

Der perkutane Trikuspidalklappenersatz: Untersuchung eines
minimal-invasiven Verfahrens zur Behandlung der Trikuspidalinsuffizienz

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae (Dr.med.)

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

Von Christoph Willich

Geboren am 13.10.1983 in Erfurt

Gutachter: 1. PD Dr. Alexander Lauten, Jena
2. PD Dr. Markus Richter, Jena
3. Prof. Dr. Dr. Hermann Reichensperner, Hamburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.03.2014

Es wurden folgende in der deutsch- und englischsprachigen Literatur gebräuchliche Abkürzungen verwendet:

| | |
|-------|--|
| A. | Arteria |
| AV | atrioventrikular |
| CI | Cardiac index (Herzindex) |
| COPD | chronisch obstruktive Lungenkrankheit |
| ESC | European Society of Cardiology |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| ICD | implantierbarer Cardioverter / Defibrillator |
| ICR | Interkostalraum |
| I. E. | Internationale Einheiten |
| i.v. | intravenös |
| IVC | Untere Hohlvene (inferior vena cava) |
| KM | Kontrastmittel |
| LV | linksventrikulär |
| LVEF | linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| NYHA | New York Heart Association |
| PTFE | Polytetrafluoräthylen (Teflon®) |
| sPAP | systolischer Pulmonalarteriendruck |

| | |
|-------------------|--|
| CW-Doppler | kontinuierlicher Doppler („continuous-wave“) |
| RA | rechtes Atrium |
| RAP | rechtsatrialer Druck |
| RV | rechter Ventrikel |
| RVP | rechtsventrikulärer Druck |
| sPAP | systolischer pulmonalarterieller Perfusionsdruck |
| SVC | obere Hohlvene (superior vena cava) |
| TI | Trikuspidalinsuffizienz |
| V. jug. int. | Vena jugularis interna |
| ZVD | Zentralvenöser Druck |
| Δp sys | systolischer Druckgradient |
| Δp mittel | Gradient der Mitteldrücke |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1. Zusammenfassung | 8 |
| 2. Einleitung | 10 |
| 2.1 Ätiologie und Pathophysiologie der akuten und chronischen Trikuspidalinsuffizienz..... | 10 |
| 2.2 Morphologische Veränderungen bei funktioneller TI..... | 13 |
| 2.3 Klinische Zeichen der akuten- und chronischen Trikuspidalinsuffizienz..... | 13 |
| 2.4 Apparative Untersuchungsverfahren..... | 15 |
| 2.5 Bisherige Therapieoptionen | 16 |
| 2.6 Ergebnisse der chirurgischen Intervention | 18 |
| 2.7 Schritte auf dem Weg zum perkutanen Trikuspidalklappenersatz | 20 |
| 3. Ziele der Arbeit | 22 |
| 4. Material & Methode | 23 |
| 4.1 Herstellung der Klappenprothesen..... | 23 |
| 4.2 In-vitro-Evaluation des heterotopen Trikuspidalklappenersatzes | 25 |
| 4.2.1 Aufbau des pulsatilen Kreislaufmodells | 25 |
| 4.2.2 In-vitro Untersuchung der Klappenprothesen | 26 |
| 4.3 In vivo Evaluation | 28 |
| 4.3.1 Beschreibung des tierexperimentellen Versuchsaufbaus | 28 |
| 4.3.2 Vorbereitung der Versuchstiere, Narkose und Verlegen vaskulärer Zugänge | 29 |
| 4.3.3 Messung des HZV mittels transpulmonaler Thermodilutionsmethode | 31 |
| 4.3.4 Etablierung eines Tiermodells: Auslösung einer hochgradigen Trikuspidalinsuffizienz im Schaf | 33 |

