auf eine für die in vitro Versuche praktikable Größe reduziert werden, zum anderen sollte die Stabilität und das Verhalten des Prototyps bei Rotation des Inlays getestet werden.

Bei diesem Prototyp wurden zwei Öffnungsflächen mit zwei dickeren Streben am Bluteinlass gewählt, da bei Prototyp II die Stabilität des über dem Bluteinlass gelegenen Teils bei Rotation nicht gewährleistet war. Bei Prototyp II wurden vier dünne Streben bei vier Bluteinlässen verwendet.

Der Arbeitstroker musste der Länge nach gespalten werden, da durch die Maße des Inlays bzw. des Arbeitstokers eine sehr große Wandspannung am Arbeitstroker entstand. Durch diese Wandspannung war dann die Rotation des Inlays nicht mehr möglich. Der leichte Unterschied im Durchmesser des

Blutflusskanals oberhalb des Arbeitstrokars wurde deshalb gewählt, um die Ausführung des Arbeitskanals zu erleichtern und um die Applikation des Prototyps zu vereinfachen. Da es sich um ein Modell handelte, das nicht für in vivo Versuche vorgesehen war, wurde dieser Prototyp nicht mit Ballons ausgestattet und es konnte auf den supra- und subvalvulären Teil des Arbeitstrokars verzichtet werden.

Prototyp IV

Prototyp IV war der erste, voll funktionsfähige Prototyp mit rotierbarem Inlay. Anstatt zwei Öffnungen am Bluteinlass des Arbeitstrokars wurde eine zusätzliche Öffnung hinzugefügt, um zu gewährleisten, dass ein ausreichender Blutfluss erzeugt werden konnte, auch wenn der Prototyp partiell an einer Wand im Ventrikel anlag. Der supra- und subvalvuläre Teil wurde mit zwei Metallstreben verbunden, die aus Teilen der Metallkanüle eines Venenverweilkatheter bestanden. Die Streben wurden zunächst nur auf ihre Stabilität getestet und dienten nicht (wie bei Prototyp VI und VII) als Zuleitung zum supra- und subvalvulären Ballon. Als supra- bzw. subvalvuläre Ballons wurden selbsthergestellte Ballons verwendet. Diese konnten auf den Außendurchmesser von 20 mm besser angepasst werden als Ballons, die einem Trachealtubus entnommen wurden. Außerdem waren die selbsthergestellten Ballons in sich geschlossen und hatten nur eine Öffnung mit einem Durchmesser von 3 mm, an der die Zuleitung fixiert wurde. Die selbsthergestellten Ballons konnten somit einfacher abgedichtet werden. Bei der Verwendung von Ballons von einem Trachealtubus in Kombination mit einer Zuleitung, die von extern angebracht wurde, entstand immer ein schwer abzudichtender Bereich am Übergang zwischen Zuleitung und Ballon. Dieser Bereich stellte sich auch als Schwachstelle bei kommenden Versuchen heraus (Abb. 4.2.#).

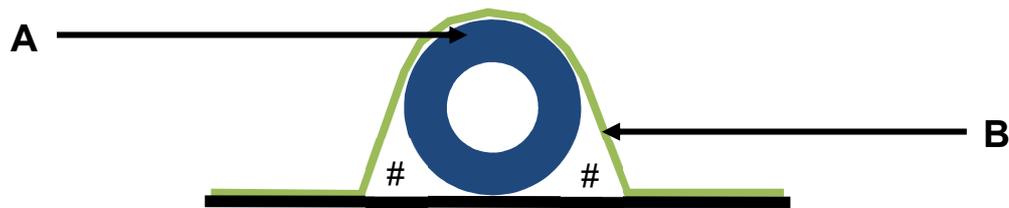


Abb. 4.2: Blick von oben auf den Querschnitt des Übergangs zwischen Zuleitung (A) und Ballon (B). Der Bereich unterhalb der Zuleitung war schwer abzudichten (#).

Das Inlay wurde erstmals mit zwei Arbeitskanälen ausgestattet mit der Absicht eine Klappe zu greifen, während man die Arbeitskammer mit dem Endoskop inspizierte.

Prototyp V

Bei Prototyp V wurden vor allem Modifikationen an den Ballons vorgenommen. Als Unterlage für die supra- und subvalvulären Ballons wurden Schrumpfschläuche verwendet. Die Schrumpfschläuche wurden dann mit der Zuleitung zum supra- bzw. subvalvulären Ballon untertunnelt (Abb. 4.3.A/B). Die Spitze der Zuleitung wurde mittig unter den Ballons ausgeführt. Somit konnte im Bereich der Ballons eine in der Wand integrierte Zuleitung simuliert werden. Da die Zuleitung unter den Schrumpfschläuchen verlief und somit kein direkter Berührungspunkt zu den Ballons entstand, gestaltete sich die Abdichtung der Ballons einfacher.

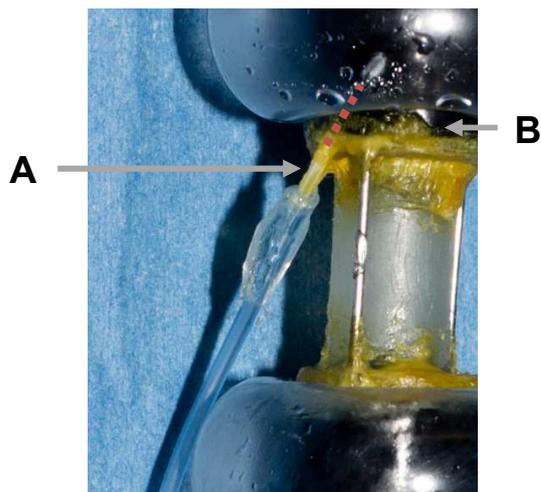


Abb. 4.3: Zuleitung (A), die den Schrumpfschlauch (B) untertunnelt (rote gestrichelte Linie)

Durch die Verwendung der Schrumpfschläuche als Unterlage vergrößerte sich der Durchmesser supra- und subvalvulär um 3 mm, was bei den zukünftigen Prototypen nicht der Fall war, da hier auf die Schrumpfschläuche verzichtet werden konnte. Es wurden auch Ballons verwendet, die einem Trachealtubus entnommen wurden, da sich die selbsthergestellten Ballons als nicht praktikabel erwiesen hatten. Diese rupturierten häufig und die Abdichtung zwischen Zuleitung und Ballon stellte sich durch die Materialeigenschaften des Dubliersilikons als nicht leistungsfähig heraus (siehe Punkt 4.4). Zur Beurteilung der Abdichtungsfähigkeit der neuen Ballons wurde wiederum nur ein Kanal in das Inlay integriert, durch den das Endoskop in die Arbeitskammer eingeführt werden konnte. Der Außendurchmesser wurde auf 17 mm reduziert. Dieser Durchmesser wurde dann auch als Grundlage für die mit dem Rapid-Prototyping-Verfahren hergestellten Prototypen verwendet, da die Applikation bei den in vitro Versuchen problemlos möglich war und der Zugangsschnitt nicht zu groß gemacht werden musste.

Rapid Prototyping Modell der ersten Generation (Prototyp VI, Version 1)

Die in den Vorversuchen gesammelten Erfahrungen wurden bei der Planung des Prototyps VI berücksichtigt. Die Anordnung der Arbeitskanäle wurde von einer früheren Forschungsarbeit übernommen [41].

Prototyp II hatte vier Öffnungsflächen als Bluteinlass. Die sich daraus ergebenden vier Streben zeigten keine Rotationsstabilität, bedingt durch die Materialeigenschaften (Karton) des Prototyps. Bei den kommenden Generationen konnte diese nicht mehr beobachtet werden, da die Stabilität von Polypropylen bzw. PVC höher war. Somit wurde Prototyp VI mit vier Öffnungsflächen konzipiert.

Prototyp VI hatte mit eingeführtem (Arbeits-) Inlay keine Spitze und es wurde vermutet, dass sich dadurch der Applikationsvorgang als schwierig gestaltet. Somit wurde zusätzlich ein auf den Arbeitstrokar abgestimmtes Einführinlay konzipiert, das nach Applikation durch das (Arbeits-) Inlay ausgetauscht werden sollte. Dieses Einführinlay vereinfachte den Applikationsvorgang bis zum Inlay-Wechsel. Da die Ballons beim Wechsel nicht inflatiert waren, wurden diese nach dem Herausziehen des Einführinlays durch die Vorderwand des Ventrikels nach innen gedrückt. Der supra-avalvuläre Ballon wurde dann häufig im Bereich der Arbeitskammer zwischen Inlay und Arbeitstrokar geklemmt und der sub-avalvuläre Ballon im Bereich des Bluteinflusses (Abb. 4.4.A). Es kam so zur Beschädigung der Ballonoberfläche, die eine Inflation unmöglich machte (Abb. 4.5.A).

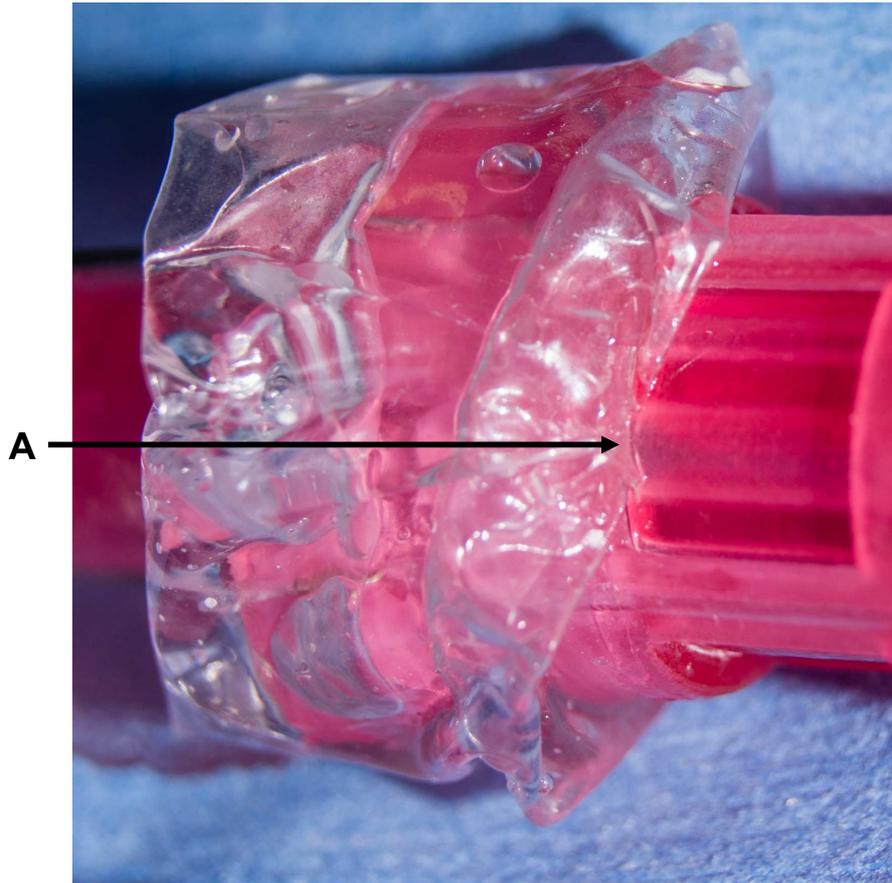


Abb. 4.4: Einklemmter subvalvulärer Ballon nach Einführen des Inlays (A).



Abb. 4.5: Beschädigter subvalvulärer Ballon nach Einklemmung zwischen Inlay und Arbeitstrokar (A).

Durch die flache Spitze des Prototyps bestand die Gefahr, dass der Ausflussbereich komplett verlegt wurde, wenn dieser einer Wand anlag. Insbesondere im Bereich des Truncus pulmonalis zeigte sich das, da dieser eine nach dorsal abfallende Biegung hat bevor er sich in die Aa. Pulmonalis aufteilt (Abb. 4.6.A). Dadurch wurde der Ausflusstrakt komplett blockiert und es konnte kein Durchfluss etabliert werden. Dies zog eine häufige Neupositionierung des Prototyps nach sich. Bei einem kleinen Herz konnte die korrekte Positionierung problematisch werden, wenn nicht genug Abstand zwischen Klappenebene und dem Bogen des Truncus pulmonalis war.

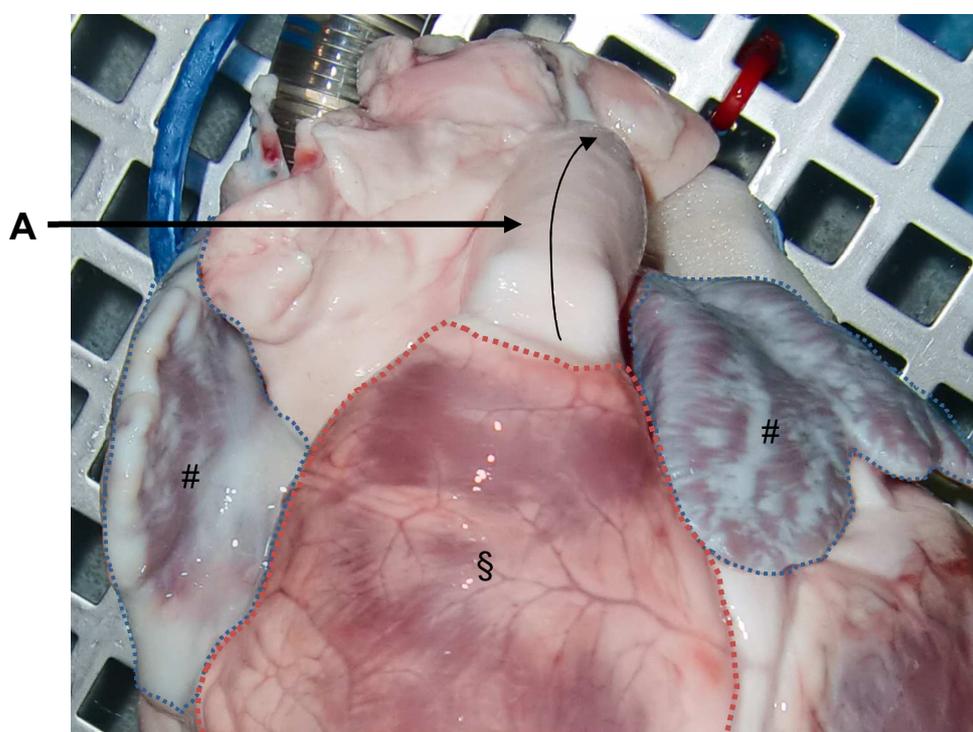


Abb. 4.6: Blick von Ventral auf das Herz mit rechtem Ventrikel (§), nach dorsal verlaufendem Truncus pulmonalis (A) und den beiden Herzohren (#).

Zwischen dem subvalvulären Teil und dem supra-valvulären Teil wurden initial zwei Metallstreben verwendet. Die beiden Fixpunkte (Metallstreben) lagen sich direkt gegenüber und verursachten eine Rotationsinstabilität des supra-valvulären Teils. Durch die Flexibilität der Metallstreben verlagerte sich außerdem der supra-valvuläre Teil nach Herausziehen des Einführinlays nach lateral bei Druck von der Seite (Abb. 4.7). Dann konnte das (Arbeits-) Inlay nicht mehr appliziert werden. Die Metallstreben zwischen dem supra-valvulären und subvalvulären Teil waren mit Sekundenkleber fixiert. Durch Rotationskräfte bei Drehung des Inlays

oder seitlichen Druck konnte es passieren, dass sich der unflexible Kleber zur Fixierung der Streben gelöst hat. Wenn es sich um die Strebe handelte, die zur Verbindung der Luftleitung zum supravalvulären Ballon diente, entstand dadurch eine Undichtigkeit des Ballons.

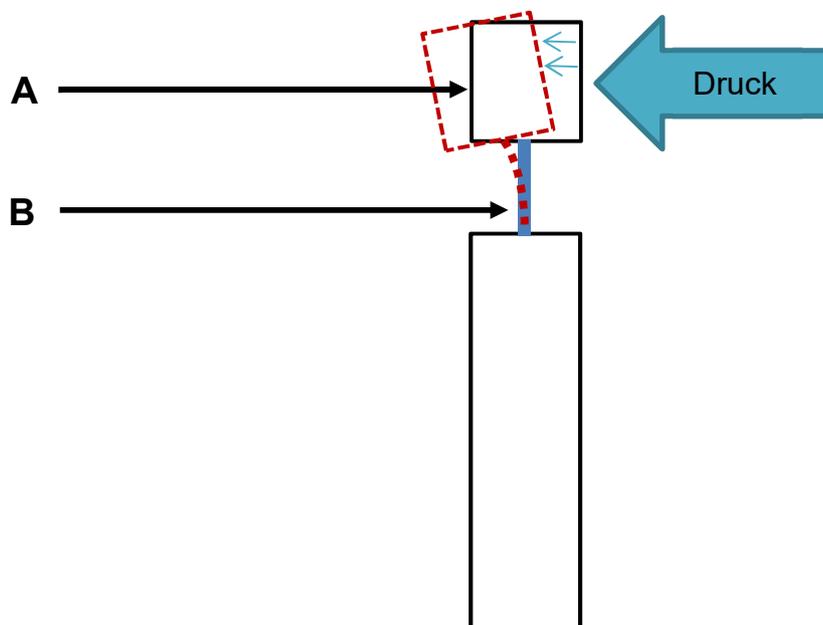


Abb. 4.7: Grafische Darstellung der Verlagerung des supravalvulären Teils (A) bei Druck von lateral und Fixierung durch zwei Metallstreben (B). (Blick von lateral auf den Prototyp)

Das Material der ursprünglich verwendeten Ballons war sehr widerstandsfähig bei starker Dehnung, insbesondere an den geklebten Befestigungsstellen. Die Form der Ballons war jedoch nicht optimal für die Verwendung an den Prototypen, da bei Inflation der Durchmesser kleiner war als die Höhe (3 cm x 4,3 cm). Dadurch reichten die Ränder des Ballons über die Klebestelle und verlegte damit ein Teil des Bluteinlasses bzw. der Arbeitskammer (Abb. 4.10.A).

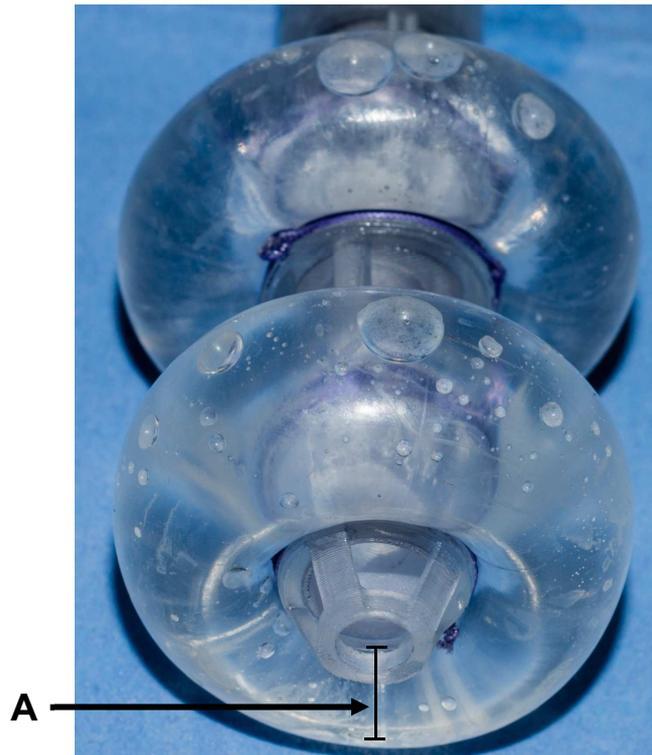


Abb. 4.8: Blick auf die inflatierten Ballons mit einem über die Klebestelle hinausragenden Ballon (A).

Rapid Prototyping Modell der ersten Generation (Prototyp VI, Version 2)

Produktionstechnisch bedingt gab es bei Prototyp VI (Version 1) Durchmesserabweichungen im Millimeterbereich zwischen Inlay und Arbeitstrokar. Aufgrund dessen wurde der Prototyp erneut gefertigt. Bei Prototyp VI (Version 2) wurden dann durch die Erfahrungen mit Prototyp VI (Version 1) vier anstatt zwei Metallstreben verwendet. Außerdem wurde das Ballondesign gewechselt. Die Ballons der Firma Mallinckrodt™ waren in ihrer Form besser für die Prototypen geeignet. Das Durchmesser- Höhen- Verhältnis war ca. 1:1 (4,4 cm x 4,2 cm).

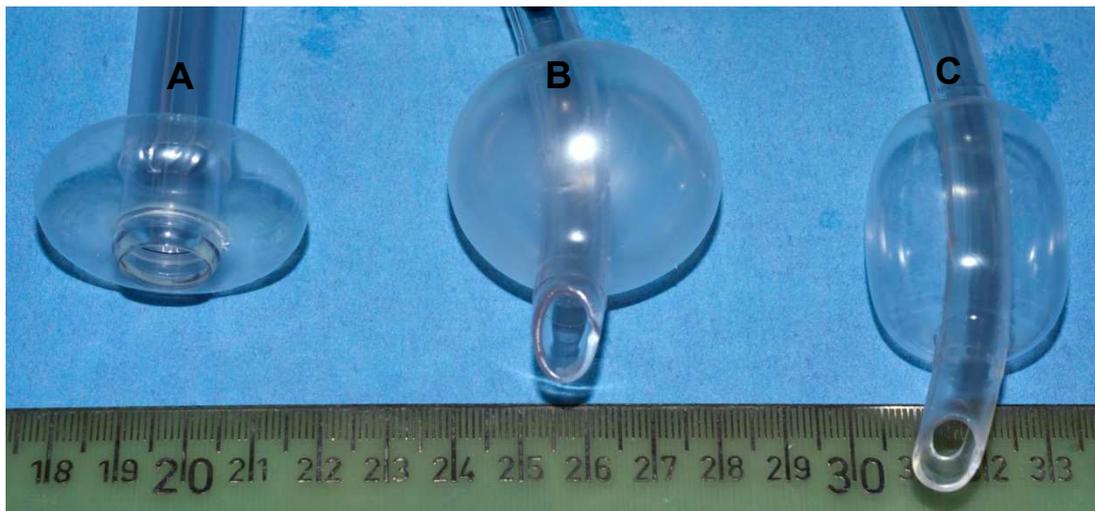


Abb. 4.9: Durchmesser-Höhen-Verhältnis der verschiedenen Hersteller. Applied Medical™ (A), Mallinckrodt™ (B) und Teleflex Medical Europe Ltd (C).