| | |
|--|-----------|
| 4.3.5 Implantation der Klappenprothesen im Modell einer akuten TI..... | 36 |
| 4.3.6 Sektion der Versuchstiere und Evaluation der Implantation | 37 |
| 4.4 Statistiken..... | 38 |
| 5. Ergebnisse | 39 |
| 5.1 In vitro Messungen im pulsatilen Kreislaufmodell | 39 |
| 5.1.1 Hydrodynamisches Verhalten des leeren Messsystems..... | 39 |
| 5.1.2 Hydrodynamische Eigenschaften porciner Pulmonalklappen im pulsatilen Modellkreislauf | 40 |
| 5.2 In-vivo-Evaluation: hämodynamische Messergebnisse im akuten Tierversuch | 44 |
| 5.3 Sektionsbefunde der akuten Tierversuche..... | 48 |
| 6. Diskussion | 51 |
| 6.1 Klinische Notwendigkeit für ein interventionelles Verfahren zur Therapie der Trikuspidalinsuffizienz | 51 |
| 6.2 Diskussion der experimentellen Ergebnisse | 51 |
| 6.3 Diskussion der Methodik: Tiermodell der akuten TI | 52 |
| 6.4 Limitationen der in-vitro Messungen | 53 |
| 6.5 Limitationen der in-vivo Messungen..... | 54 |
| 6.6 Diskussion der Ergebnisse: Hämodynamik der Klappenmessungen | 55 |
| 6.7 Diskussion der Ergebnisse: Resultate der akuten Tierversuchsserie | 56 |
| 7. Schlussfolgerungen | 59 |
| 8. Literaturverzeichnis | 61 |
| 9. Anhang | 70 |
| 9.1 Lebenslauf | 70 |

| | |
|--|----|
| 9.2 Liste der wissenschaftlichen Veröffentlichungen..... | 71 |
| 9.3 Ehrenwörtliche Erklärungen | 72 |
| 9.4 Danksagungen | 73 |

1. Zusammenfassung

Eine Trikuspidalinsuffizienz tritt überwiegend sekundär bei Vitien des linken Herzens oder pulmonaler Hypertonie auf. Sie ist in der Mehrzahl der Fälle die Folge einer Dilatation des Trikuspidalklappenannulus (funktionelle TI), welche sich durch die rechtsventrikuläre Hypertrophie auf dem Boden einer chronischen Nachlasterrhöhung entwickelt.

Bisher verfügbare Behandlungsoptionen der TI sind zum einen die konservative Therapie, zum anderen die chirurgische Rekonstruktion und der prothetische Klappenersatz. Bei Patienten im weit fortgeschrittenen Lebensalter und mit zahlreichen Begleiterkrankungen ist eine offene Operation oft mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Ein perkutanes Behandlungsverfahren der TI würde daher eine Behandlungsoption für Patienten darstellen, die aufgrund ihres hohen perioperativen Risikos für einen chirurgischen Eingriff nicht in Frage kommen. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Entwicklung und tierexperimentellen Evaluation des perkutanen Trikuspidalklappenersatzes als Behandlungsoption der hochgradigen Trikuspidalinsuffizienz (TI). Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der technischen Machbarkeit sowie der hämodynamischen Effekte des heterotopen Trikuspidalklappenersatzes im in-vitro- und in-vivo Modell der akuten TI. Im Rahmen der strömungsdynamischen Messungen wurde zunächst ein pulsatiler Modellkreislauf zur Simulation der TI konzipiert und anhand dieses Modells die Kompetenz porciner Klappenprothesen untersucht. Die Auswertung der in-vitro-Messungen zeigte eine signifikante Reduktion der v-Welle sowie der relativen Regurgitation von $51,9 \pm 9,33 \%$ auf $24,3 \pm 8,0 \%$ ($p < 0.01$) durch die Implantation der Klappenprothese in das Kreislaufmodell einer hochgradigen TI.