Rapid Prototyping Modell der zweiten Generation (Prototyp VII)

Unter Zuhilfenahme der Ergebnisse aus den experimentellen Versuchen wurde der neue Prototyp hergestellt.

Es wurde aufgrund der oben genannten Nachteile auf das Einführinlay verzichtet. Außerdem wurde der Arbeitstroker mit einer Spitze versehen, die es zum einen ermöglichte den Prototyp ohne viel Widerstand zu applizieren, zum anderen verhinderte diese Spitze ein komplettes Anliegen an die Aortenwand nach Applikation. Zur Verbindung des supra- und subvalvulären Teils wurden wiederum vier Metallstreben verwendet, die jedoch mit flexiblem Sekundenkleber fixiert wurden. Durch dieses Material wurde die Gefahr minimiert, dass eine Strebe durch Hebelkräfte herausgebrochen wird.

Der supra- bzw. subvalvuläre Ballon wurde bei diesem Prototyp einem Ballontroker entnommen (Abb. 4.9.A). Diese Ballons hatten das optimale Verhältnis zwischen Höhe und Durchmesser (15 mm x 40 mm). Außerdem passten die Ballons mit einer Höhe von 15 mm optimal auf den supra- bzw. subvalvulären Teil des Trokars. Zum Inflatieren wurde nur noch NaCl-Lösung verwendet, da das Leitungswasser im Umkreis von München einen Härtegrad zwischen 13,1 und 18,4 Grad deutscher Härte (dH) aufwies und dadurch Ablagerungen auf der Innenseite der Ballons verursachte, die vermutlich deren Stabilität beeinflusst. Ein weiterer großer Vorteil der Ballons war die Möglichkeit

der Reparatur. Da die Ballons aus einem nicht flexiblen Kunststoff bestanden, konnte man Löcher mit flexiblem Sekundenkleber sicher verschließen.

Bei Prototyp VI (Version 1) und VI (Version 2) gab es produktionstechnisch große Diskrepanzen im Durchmesser des Inlays bzw. des Arbeitstrokars. Deshalb wurde der Abstand zwischen Inlay und Arbeitstrokars bei Prototyp VII auf 0,3 mm anstatt 0,1 mm vergrößert, um die Passgenauigkeit zu optimieren. Die Produktionsqualität des siebten Prototyps war jedoch so genau, dass durch die 0,3 mm Abstand bei inflatierten Ballons Blut bzw. Farbpartikel in die Arbeitskammer treten konnten. Supravalvulär wurde deshalb dieser Abstand durch zwei Hartgummidichtungsringe überbrückt und abgedichtet. Subvalvulär musste der Bereich zwischen Bluteinlass und Arbeitskammer mit drei Schichten Klebeband umwickelt werden, die dann den Abstand ausglich.

Probleme während der in vitro Versuche

Hier werden Probleme diskutiert, deren Auftreten einer Systematik unterlag.

Der Stumpf der A. pulmonalis wurde bei jedem Herz vor Versuchsbeginn mit einer Gefäßprothese verlängert. Hier zeigte sich, dass die Spitze des Prototyps nach Applikation sehr häufig an der Wand der Gefäßprothese anlag. Da die verwendeten Prothesen aus PET bzw. PTFE bestanden und deshalb eine sehr geringe Flexibilität aufwiesen, erhöhte sich dadurch der Druck im rechten Ventrikel.

Ein anderes Problem betraf die intraventrikuläre Druckmessung. In den Herzen befanden sich kleinste Partikel, wie z.B. geronnenes Blut oder sonstige freie Gewebeteile, die das Lumen der Messsonde verlegt bzw. eingeengt haben. Die Messergebnisse waren dann nicht mehr korrekt und die Sonde musste mit NaCl-Lösung gespült werden. War dies inmitten einer Messreihe der Fall, musste diese komplett von Anfang an wiederholt werden, da nicht mehr gewährleistet war, dass die Drücke nach der Spülung exakt denen vor der Spülung entsprachen.

Bei Prototypen der Generation VI zeigte sich in vitro das Problem, dass bei dem Wechsel von Einführinlay und normalen Inlay der supravalvuläre Ballon zwischen Inlay und Arbeitstrokars eingeklemmt wurde. In diesem Fall konnte das Inlay nicht komplett vorgeschoben werden. Außerdem bestand die Gefahr, dass die Oberfläche der Ballons beschädigt wurde.

4.4 Zusatzprojekte

Selbst hergestellte Ballons

Bei den Vorversuchen zeigte sich, dass sich die Abdichtung der Ballons die einem Trachealtubus entnommen wurden, als schwierig gestaltete, wenn eine Zuleitung verwendet wurde, die nicht in der Wand des Arbeitstrokars integriert war (Abb. 4.2). Außerdem wurden im Rahmen der Vorversuche mehrere verschiedene Durchmesser von Prototypen verwendet, an die die Ballons immer angepasst werden mussten. War der Außendurchmesser des Prototyps kleiner als die Öffnungen des Ballons, so entstanden beim Befestigen der Ballons Falten, die eine Abdichtung erschwerten. Wenn der Außendurchmesser des Prototyps größer war als die Öffnungen des Ballons, so entstanden Spannungen am Ballon die dazu führten, dass die Expansion bei Inflation ungleichmäßig war. Um diese Probleme zu lösen, wurde ein Ballon entwickelt, der in sich geschlossen war und nur eine Öffnung für die Zuleitung hatte. Als Material wurde Dubliersilikon verwendet, weil es bei guter Flexibilität auch stabil war. Die Integrität des Ballons war jedoch gefährdet, wenn bei der Produktion eine Stelle etwas dünner ausfiel. Der Ballon rupturierte dann bereits bei geringem Innendruck. Die Materialeigenschaften des Dubliersilikons erschwerten die Befestigung anderer Teile an den Ballons. Sämtliche verwendete Kleber hafteten nur sehr schwach an der Oberfläche. Somit war der Übergang zwischen Zuleitung und Ballon eine Schwachstelle hinsichtlich der Dichtigkeit. Der Ballon war ein in sich geschlossener Ring, der mit Sekundenkleber am Prototyp befestigt werden musste, um ein Verrutschen zu verhindern. Da der Sekundenkleber nach Aushärten eine feste, unflexible Masse war, verlor der Ballon an der Stelle der Fixierung seine Elastizität und wurde dadurch anfällig für Einrisse bei Belastung. Die im Ballon verbliebenen Wachsreste, bedingt durch das Produktionsverfahren, vergrößerten durch ihre Masse den Durchmesser des Ballons. Somit waren die selbsthergestellten Ballons im Verhältnis zu den Ballons, die einem Trachealtubus entnommen wurden, breiter.

Aufgrund der negativen Eigenschaften der selbsthergestellten Ballons wurden ab dem Prototyp V nur noch Ballons verwendet, die einem Trachealtubus bzw.

einem Ballontrokar entnommen wurden. Außerdem war ab Prototyp V die Zuleitung in der Wand des Prototyps integriert.

Künstliche Klappe

Nach Applikation der Prototypen war die natürliche Funktion der Pulmonalklappe nicht mehr gegeben. Somit musste eine künstliche Klappe in die Prototypen integriert werden. Ab Prototyp VI war dies notwendig, da diese auch in vivo zum Einsatz kamen. Es wurde initial überlegt, ob eine feste, mechanische Klappe mit einem Scharnier oder eine flexible Klappe zum Einsatz kommen sollte. Aufgrund der einfacheren Umsetzbarkeit entschied man sich dann für die flexible Klappe. Nach mehreren Tests wurde eine Klappe konzipiert, die zwei Flügel hatte, welche im 45° Winkel aufeinander zuliefen. Durch diese Form war ein optimaler Öffnungs- und Schließvorgang in vitro zu beobachten. Als Material wurde Dubliersilikon verwendet, da dieses gut zu verarbeiten war und bei hoher Flexibilität sehr gute Stabilität bot. Um eine optimale Öffnung zu gewährleisten, mussten genau drei Schichten Dubliersilikon verwendet werden. Bei zwei Schichten Silikon war die Klappe zu instabil. Bei vier Schichten stieg der Öffnungsdruck stark an, was sich auch bei Prototyp VII in vivo zeigte. Aufgrund des vergrößerten Innendurchmessers an der Spitze mussten bei diesem Prototyp vier Schichten Dubliersilikon verwendet werden, um die Klappe in der Spitze des Inlays fixieren zu können.

Selbstinflatierende Ballons

Um die Gefahr der Ruptur eines Ballons zu umgehen, entstand die Idee eines selbstinflatierenden Ballons. Durch einen Schaumstoffkern, der unter dem Ballon angebracht wurde, sollte eine externe Inflation mit Druck nicht mehr notwendig sein. Es wurde auch vermutet, dass der expandierte Schaumstoff sich besser der Umgebung anpasste und nicht wie ein normaler Ballon durch Druck die Umgebung verformte. Während des Applikationsvorgangs standen der supra- und subvalvuläre Ballon unter Sog, damit der Schaumstoff in ihnen komprimiert wurde. Durch das Öffnen des Dreiwegehahns an der Zuleitung, sollte dann dem Schaumstoff die Möglichkeit der Expansion gegeben werden. Es wurde ein Schaumstoff mit einem hohen Raumgewicht gewählt, da dieser mehr Druck bei

Expansion aufbauen konnte. Durch die größere Masse, im Vergleich zu einem Schaumstoff mit niedrigem RG, vergrößerte sich dadurch der Durchmesser des Prototyps um mehr als 5 mm, auch im komprimierten Zustand. Während der in vitro Versuche zeigte sich dann, dass der Schaumstoff nicht genug Druck aufbauen konnte, um eine isolierte Arbeitskammer etablieren zu können. Durch Nachinflation mit Druck konnte die Abdichtung dann gewährleistet werden. Es war nicht möglich einen Schaumstoff zu finden, der einerseits genug Druck aufbauen konnte, um eine isolierte Kammer zu etablieren, und der andererseits den Durchmesser des Prototyps so wenig steigerte, um eine problemlose Applikation zu ermöglichen.

Ein wichtiger Aspekt betraf die Entfernung des Ballons bei einem Defekt der äußeren Hülle. In diesem Fall war der Ballon kontinuierlich inflatiert. Eine Entfernung des Ballons war nur möglich, wenn es sich um einen kleinen Defekt handelte bei dem es noch möglich war eine Deflation unter kontinuierlichem Sog zu erreichen. Andernfalls war es nicht möglich den Ballon zu entfernen, ohne größere Schäden zu verursachen.

4.5 Leistungsfähigkeit der Prototypen und Zukunftsperspektiven

Die in vitro Versuche zeigten, dass es möglich ist, die Pulmonalklappe zuverlässig zu isolieren, zu inspizieren und zu greifen. Durch die Weiterentwicklung der Rapid-Prototypes konnte in vitro auch ein deutlich geringerer intraventrikulärer Druck bei Isolation der Pulmonalklappe erreicht werden. Im Vergleich zur ersten Generation der Rapid-Prototypes sank der intraventrikuläre Druck bei der zweiten Generation bei einem Fluss von 3 Liter/Minute im Median von 7,00 mmHg (Range 3,00 - 12,00 mmHg) auf -0,50 mmHg (Range -10,00 – 5,00 mmHg). Dies wurde durch die überarbeitete Spitze des Rapid-Prototypes der zweiten Generation begründet, durch die der Widerstand im Ausflussbereich des Trokars nach Inflation der Ballons so weit sank, dass die gemessenen Druckwerte die Baseline sogar unterschritten. Außerdem reduzierte sich die gesamte Applikationszeit, ebenso wurde die Häufigkeit endokardialer Schäden deutlich gesenkt.

In vivo konnte ein stabiler ventrikulär-pulmonal arterieller Bypass über 16:58 Minuten etabliert werden (Diagr. 3.9). Außerdem war es möglich, eine Klappe am schlagenden Herzen zu isolieren und auch zu visualisieren (Abb. 3.23). Im Anschluss an diesen Versuch konnte bei stabilen Kreislaufverhältnissen post Isolation sogar eine zweite Versuchsreihe durchgeführt werden. Dies zeigte, dass die Generierung einer transventrikulären Klappenisolationenkammer mit passivem Durchfluss in Porcinen in vivo Modellen möglich ist. Dies ist die Grundvoraussetzung für eine zukünftige, minimalinvasive Resektion einer Herzklappe ohne extrakorporale Zirkulation. Es ist jedoch zu beachten, dass die Reproduzierbarkeit in vivo noch nicht gegeben war. Die Isolation der Klappe am schlagenden Herzen war noch von vielen Faktoren abhängig. Die Größe des Herzes, die Distanz vom Apex zur Pulmonalklappe und andere anatomische Gegebenheiten verlangten eine äußerst genaue Abwägung der Position des Zugangsschnittes (Abstand zum Anulus), der Position der Spitze des Prototyps und des Winkels, in dem der Prototyp durch den Anulus geführt wird. Wenn einer dieser Faktoren nicht ganz korrekt war, konnte keine suffiziente Isolation der Klappe hergestellt werden oder der intraventrikuläre Druck stieg zu sehr an. Bei allen in vitro und in vivo Versuchen wurde der Prototyp durch eine nicht kalzifizierte Klappe geführt. Es muss noch evaluiert werden, ob eine Anpassung des Durchmessers oder der Form des Prototyps vorgenommen werden muss, wenn es sich um stark kalzifizierte Klappen handelt. Bei den in vivo Versuchen war zu beobachten, dass eine selbsthergestellte Klappe mit vier anstatt drei Schichten Dubliermasse den Ausflusswiderstand so sehr erhöhte, dass eine längere Isolation der Klappe nicht möglich war.

Um eine reproduzierbare Isolation der Pulmonalklappe in Zukunft bewerkstelligen zu können, müssen die Prototypen weiterentwickelt werden. Es ist zu überlegen, ob man die flexible Klappe durch eine andere Klappe ersetzt, die einen geringeren Ausflusswiderstand besitzt. Aufgrund der anatomischen Verhältnisse, insbesondere des steilen Abfalls der A. pulmonalis und den daraus resultierenden Problemen, könnten die zukünftigen Prototypen mit einer flexiblen, schlauchartigen Spitze versehen werden, die sich dem Arterienverlauf anpasst und somit das Problem des verlegten Ausflusstraktes eliminieren würde.

Die Versuchsreihen wurden alle rechtsventrikulär durchgeführt. Eine Übertragung auf das linksventrikuläre System gestaltet sich als schwierig, da hier

anatomische Unterschiede bestehen, die eine signifikante Auswirkung auf die Funktionalität der Prototypen hätten. Es ist noch nicht möglich, eine supralvalvuläre Abdichtung zu etablieren unter Aussparung der Koronarostien, die sich direkt im Bereich der Isolationskammer bzw. des supralvalvulären Ballons befinden würden. Außerdem herrschen im linken Ventrikel höhere Druckverhältnisse, die eine suffiziente Abdichtung erschweren könnten.

Es beschäftigen sich momentan mehrere Arbeitsgruppen mit der Resektion einer Aortenklappe vor Implantation eines Klappenstents. Es werden verschiedene Ansätze verfolgt die unterschiedliche Resektionszeiten aufweisen. Bei einem Ansatz mit einem Thulium YAG-Laser, der in vivo getestet wurde, wurden zur Resektion einer Klappe durchschnittlich $7,4 \pm 2,5$ min benötigt [42]. Mit einem Wasserskalpell wurden in vitro $6 \pm 2,4$ min für eine kalzifizierte menschliche Aortenklappe benötigt [23].

Andere Forschungsarbeiten befassen sich mit einer mechanischen Resektion der Aortenklappe durch einen Stanzmechanismus [25, 43] oder durch ein Cutting-Tool mit expandierbaren Klingen [44]. Durch das mechanische Entfernen der Klappe ergibt sich eine geringere Resektionszeit, von der der Patient profitieren würde. In vitro wurden mit einem Stanzmechanismus 45 ± 30 Sekunden [25] benötigt, um eine kalzifizierte Klappe heraus zu stanzen und mit dem Cutting-Tool konnte eine kalzifizierte Klappe in vitro unter 30 Sekunden entfernt werden.

Durch das mechanische Entfernen der Klappe besteht jedoch wiederum die Gefahr, dass entstehendes Debris eine Embolie verursacht. Außerdem besteht nach Resektion der Klappe nicht die Möglichkeit zur visuellen Kontrolle der Schnittländer. Würde man beide Systeme kombinieren, könnte man die isolierte Klappe durch einen Stanzmechanismus entfernen, während ein ventrikulär arterieller Bypass etabliert ist (Abb. 4.10). Die Gefahr einer Embolie würde somit minimiert werden und eine visuelle Kontrolle wäre möglich.

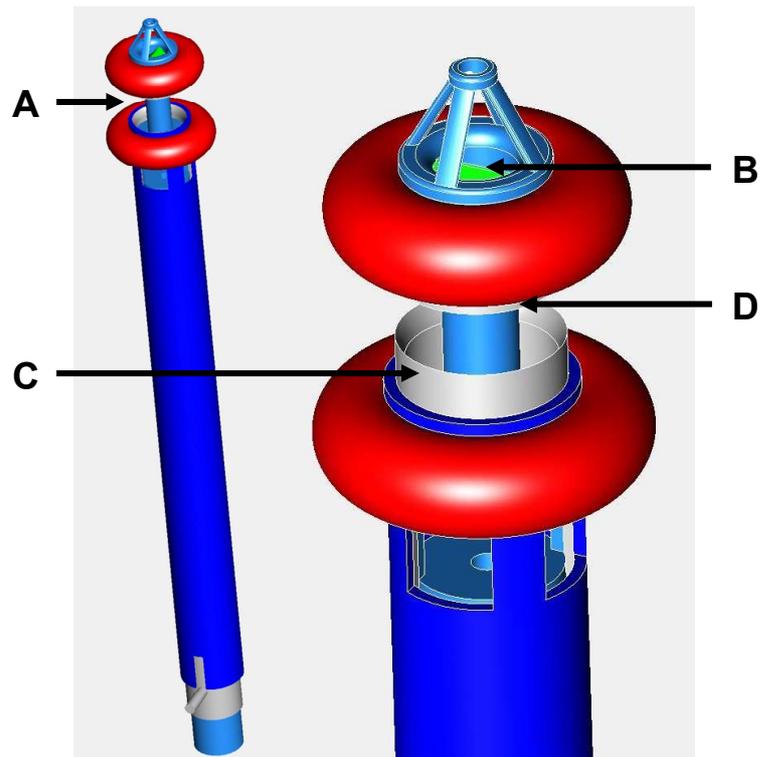


Abb. 4.10: Prototyp mit Isolationskammer (A). Integrierter Blutflusskanal, der mit einer künstlichen Klappe ausgestattet ist (B). Stanzmechanismus, der aus einem Rundmesser (C) mit zusammenklappbarem Gegenstück (D) besteht.

5 Zusammenfassung

Die steigende Prävalenz der Aortenklappenstenose und die dadurch entstehenden Komplikationen haben sich über die letzten Jahre zu einem ernst zu nehmenden gesellschaftlichen Problem entwickelt [41, 45–48]. Die demographische Entwicklung mit dem zunehmend älter werdenden Patientenkollektiv bedarf einer Alternative zur offenen Herzoperation, um möglichst vielen Patienten eine kurative Behandlungsmöglichkeit anbieten zu können. Der perkutane Klappenersatz ist momentan das erfolgversprechendste Behandlungsverfahren für inoperable Patienten [35, 49–51]. Sowohl paravalvuläre Leckagen, als auch zentrale bzw. periphere Embolien gehören mit zu den häufigsten post interventionellen Komplikationen [52–68], deren Auftreten sich durch eine vorherige Resektion der kalzifizierten Klappe vermeiden lassen könnten. Die transapikale Resektion von Aortenklappen in vivo wurde bereits von einer Forschungsgruppe in Kiel erfolgreich durchgeführt [21, 23, 26–29, 41]. In dieser Arbeit ging es um die Entwicklung eines Kathetersystems, das eine Isolation der Pulmonalklappe ermöglichen sollte und gleichzeitig einen ventrikulär arteriellen Bypass etabliert, ohne die Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation oder eines Pumpenmechanismus. Dieses Kathetersystem war mit einem um 360° rotierbaren Inlay ausgestattet, das eine Erreichbarkeit aller Klappensegel ermöglichte. Es wurden sieben Prototypen entwickelt wovon zwei durch das Rapid-Prototyping-Verfahren hergestellt wurden. Diese wurden in vitro und in vivo getestet. In vitro konnte im Vergleich zur ersten Generation bei der zweiten Generation der Rapid-Prototyping-Modelle ein deutlich geringerer Druckanstieg verzeichnet werden. Die Läsionshäufigkeit verringerte sich ebenfalls. In vivo konnte über 16:58 Minuten ein stabiler Bypass etabliert werden und es konnte die Pulmonalklappe am schlagenden Herzen isoliert und visualisiert werden.

Um die zukünftige Resektion der Klappen zu ermöglichen und um die anatomischen Gegebenheiten an der Aortenklappe zu beherrschen, müssen die Prototypen noch weiterentwickelt werden.