Im tierexperimentellen Teil der Studie (9 Tiere) wurden eine akute hochgradige TI induziert und die Klappenprothesen perkutan in beide Hohlvenen implantiert. Die Evaluation der Klappenfunktion erfolgte angiographisch, mittels hämodynamischer Messungen sowie durch makroskopische Evaluation zu Versuchsende. Im Resultat der Tierversuche zeigte sich die erfolgreich induzierte akute TI durch die signifikante HZV-Reduktion ($p < 0.05$) von $5,2 \pm 1,69$ l/min auf $2,9 \pm 1,16$ l/min sowie eine v-Welle in der IVC in Höhe von $16,2 \pm 2,33$ mmHg. Die Implantation der Klappenprothesen führte zur signifikanten Reduktion der v-Welle ($p < 0.05$) auf $14,7 \pm 2,81$ mmHg sowie zum Anstieg des HZV auf $4,2 \pm 0,84$ l/min. Sektionen und Rechtsherzangiographien

bestätigten die hochgradige TI sowie die korrekte Positionierung und Funktion der Klappenprothesen.

Die Ergebnisse der Arbeit belegen somit die methodische Umsetzbarkeit sowie die hämodynamischen Effekte des Verfahrens. Hinsichtlich der technischen Durchführbarkeit erscheint der heterotope Trikuspidalklappenersatz einfacher umsetzbar zu sein als das orthotope Verfahren. Zur Evaluation der klinischen Anwendbarkeit, der Langzeiteffekte im Rahmen einer sekundären Trikuspidalinsuffizienz sowie potentieller Nebenwirkungen sind weitere Studien notwendig.

2. Einleitung

Die Trikuspidalinsuffizienz (TI) ist eine Schlussunfähigkeit der Trikuspidalklappe, die zur systolischen Regurgitation von Blut aus dem rechten Ventrikel in den Vorhof führt. Das Vorliegen einer schweren TI ist mit einer signifikant erhöhten Mortalität und Morbidität unabhängig von ihrer Ätiologie assoziiert (Nath et al. 2004).

Trikuspidalklappeneingriffe zählen zu den seltenen Operationen der Herzchirurgie des Erwachsenen. Im Jahre 2011 wurden in Deutschland insgesamt 26972 Herzklappeneingriffe durchgeführt. Anteilig wurden nur 455 isolierte Eingriffe an der Trikuspidalklappe (Mortalität ca. 8 %) sowie 1981 Kombinationseingriffe mit der Korrektur eines Trikuspidalvitiums (30-Tage Mortalität bis zu 17.8 %) vorgenommen. Es zeigt sich hierbei ein zunehmender Anteil an Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter. So wurden 2011 mehr als 13 % der Eingriffe an über 80 Jährigen durchgeführt (Funkat et al.). Das fortgeschrittene Lebensalter und Begleiterkrankungen sind Risikofaktoren und erhöhen die perioperative Mortalität.

Die perkutane Therapie, wie sie im Falle der Aorten- bzw. Pulmonalklappe in der klinische Routine etabliert ist, würde inoperablen Patienten eine alternative Behandlungsoption eröffnen. Bisher existieren jedoch keine klinischen Verfahren des perkutanen Trikuspidalklappenersatzes. Das Ziel der vorliegenden Forschungsarbeit ist deshalb die Entwicklung eines Verfahrens zum perkutanen Trikuspidalklappenersatz mittels Implantation selbstexpandierender Klappen in die obere- und untere Hohlvene.

2.1 Ätiologie und Pathophysiologie der akuten und chronischen Trikuspidalinsuffizienz

Die Trikuspidalklappe besteht aus einem anterioren, einem posterioren und einem septalen Segel. Hierbei ist das anteriore Segel anatomisch konstant, während die anderen Segel in ihrer Größe und Position variieren. Die Segel inserieren an ihrer Basis in den Trikuspidalanulus. Sie werden von Sehnenfäden (Chordae tendinae) gehalten, welche ihrerseits über die Papillarmuskeln mit der Wand des rechten Ventrikels in Verbindung stehen. Die Trikuspidalklappe liegt anatomisch zwischen dem rechten Vorhof und der rechten Herzkammer. In der Diastole ermöglicht sie die Füllung der rechten Kammer. Zu Beginn der Systole bewirkt die ventrikuläre Druckerhöhung den Klappenschluss gegen den Vorhof. Unterstützend kontrahieren

die Papillarmuskeln und verhindern durch das Anspannen der Sehnenfäden das Zurückschlagen der Segel in den Vorhof. Der Hauptmechanismus der Trikuspidalklappe ist somit die systolische Drucktrennung zwischen dem rechten Vorhof und der Kammer.