6 Abbildungsverzeichnis

Anmerkung: Die Längeneinheiten auf sämtlichen Abbildungen entsprechen dem metrischen System. Jeder abgebildete Zentimeter ist in zehn Millimeter unterteilt.

Abb. 2.1: Prinzip der TVIC (A) mit extrakorporaler Zirkulation (§) und Prinzip des passiven intrakardialen Bypasses (B). Die Arbeitskammer wird von einem supra- und subvalvulären Ballon begrenzt (*). Eine künstliche Klappe (#) übernimmt die Funktion der nativen Klappe (§). Die HLM wird mit Blut aus der V. cava superior (Ω) versorgt.	5
Abb. 2.2: Wachsdraht mit Ballon-Teil (A) und Zuleitungsteil (B).	6
Abb. 2.3: Der Blutflusskanal wurde an supra- und subvalvulärer Position mit dem Cuff eines Larynx- und Trachealtubus (A) und an subvalvulärer Position mit einem selbst gegossenen Cuff (B) versehen. An diesem wurde die Zuleitung fixiert, die einem Trachealtubus entstammt (C). Der selbst hergestellte Bluteinlass (D). Die Verbindungsstelle zwischen oberem und unterem Teil des Arbeitskanals (E).	7
Abb. 2.4: Modell eines Inlays (A) mit integriertem Arbeitskanal (C) und eines Arbeitstrokars (B).	9
Abb. 2.5: Rotierbares Inlay mit Blutflusskanal (A), Übergang (B) zum unteren Teil mit Bluteinlass (C) und Arbeitskanal (D). Die Verbindungsstelle des Arbeitstrokars (E) mit einem Longitudinalschnitt (F).	10
Abb. 2.6: Arbeitstrokars (A) mit selbst gegossenen Ballons (B), dessen sub- und supra- und subvalvulärer Teil mit zwei Metallstreben verbunden wurde (C). Der Bluteinlass (E) mit drei Öffnungen. Rotierbares Inlay (D), in dem zwei Arbeitskanäle (F) integriert wurden.	12
Abb. 2.7: Supra- und subvalvulärer Ballon, welche einem Trachealtubus entnommen und mit je einer Zuleitung zum Befüllen des Ballons versehen wurden (A), die im vorderen Teil aus einem Venenverweilkatheter bestand (B) und im hinteren Teil aus der Zuleitung eines Trachealtubus (C). Direkt unterhalb des subvalvulären Ballons war der Bluteinlass mit zwei Öffnungen (D).	14
Abb. 2.8: Vergrößerter Ausschnitt der Arbeitskammer mit PU-Zuleitung zum supra- und subvalvulären Ballon (C). Die Spitze der Zuleitung wurde nach Untertunnelung des Schrumpfschlauchs (B) zentral unter dem Ballon herausgeführt (A).	15
Abb. 2.9: Arbeitstrokars und Einführinlay der ersten Generation (links) mit CAD-Modell (rechts). Der supra- und subvalvuläre Teil wurde mit zwei Metallstreben verbunden (A). Die Ballons wurden einem Endotrachealtubus entnommen (B). Verbindungsleitung eines Discofix®-3 Dreiwegehahn als Zuleitung (C). Die Schleuse wurde einem Ballontrokars entnommen (D) (siehe auch Abb. 2.10.#).	16
Abb. 2.10: Die Schleuse eines Kii® BLUNT TIP SYSTEM mit Blick von oben (A), unten (B) und lateral (C). Zur Herstellung der Schleuse wurde die Gummidichtung entnommen (#).	17
Abb. 2.11: Arbeitstrokars der zweiten Generation mit supra- und subvalvulären Ballons, die einem Trachealtubus entnommen wurden (A). Der supra- und subvalvuläre Teil des Trokars wurde mit vier Metallstreben verbunden (B).	18
Abb. 2.12: Inlay mit selbst hergestellter Klappe (A) und Anfangsstück eines Pigtail-Katheters als Spüleitung (B).	19

Abb. 2.13: Prototyp VII mit blutdurchlässiger, abgestumpfter Spitze (A). Der supra- und subvalvuläre Teil wurden mit Metallstreben verbunden (B). Die Ballons wurden einem Ballontrokar entnommen (C). Die Gummidichtung stammt von einem Kii-Ballon (D). Das Inlay mit dem passenden Gegenstück zur Dichtung und einem Anschlag (E).	20
Abb. 2.14: POM-Rundstab mit abgeschrägter Spitze.	22
Abb. 2.15: POM-Rundstab mit Dubliermassenüberzug.	22
Abb. 2.16: Prototyp VI ausgestattet mit selbstinflatierenden Ballons an supra- und subvalvulären Position (A/B).	23
Abb. 2.17: Zugeschnittener Schaumstoffring für den supra- bzw. subvalvulären Ballon.	23
Abb. 2.18: Aufbau des Wet-Lab mit Zu- und Ableitung (A). Der Zulauf wurde durch eine venöse Zweistufenkanüle (B) gewährleistet, die im rechten Atrium platziert wurde. Das porcine Herz wurde mit einer Gefäßprothese (C) und der Druckmessung (D) versehen, nachdem es auf einem Aluminiumgitter (E) platziert wurde. Neben dem Wet-Lab befand sich die Instrumentenablage (F).	25
Abb. 2.19: Versuchsanordnung: Wet-Lab (A) das neben der Visualisierungs- und Messeinheit (B) stand. Lichtquelle (C). Die vom Operateur (D) und dem Assistenten (D1) durchgeführten Versuche wurden mithilfe einer Kamera (E) dokumentiert. Eine Volumenzirkulation im Versuchsaufbau im Sinne eines Kreislaufs wurde unter Zuhilfenahme einer Rollerpumpe simuliert (F).	27
Abb. 2.20: Eröffnete Perfusorspritze (A) die mit Kabelbindern (B) am Aluminiumgitter des Wet-Lab befestigt wurde. Der Prototyp wurde appliziert und die Ballons inflatiert, um eine Arbeitskammer zu etablieren (C). Um den Versuchsaufbau zu fotografieren zu können, wurde das Wasser auf dem Bild nicht in voller Intensität gefärbt.	28
Abb. 2.21: Typische Fotodokumentation nach einem in vitro Versuch. Zugangsschnitt an der distalen Vorderwand des rechten Ventrikels (A). Medialer (B) und lateraler (C) Teil der Vorderwand des rechten Ventrikels. Trikuspidalklappe (Cuspis anterior) (D). Klappenring der Pulmonalklappe (E) mit den drei Taschenklappen (Valvula semilunaris anterior (F), sinistra (G) und dextra (H)). Blick in den Truncus pulmonalis (I).	30
Abb. 3.1: Aufblasbarer Isolations-Ballon der ersten Generation mit ausgedünnter Stelle (A) und normaler Wandstärke (B).	33
Abb. 3.2: Ein eröffnetes Herz mit Einsicht in den rechten Ventrikel. Der Prototyp mit inflatiertem supra- bzw. subvalvulären Ballon (A,B) mit dazwischenliegender Pulmonalklappe (C). Der Bluteinlass am Trokar (α) ist auf den Einflussbereich vom rechten Atrium ausgerichtet (β).	34
Abb. 3.3: Einführprozedur des Prototyps I mit deflatierten Ballons (A,C). Bluteinlass des Prototyps ist noch nach ventral gerichtet (B) und wird dann in die korrekte Position rotiert. Kalibersprung zwischen Blutflusskanal und Arbeitskammer ist deutlich zu erkennen (D).	35
Abb. 3.4: Blick von unten in den Arbeitskammer (B) des Prototyp I mit Sicht auf den Blutflusskanal und Bluteinlass (A). Die Zuleitung zum supravulvulären Ballon wurde durch den Arbeitskammer geführt (C).	35
Abb. 3.5: Durch die Verlegung des Ausflusstrakts, bedingt durch das Anliegen der Spitze des Prototyps an ventralen Wand der A. pulmonalis, findet ein retrograder Fluss statt.	36
Abb. 3.6: Prototyp II mit Inlay (links) das um 360° im Arbeitskammer (rechts) drehbar ist.	37
Abb. 3.7: Prototyp III mit einem im Trokar (A) frei rotierbarem Inlay. Der Bluteinfluss des Inlays war passend auf die Öffnungsfläche des Arbeitstrokars ausgerichtet (B).	38
Abb. 3.8: Applikation von Prototyp IV. Es ist ein Kalibersprung zwischen Trokar und Ballon zu erkennen (A). Die Auftreibung am subvalvulären Ballon wird durch Wachsreste im Lumen verursacht (B).	39

Abb. 3.30: Läsion durch eine Mikrozange an der Valvula semilunaris sinistra der Pulmonalklappe mit einem Durchmesser von ca. 4 mm (A).....	64
Abb. 4.1: Blutflusskanal mit Einlass der noch nicht am Arbeitstrokcar fixiert wurde. Oberhalb des Bluteinlasses entsteht ein toter Winkel (#).....	79
Abb. 4.2: Blick von oben auf den Querschnitt des Übergangs zwischen Zuleitung (A) und Ballon (B). Der Bereich unterhalb der Zuleitung war schwer abzudichten (#).....	82
Abb. 4.3: Zuleitung (A), die den Schrumpfschlauch (B) untertunnelt (rote gestrichelte Linie) und mittig unter dem Ballon ausgeführt wurde.....	83
Abb. 4.4: Eingeklemmter subvalvulärer Ballon nach Einführen des Inlays (A).....	85
Abb. 4.5: Beschädigter subvalvulärer Ballon nach Einklemmung zwischen Inlay und Arbeitstrokcar (A).....	85
Abb. 4.6: Blick von Ventral auf das Herz mit rechtem Ventrikel (§), nach dorsal verlaufendem Truncus pulmonalis (A) und den beiden Herzohren (#).....	86
Abb. 4.7: Grafische Darstellung der Verlagerung des supra-valvulären Teils (A) bei Druck von lateral und Fixierung durch zwei Metallstreben (B). (Blick von lateral auf den Prototyp) ...	87
Abb. 4.8: Blick auf die inflatierten Ballons mit einem über die Klebestelle hinausragenden Ballon (A).....	88
Abb. 4.9: Durchmesser-Höhen-Verhältnis der verschiedenen Hersteller. Applied Medical™ (A), Mallinckrodt™ (B) und Teleflex Medical Europe Ltd (C).....	89
Abb. 4.10: Prototyp mit Isolationskammer (A). Integrierter Blutflusskanal, der mit einer künstlichen Klappe ausgestattet ist (B). Stanzmechanismus, der aus einem Rundmesser (C) mit zusammenklappbarem Gegenstück (D) besteht.....	96

7 Tabellenverzeichnis

Tab. 3.1: Dichtungsergebnisse der ersten Generation.	56
Tab. 3.2: Erste Generation: Druckwerte im Ventrikel.....	57
Tab. 3.3: Erste Generation: Druckwerte in der A. pulmonalis.	58
Tab. 3.4: Auswertung der makroskopisch sichtbaren Schäden.	59
Tab. 3.5: Dichtungsergebnisse der zweiten Generation.	60
Tab. 3.6: Zweite Generation: Druckwerte im Ventrikel.....	61
Tab. 3.7: Zweite Generation: Druckwerte in der A. pulmonalis.....	62
Tab. 3.8: Auswertung der makroskopisch sichtbaren Schäden.	62
Tab. 3.9: Intrakardiale Druckwerte während Versuch III.	69
Tab. 3.10: Systemische Druckwerte während Versuch III.	70
Tab. 3.11: Intrakardiale Druckwerte während Versuch IV.....	71

8 Diagrammverzeichnis

Diagr. 3.1: Druckmessung rechter Ventrikel bei 3,00 L/min. (WL = Wet-Lab).....	55
Diagr. 3.2: Druckmessung rechter Ventrikel bei 3,50 L/min. (WL = Wet-Lab).....	56
Diagr. 3.3: Druckmessung rechter Ventrikel bei 4,00 L/min. (WL = Wet-Lab).....	57
Diagr. 3.4: Druckmessung rechter Ventrikel bei 3,00 L/min. (WL = Wet-Lab).....	59
Diagr. 3.5: Druckmessung rechter Ventrikel bei 3,50 L/min.....	60
Diagr. 3.6: Druckmessung rechter Ventrikel bei 4,00 L/min. (WL = Wet-Lab).....	61
Diagr. 3.7: Intrakardial gemessene Drücke Post-Isolation. Die Embolie wurde durch Luft im rückführenden Schenkel vom Blutreservoir zum Versuchstier verursacht. (R.V. = Rechter Ventrikel; A.P. = A. pulmonalis).....	66
Diagr. 3.8: Intrakardiale Druckwerte während Versuch II.	66
Diagr. 3.9: Invasiv gemessener, systemischer Blutdruck und Herzfrequenz im Verlauf von Versuch II nach Inflation der Ballons (A) und Isolationszeit (grüne Fläche)	67
Diagr. 3.10: Systemische Druckwerte während Versuch II.....	67
Diagr. 3.11: SpO ₂ bei 65% O ₂ nach Inflation der Ballons (A) und Isolationszeit (grüne Fläche). 68	
Diagr. 3.12: Intrakardial gemessener Druck mit eingezeichnetem Beginn der Inflation der Ballons (A), Neupositionierung (B) und Isolationszeit (grüne Fläche).	68
Diagr. 3.13: Invasiv gemessener, systemischer Blutdruck und Herzfrequenz mit eingezeichneter Inflation der Ballons (A), Neupositionierung (B) und Isolationszeit (grüne Fläche).	69
Diagr. 3.14: SpO ₂ bei 65% O ₂	70
Diagr. 3.15: Intrakardial gemessener Druck mit eingezeichneter Inflation der Ballons (A), Neupositionierung des Prototyps (B) und Isolationszeit (grüne Fläche).....	71
Diagr. 3.16: Invasiv gemessener, systemischer Blutdruck und Herzfrequenz mit eingezeichneter Inflation der Ballons (A), Neupositionierung des Prototyps (B) und Isolationszeit (grüne Fläche).....	72
Diagr. 3.17: Systemische Druckwerte während Versuch IV.	72

9 Literaturverzeichnis

1. Contaldi C, Losi M-A, Rapacciuolo A, Prastaro M, Lombardi R, Parisi V, Parrella LS, Di Nardo C, Giamundo A, Puglia R, Esposito G, Piscione F, Betocchi S (2012) Percutaneous treatment of patients with heart diseases: selection, guidance and follow-up. A review. *Cardiovasc Ultrasound* 10:16. doi: 10.1186/1476-7120-10-16
2. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, Antunes M, Bax J, Cormier B, Cribier A, De Jaegere P, Fournial G, Kappetein AP, Kovac J, Ludgate S, Maisano F, Moat N, Mohr F, Nataf P, Piérard L, Pomar JL, Schofer J, Tornos P, Tuzcu M, van Hout B, Von Segesser LK, Walther T (2008) Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percu. *Eur Heart J* 29:1463–70. doi: 10.1093/eurheartj/ehn183
3. Fuster, O'Rourke, Walsh, Poole-Wilson H (2007) *Hurst's the Heart*, 12th ed. McGraw-Hill-Verlag
4. Pellikka P, Sarano ME, Nishimura R, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik J (2005) Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 111:3290–5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.495903
5. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS (1999) Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 341:142–7. doi: 10.1056/NEJM199907153410302
6. C.Schmidt (2007) *Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie*, 2nd ed. Steinkopff Darmstadt
7. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM (1992) 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* 13:704–8.
8. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, Acar P, Le Bidois J, Sidi D, Kachaner J (2000) Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet* 356:1403–5. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02844-0
9. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB (2002) Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 106:3006–8. doi: 10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8
10. Lutter G, Kuklinski D, Berg G, Von Samson P, Martin J, Handke M, Uhrmeister P, Beyersdorf F (2002) Percutaneous aortic valve replacement: an experimental study. I. Studies on implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123:768–76. doi: 10.1067/mtc.2002.121157
11. Attmann T, Jahnke T, Quaden R, Boening A, Muller-Hulsbeck S, Cremer J, Lutter G (2005) Advances in experimental percutaneous pulmonary valve replacement. *Ann Thorac Surg* 80:969–75. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.03.041
12. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, Sinhal A, Carere RG, Munt B, Ricci D, Ye J, Cheung A, Lichtenstein S V (2007) Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 116:755–63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698258

13. Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW (2005) Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 64:322–6. doi: 10.1002/ccd.20299
14. Lutter G, Quaden R, Osaki S, Hu J, Renner J, Edwards NM, Cremer J, Lozonschi L (2009) Off-pump transapical mitral valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 36:124–8; discussion 128. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.02.037
15. di Marco F, Gerosa G (2007) Percutaneous aortic valve replacement: which patients are suitable for it? A quest for a controlled use. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133:294–8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.08.074
16. Hamm CW, Arsalan M, Mack MJ (2015) The future of transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehv574
17. Khambadkone S, Coats L, Taylor A, Boudjemline Y, Derrick G, Tsang V, Cooper J, Muthurangu V, Hegde SR, Razavi RS, Pellerin D, Deanfield J, Bonhoeffer P (2005) Percutaneous pulmonary valve implantation in humans: results in 59 consecutive patients. *Circulation* 112:1189–97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.523266
18. Zegdi R, Ciobotaru V, Noghin M, Sleilaty G, Lafont A, Latrémouille C, Deloche A, Fabiani J-N (2008) Is it reasonable to treat all calcified stenotic aortic valves with a valved stent? Results from a human anatomic study in adults. *J Am Coll Cardiol* 51:579–84. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.023
19. Flecher EM, Curry JW, Joudinaud TM, Kegel CL, Weber P a, Duran CMG (2007) Coronary flow obstruction in percutaneous aortic valve replacement. An in vitro study. *Eur J Cardiothorac Surg* 32:291–4; discussion 295. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.04.033
20. Bombien R, Hümme T, Schünke M, Lutter G (2009) Percutaneous aortic valve replacement: computed tomography scan after valved stent implantation in human cadaver hearts. *Eur J Cardiothorac Surg* 36:592–4. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.04.068
21. Quaden R, Klawns G-R, Theisen-Kunde D, Lutter G (2007) Percutaneous aortic valve replacement: first endovascular resection of human aortic valves in situ. *Eur J Cardiothorac Surg* 31:305. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.10.039
22. Lutter G, Ardehali R, Cremer J, Bonhoeffer P (2004) Percutaneous valve replacement: current state and future prospects. *Ann Thorac Surg* 78:2199–206. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.09.019
23. Quaden R, Attmann T, Boening A, Cremer J, Lutter G (2005) Percutaneous aortic valve replacement: resection before implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 27:836–40. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.01.048
24. Bombien Quaden R, Leester-Schaedel M, Lozonschi L, Lutter G (2012) Transcatheter aortic valve replacement: transapical resection of the aortic valve in vivo. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 15:348–51. doi: 10.1093/icvts/ivs246
25. Astarci P, Glineur D, Elkhoury G, Raucant B (2012) A novel device for endovascular native aortic valve resection for transapical transcatheter aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 14:378–80. doi: 10.1093/icvts/ivr125
26. Bombien RH, Appel M, Attmann T, Klawns G-R, Schünke M, Hass C, Cremer J, Lutter G (2009) Percutaneous aortic valve replacement: gross anatomy and histological findings after transapical and endoluminal resection of human aortic valves in situ. *Eur J Cardiothorac Surg* 36:112–7, discussion 117. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.03.031
27. Quaden R, Attmann T, Schünke M, Theisen-Kunde D, Cremer J, Lutter G (2008)

- Percutaneous aortic valve replacement: endovascular resection of human aortic valves in situ. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135:1081–6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.11.036
28. Bombien RH, Lozonschi L, Cremer J, Lutter G (2010) Transcatheter valve replacement: Resection and valved stent implantation in a beating heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140:477–479. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.01.006
 29. Bombien R, Lesche C, Lozonschi L, Feucker M, Brinkmann R, Dahmen C, Schünke M, Cremer J, Lutter G (2010) Percutaneous aortic valve replacement: emerging tractability for sufficient intracardiac resection of the aortic valve. *Innovations (Phila)* 5:55–9. doi: 10.1097/IMI.0b013e3181ceed96
 30. Astarci P, Etienne P-Y, Raucent B, Bollen X, Tranduy K, Glineur D, Dekerchove L, Noirhomme P, Elkhoury G (2012) Transcatheter resection of the native aortic valve prior to endo valve implantation - A rational approach to reduce TAVI-induced complications. *Ann Cardiothorac Surg* 1:224–30. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.06.15
 31. Ngo DT, Sverdlow a L, Horowitz JD (2012) Prevention of aortic valve stenosis: a realistic therapeutic target? *Pharmacol Ther* 135:78–93. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.04.001
 32. Newby DE, Cowell SJ, Boon NA (2006) Emerging medical treatments for aortic stenosis: statins, angiotensin converting enzyme inhibitors, or both? *Heart* 92:729–34. doi: 10.1136/hrt.2005.066852
 33. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Lefevre T, Himbert D, Tchetché D, Carrié D, Albat B, Cribier A, Rioufol G, Sudre A, Blanchard D, Collet F, Dos Santos P, Meneveau N, Tirouvanziam A, Caussin C, Guyon P, Boschhat J, Le Breton H, Collart F, Houel R, Delpine S, Souteyrand G, Favereau X, Ohlmann P, Doisy V, Grollier G, Gommeaux A, Claudel J-P, Bourlon F, Bertrand B, Van Belle E, Laskar M (2012) Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 366:1705–15. doi: 10.1056/NEJMoa1114705
 34. Miller DC, Blackstone EH, Mack MJ, Svensson LG, Kodali SK, Kapadia S, Rajeswaran J, Anderson WN, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Leon MB, Smith CR (2012) Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 143:832–843.e13. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.055
 35. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S (2010) Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 363:1597–607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232
 36. Walther T, Falk V, Borger M a., Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Schuler G, Mack M, Mohr FW (2007) Minimally invasive transapical beating heart aortic valve implantation--proof of concept. *Eur J Cardiothorac Surg* 31:9–15. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.10.034
 37. Bleiziffer S, Ruge H, Mazzitelli D, Hutter A, Opitz A, Bauernschmitt R, Lange R (2009) Survival after transapical and transfemoral aortic valve implantation: talking about two different patient populations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 138:1073–80. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.07.031
 38. Salizzoni S, Bajona P, Zehr KJ, Anderson WD, Vandenberghe S, Speziali G (2009)

- Transapical off-pump removal of the native aortic valve: a proof-of-concept animal study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 138:468–73. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.03.057
39. Berry C, Cartier R, Bonan R (2007) Fatal ischemic stroke related to nonpermissive peripheral artery access for percutaneous aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* 69:56–63. doi: 10.1002/ccd.20958
40. Pate GE, Thompson CR, Munt BI, Webb JG (2006) Techniques for percutaneous closure of prosthetic paravalvular leaks. *Catheter Cardiovasc Interv* 67:158–66. doi: 10.1002/ccd.20560
41. Chattopadhyay S (2010) Entwicklung und Überprüfung eines entnehmbaren Inlays für ein transapikales Herzkathetersystem zur Aortenklappenresektion mit dem Fokus auf die Anordnung der Resektionsinstrumente. Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
42. Bombien Quaden R, Leester-Schaedel M, Lozonschi L, Lutter G (2012) Transcatheter aortic valve replacement: transapical resection of the aortic valve in vivo. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 15:348–51. doi: 10.1093/icvts/ivs246
43. Friedrich M (2012) Transcatheter cardiac valve surgery: Transapically stapler-based resection of an artificial highly calcified aortic valve in vitro. Ludwig-Maximilians-Universität München
44. Wendt D, Müller W, Hauck F, Thielmann M, Wendt H, Kipfmüller B, Vogel B, Jakob H (2009) In vitro results of a new minimally invasive aortic valve resecting tool. *Eur J Cardiothorac Surg* 35:622–7; discussion 627. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.01.005
45. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde J-L, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 24:1231–43.
46. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Butchart EG, Vahanian A (2007) Valvular heart disease in the community: a European experience. *Curr Probl Cardiol* 32:609–61. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2007.07.002
47. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M (2006) Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* (London, England) 368:1005–11. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8
48. Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mügge A, Schäfers HJ, Flachskampf FA (2006) Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol* 95:620–641. doi: 10.1007/s00392-006-0458-8
49. Thourani VH, Li C, Devireddy C, Jensen HA, Kilgo P, Leshnower BG, Mavromatis K, Sarin EL, Nguyen TC, Kanitkar M, Guyton RA, Block PC, Maas AL, Simone A, Keegan P, Merlino J, Stewart JP, Lerakis S, Babaliaros V (2015) High-risk patients with inoperative aortic stenosis: use of transapical, transaortic, and transcatheter techniques. *Ann Thorac Surg* 99:817-23–5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.10.012
50. Yakubov SJ, Adams DH, Watson DR, Reardon MJ, Kleiman NS, Heimansohn D, Hermiller J, Hughes GC, Harrison JK, Coselli J, Diez J, Schreiber T, Gleason TG, Conte J, Deeb GM, Huang J, Oh J, Byrne T, Caskey M, Popma JJ, CoreValve United States Clinical Investigators (2015) 2-Year Outcomes After Iliofemoral Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis Deemed Extreme Risk for Surgery. *J Am Coll Cardiol* 66:1327–34. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.042
51. Reardon MJ, Adams DH, Coselli JS, Deeb GM, Kleiman NS, Chetcuti S, Yakubov SJ, Heimansohn D, Hermiller J, Hughes GC, Harrison JK, Khabbaz K, Tadros P, Zorn GL, Merhi W, Heiser J, Petrossian G, Robinson N, Maini B, Mumtaz M, Lee

- JS, Gleason TG, Resar J, Conte J, Watson D, Chenoweth S, Popma JJ, CoreValve US Clinical Investigators (2014) Self-expanding transcatheter aortic valve replacement using alternative access sites in symptomatic patients with severe aortic stenosis deemed extreme risk of surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148:2869-76-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.020
52. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antonucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP (2011) Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 123:299-308. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946533
53. Reinsfelt B, Westerlind A, Ioanes D, Zetterberg H, Fredén-Lindqvist J, Ricksten S-E (2012) Transcranial Doppler microembolic signals and serum marker evidence of brain injury during transcatheter aortic valve implantation. *Acta Anaesthesiol Scand* 56:240-7. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02563.x
54. Daneault B, Kirtane AJ, Kodali SK, Williams MR, Genereux P, Reiss GR, Smith CR, Moses JW, Leon MB (2011) Stroke associated with surgical and transcatheter treatment of aortic stenosis: a comprehensive review. *J Am Coll Cardiol* 58:2143-50. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.024
55. Rajani R, Kakad M, Khawaja MZ, Lee L, James R, Saha M, Hildick-Smith D (2010) Paravalvular regurgitation one year after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 75:868-72. doi: 10.1002/ccd.22399
56. Zegdi R, Blanchard D, Achouh P, Lafont A, Berrebi A, Cholley B, Fabiani J-N (2010) Deployed Edwards Sapien prosthesis is always deformed. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140:e54-e56. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.03.003
57. Panchal HB, Ladia V, Amin P, Patel P, Veeranki SP, Albalbissi K, Paul T (2014) A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients undergoing transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve implantation using edwards valve for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 114:1882-90. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.09.029
58. Athappan G, Gajulapalli RD, Sengodan P, Bhardwaj A, Ellis SG, Svensson L, Tuzcu EM, Kapadia SR (2014) Influence of transcatheter aortic valve replacement strategy and valve design on stroke after transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol* 63:2101-10. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.540
59. Eleid MF, Goel K, Murad MH, Erwin PJ, Suri RM, Greason KL, Nishimura RA, Rihal CS, Holmes DR (2015) Meta-Analysis of the Prognostic Impact of Stroke Volume, Gradient, and Ejection Fraction After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 116:989-94. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.06.027
60. Bosmans J, Bleiziffer S, Gerckens U, Wenaweser P, Brecker S, Tamburino C, Linke A, ADVANCE Study Investigators (2015) The Incidence and Predictors of Early- and Mid-Term Clinically Relevant Neurological Events After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Real-World Patients. *J Am Coll Cardiol* 66:209-17. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.025
61. Bijklic K, Haselbach T, Witt J, Krause K, Hansen L, Gehrckens R, Rieß F-C, Schofer J (2015) Increased Risk of Cerebral Embolization After Implantation of a Balloon-Expandable Aortic Valve Without Prior Balloon Valvuloplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 8:1608-13. doi: 10.1016/j.jcin.2015.07.013
62. Astarci P, Etienne P-Y, Raucant B, Bollen X, Tranduy K, Glineur D, Dekerchove L, Noirhomme P, Elkhoury G (2012) Transcatheter resection of the native aortic valve

- prior to endovalve implantation - A rational approach to reduce TAVI-induced complications. *Ann Cardiothorac Surg* 1:224–30. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.06.15
63. Villablanca PA, Mathew V, Thourani VH, Rodés-Cabau J, Bangalore S, Makkiya M, Vlismas P, Briceno DF, Slovut DP, Taub CC, McCarthy PM, Augoustides JG, Ramakrishna H (2016) A meta-analysis and meta-regression of long-term outcomes of transcatheter versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Int J Cardiol* 225:234–243. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.003
64. Krasopoulos G, Falconieri F, Benedetto U, Newton J, Sayeed R, Kharbanda R, Banning A (2016) European real world trans-catheter aortic valve implantation: systematic review and meta-analysis of European national registries. *J Cardiothorac Surg* 11:159. doi: 10.1186/s13019-016-0552-6
65. Kalra SS, Firoozi S, Yeh J, Blackman DJ, Rashid S, Davies S, Moat N, Dalby M, Kabir T, Khogali SS, Anderson RA, Groves PH, Mylotte D, Hildick-Smith D, Rampat R, Kovac J, Gunarathne A, Laborde J-C, Brecker SJ (2017) Initial Experience of a Second-Generation Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve: The UK & Ireland Evolut R Implanters' Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 10:276–282. doi: 10.1016/j.jcin.2016.11.025
66. Arora S, Strassle PD, Ramm CJ, Rhodes JA, Vaidya SR, Caranasos TG, Vavalle JP (2017) Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Lower Surgical Risk Scores: A Systematic Review and Meta-Analysis of Early Outcomes. *Heart Lung Circ*. doi: 10.1016/j.hlc.2016.12.003
67. Langer NB, Hamid NB, Nazif TM, Khalique OK, Vahl TP, White J, Terre J, Hastings R, Leung D, Hahn RT, Leon M, Kodali S, George I (2017) Injuries to the Aorta, Aortic Annulus, and Left Ventricle During Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv* 10:e004735. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004735
68. Carnero-Alcázar M, Maroto LC, Cobiella-Carnicer J, Vilacosta I, Nombela-Franco L, Alswies A, Villagrán-Medinilla E, Macaya C (2016) Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in moderate and high-risk patients: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. doi: 10.1093/ejcts/ezw388

10 Anhang

10.1 Material

Selbst hergestellte Ballons

Ballon	Pro Contour Dubliersilikon S&C Polymer GmbH, Deutschland
Zuleitung	Mallinckrodt™, Hi-Contour Oral/Nasal Tracheal Tube Cuffed, 7.0 mm I.D. Covidien plc, USA
Klebstoff	UHU® Sekundenkleber – flüssig UHU GmbH & Co KG, Deutschland Pattex® HOT Sticks Transparent Henkel AG & Co. KGaA, Düsseldorf

Selbst inflatierende Ballons

Ballon	Mallinckrodt™, Hi-Contour Oral/Nasal Tracheal Tube Cuffed, 7.0 mm I.D. Covidien plc, USA
Zuleitung	Mallinckrodt™, Hi-Contour Oral/Nasal Tracheal Tube Cuffed, 7.0 mm I.D. Covidien plc, USA
Schaumstoff	RG 40 Pyramidenkönig®, Deutschland
Umwicklung	Ethicon™ ETHIBOND™ EXCEL, 4-0 Johnson & Johnson Medical GmbH, Deutschland
Klebstoff	UHU® Sekundenkleber – flüssig UHU GmbH & Co KG, Deutschland

Prototyp I

Arbeitskanal	BD Discardit™ II, 20 ml Becton Dickinson, USA
Blutflusskanal	BD Discardit™ II, 5 ml Becton Dickinson, USA
Bluteinlass	BD Discardit™ II, 10 ml Becton Dickinson, USA
Supravalvulärer Ballon	VBM, LT-D #5 VBM Medizintechnik GmbH, Deutschland
Subvalvulärer Ballon	Pro Contour Dubliersilikon S&C Polymer GmbH, Deutschland
Zuleitung	Mallinckrodt™, Hi-Contour Oral/Nasal Tracheal Tube Cuffed, 7.0 mm I.D. Covidien plc, USA
Umwicklung	Ethicon™ PROLENE™, 4-0 Johnson & Johnson Medical GmbH, Deutschland
Klebstoff	UHU® Sekundenkleber – flüssig UHU GmbH & Co KG, Deutschland Pattex® HOT Sticks Transparent Henkel AG & Co. KGaA, Düsseldorf

Prototyp II

Arbeitsstroker	Zewa® Wisch&Weg Klassik SCA Hygiene Products Vertriebs GmbH, Deutschland
----------------	--

Inlay	Zewa® Wisch&Weg Klassik SCA Hygiene Products Vertriebs GmbH, Deutschland
Arbeitskanal	HP® Home & Office, DIN A4, 80 g/m ² Hewlett-Packard Company, Palo Alto, Kalifornien, USA
Klebmittel	Tesafilm®, matt-unsichtbar Tesa® SE, Deutschland

Prototyp III

Arbeitstrokar	BD Discardit™ II, 20 ml Becton Dickinson, USA
Blutflusskanal Spitze	PVC Rohr 16 mm aquaristic.net, Deutschland
Blutflusskanal Basis	PVC Rohr 20 mm aquaristic.net, Deutschland
Übergang Blutflusskanal	BD Discardit™ II, 20 ml Becton Dickinson, USA
Klebmittel	UHU® Sekundenkleber – flüssig UHU GmbH & Co KG, Deutschland UHU® Kontakt Kraftkleber UHU GmbH & Co KG, Deutschland

Prototyp IV

Arbeitstrokar	PVC Rohr 20 mm aquaristic.net, Deutschland
Metallstreben	BRAUN®, Introcan Safety® 18G Braun® Melsungen AG, Deutschland

Supravalvulärer Ballon	Pro Contour Dubliersilikon S&C Polymer GmbH, Deutschland
Subvalvulärer Ballon	Pro Contour Dubliersilikon S&C Polymer GmbH, Deutschland
Zuleitung	Mallinckrodt™, Hi-Contour Oral/Nasal Tracheal Tube Cuffed, 7.0 mm I.D. Covidien plc, USA
Inlay	BD Discardit™ II, 10 ml Becton Dickinson, USA
Klebstoff	UHU® Sekundenkleber – flüssig UHU GmbH & Co KG, Deutschland Pattex® HOT Sticks Transparent Henkel AG & Co. KGaA, Düsseldorf

Prototyp V

Arbeitstrokare	BD Discardit™ II, 10 ml Becton Dickinson, USA
Metallstreben	BRAUN®, Introcan Safety® 18G Braun® Melsungen AG, Deutschland
Inlay Basis	BD Discardit™ II, 10 ml Becton Dickinson, USA
Supravalvulärer Ballon	Mallinckrodt™, Hi-Contour Oral/Nasal Tracheal Tube Cuffed, 7.0 mm I.D. Covidien plc, USA
Subvalvulärer Ballon	Mallinckrodt™, Hi-Contour Oral/Nasal Tracheal Tube Cuffed, 7.0 mm I.D. Covidien plc, USA
Zuleitung	Mallinckrodt™, Hi-Contour Oral/Nasal Tracheal Tube Cuffed, 7.0 mm I.D. Covidien plc, USA

Unterlage Ballons	Schrumpfschlauch 24/8 mm HellermannTyton GmbH®, Deutschland
Umwicklung	Ethicon™ PROLENE™, 4-0 Johnson & Johnson Medical GmbH, Deutschland
Klebstmittel	UHU® Sekundenkleber – flüssig UHU GmbH & Co KG, Deutschland UHU® Kontakt Kraftkleber UHU GmbH & Co KG, Deutschland Pattex® HOT Sticks Transparent Henkel AG & Co. KGaA, Düsseldorf

Prototyp VI, Version 1

Klappe	Pro Contour Dubliersilikon S&C Polymer GmbH, Deutschland
Anschluss Spülkanäle	6F Pigtail-Katheter Johnson & Johnson Medical N.V./S.A., Belgien
Metallstreben	BRAUN®, Introcan Safety® 20G Braun® Melsungen AG, Deutschland
Supravalvulärer Ballon	RÜSCHELIT®, Tracheal Tube, 7.0 mm I.D. Teleflex Medical Europe Ltd., Irland
Subvalvulärer Ballon	RÜSCHELIT®, Tracheal Tube, 7.0 mm I.D. Teleflex Medical Europe Ltd., Irland
Zuleitung	RÜSCHELIT®, Tracheal Tube, 7.0 mm I.D. Teleflex Medical Europe Ltd., Irland
Umwicklung	Ethicon™ ETHIBOND™ EXCEL, 4-0 Johnson & Johnson Medical GmbH, Deutschland

Schleuse	Kii® BLUNT TIP SYSTEM, 12x130 mm Applied Medical™ Resources Corporation, Kalifornien
Klebstoff	UHU® Sekundenkleber – flüssig UHU GmbH & Co KG, Deutschland UHU® Kontakt Kraftkleber UHU GmbH & Co KG, Deutschland Pattex® HOT Sticks Transparent Henkel AG & Co. KGaA, Düsseldorf

Prototyp VI, Version 2 (siehe Prototyp VI) Änderungen

Supravalvulärer Ballon	Mallinckrodt™, Hi-Contour Oral/Nasal Tracheal Tube Cuffed, 7.0 mm I.D. Covidien plc, USA
Subvalvulärer Ballon	Mallinckrodt™, Hi-Contour Oral/Nasal Tracheal Tube Cuffed, 7.0 mm I.D. Covidien plc, USA

Prototyp VII

Klappe	Pro Contour Dubliersilikon S&C Polymer GmbH, Deutschland
Anschluss Spülkanäle	6F Pigtail-Katheter Johnson & Johnson Medical N.V./S.A., Belgien
Metallstreben	BRAUN®, Introcan Safety® 20G Braun® Melsungen AG, Deutschland
Supravalvulärer Ballon	Kii® BLUNT TIP SYSTEM, 12x130 mm Applied Medical™ Resources Corporation, Kalifornien

Subvalvulärer Ballon	Kii® BLUNT TIP SYSTEM, 12x130 mm Applied Medical™ Resources Corporation, Kalifornien
Zuleitung	RÜSCHELIT®, Tracheal Tube, 7.0 mm I.D. Teleflex Medical Europe Ltd., Irland
Umwicklung	Ethicon™ ETHIBOND™ EXCEL, 4-0 Johnson & Johnson Medical GmbH, Deutschland
Schleuse	Kii® BLUNT TIP SYSTEM, 12x130 mm Applied Medical™ Resources Corporation, Kalifornien
Klebstoff	UHU® Sekundenkleber – Superflex Gel UHU GmbH & Co KG, Deutschland Tesa® kristall-klar; 15mm Tesa® SE, Deutschland

10.2 Geräte zur Prototypenproduktion

Multifunktionswerkzeug	Dremel®
Schleifpapier	Obi Baumarkt, Deutschland
Skalpelle	Feather® Disposable Scalpel; No. 11 Feather Safety Razor Co. LTD, Japan
Nadelhalter	Aesculap® Nadelhalter B. Braun® Melsungen AG; Deutschland
Heißklebepistole	Pattex® Heißklebepistole

10.3 Geräte und Material für die in vitro Versuche

Pumpe	Kreiselpumpe für Herzlungenmaschine, Stöckert Instrumente München, Typ 10-40-00, Deutschland
-------	--

Porcine Herzen	MRT Ludwig Leidmann GmbH, Zenettistr. 10, 80337 München, Bayern
Spritzen	BD Discardit™ II, 10 ml/20 ml Becton Dickinson, USA
Digitale Videokameras	Panasonic HDC-SD 40 Panasonic Marketing Europe GmbH; Deutschland
Endoskop	Streppel Serie 50 - Flexible Mikro-Endoskope STREPPPEL Glasfaser-Optik oHG; Deutschland
Optisches Kabel	Olympus AR-T 12 EA, Deutschland
Lichtquelle	Olympus Visera CLV-S40, Olympus Corporation, Japan
Netzgerät	Olympus OTV-SC, Olympus Medial Systems Corporation, Japan
Monitor	Sony Trinitron Color Video Monitor, Sony Corporation, Japan
Video-Grabber	mumbi Video Grabber USB 2.0
Netbook	Asus Eee-PC 1005H
Druckmessung	Smiths Medical: MX960 LogiCal® Smiths Group plc; London
Fixierung Prototypen	Unitrac ®, BBraun Melsungen AG
DSLR Body	Sony A580
Objektiv	Minolta AF Macro 50 mm/F2.8
Acrylglaswanne und Metallhalterung	Entwurf Dipl. Physiker Max Feucker, Produktion Industriedesigner Peer Hulsenbeck, Kiel, Deutschland

11 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Ralf Peter Brecht, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

„Katheterbasierter Aortenklappenersatz: Entwicklung eines passiven Flusssystemes für einen intrakardialen ventrikulär-arteriellen Bypass“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Regensburg, 11.08.2018

Ort, Datum

Ralf Peter Brecht

Unterschrift Doktorand

12 Danksagung

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Mutter die mich trotz ihrer schweren Erkrankung fortwährend Unterstützte und stets großes Interesse für meine Arbeit hatte.

Mein größter Dank gebührt PD Dr. med. René Bombien, ohne dessen unerschütterlichen Glauben, Neven aus Stahl und ausgesprochenem Durchhaltevermögen es diese Dissertation nie gegeben hätte und der mir der beste Doktorvater war, den man sich wünschen kann. Er stand mir immer mit kompetentem Rat und unermüdlicher Hilfsbereitschaft zur Seite.

Ich möchte insbesondere auch meinem Mitdoktoranden Philipp Heinisch danken, der mich Tag für Tag ertragen musste und durch den die Versuchsreihen im Labor überaus erträglich wurden. Er war ein perfekter Versuchspartner dank dem der Gang ins Labor wirklich Spaß machte und der meinen verbalen Horizont um ein paar Worte erweitern konnte.

Außerdem möchte ich Maximilian Friedrich danken, der das Doktoranden-Trio vervollständigte und ohne den die ganze Arbeit nicht schaffbar gewesen wäre.

Des Weiteren möchte ich Dr. phil. Lasse Bombien danken der eine ausgesprochene Bereicherung für die gesamte Arbeitsgruppe war und dessen kulinarische Zusatzbetreuung der wöchentlichen Journal-Clubs ich auf ewig vermissen werde.

Dr. med. Katharina Plonien möchte ich für die tatkräftige Unterstützung während der in-vivo Versuchen danken. Ohne sie wären die Versuche nicht möglich gewesen unter anderem auch dank ihrer verbalen Aufmunterungen.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichte und mir auch während der Anfertigung der Doktorarbeit immerzu unterstützend und liebevoll zur Seite stand.

Alle genannten Personen waren mir nicht nur im Labor gute Freunde, sondern auch außerhalb. Vielen Dank für die unvergessliche Zeit!

.