Ursachen der Trikuspidalinsuffizienz (Tabelle 1) sind zum einen strukturelle Veränderungen des Klappenapparates (primäre TI), zum anderen eine Dilatation des Trikuspidalanulus (sekundäre TI).

Die häufigste Ursache einer primären TI sind rheumatische Erkrankungen, welche häufig auch die Mitralklappe betreffen und hier zu Mitralklappeninsuffizienzen führen können. Pathologische Veränderungen sind hierbei fibrös verdickte Segel und Sehnenfäden. Auch eine Myokardischämie kann durch die Beeinträchtigung der Papillarmuskelfunktion zur Trikuspidalinsuffizienz führen. Als eine weitere Ursache der primären TI gelten Bindegewebserkrankungen, so z.B. das Marfan-Syndrom und das Ehlers-Danlos-Syndrom. Sie führen zu abnorm weichen und dehnbaren Klappensegeln. Eine weitere Ursache der primären TI ist die infektiöse Endokarditis. Sie wird durch pyogene Erreger (Staphylokokkus aureus), Viren, Pneumokokken, Streptokokken oder Pilze verursacht. Risikofaktoren für ihr Auftreten sind: ein Patientenalter über 60 Jahre, rheumatisches Fieber, Diabetes mellitus, Neoplasien, Dialyse, zahnchirurgische Eingriffe, chronische Tonsillitis oder -Sinusitis, vorausgegangene kardiochirurgische Eingriffe, Herzkatheteruntersuchungen sowie intravenöser Drogenmissbrauch und zentrale Venenkatheter. Zu den seltenen Ursachen der primären TI (Tabelle 1) werden Endomyokardfibrosen, Schrittmacher- und ICD-Elektroden, Strahlentherapie, wiederholte Biopsien nach Herztransplantation und kongenitale Fehlbildungen wie die Ebstein-Anomalie gezählt (Waller et al. 1995a, Werdan et al. 2003, Libby und Braunwald 2008).

Ursache der sekundären TI ist die chronische Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast, z.B. in Verbindung mit einer pulmonalen Hypertonie oder linkskardialen Vitien (Lauten et al. 2009a). Eine pulmonale Hypertonie infolge von Ventilations- und Perfusionsstörungen der Lungen liegt nach ESC-Kriterien bei Überschreiten eines pulmonal arteriellen Mitteldrucks von 25 mmHg in Ruhe bzw. 30 mmHg unter Belastung vor. Hieraus resultieren eine Dilatation des rechten Ventrikels und des Trikuspidalklappenanulus, welche zu einer Mitralklappeninsuffizienz führen. Ein sPAP < 40 mmHg bei normalem Anulusumfang spricht für eine primäre TI, dagegen deuten ein sPAP > 55 mmHg und ein Anulusumfang > 12 cm auf eine funktionelle TI hin.

Die auftretende Regurgitation führt aufgrund der Volumenbelastung bei primärer-, wie auch bei sekundärer TI zur fortschreitenden rechtsventrikulären Dilatation und somit zur Vergrößerung des Trikuspidalklappenannulus. Kurz, die initiale Dilatation bedingt letztendlich den progredienten Verlauf der TI.

Hämodynamisch manifestiert sich die Trikuspidalinsuffizienz durch eine Druckerhöhung im rechten Vorhof (rA) sowie der oberen- (SVC) und unteren Hohlvene (IVC). Die Volumenbelastung mündet in einer rechtsventrikulären systolischen Dysfunktion und einhergehender Abnahme des HZV. Der Rückstau in den venösen Kreislauf kann diverse Organschäden nach sich ziehen (siehe 2.3).

Tabelle 1: Primäre und sekundäre Ursachen der Trikuspidalinsuffizienz.

Primäre Ursachen (ca. 25%)

- Rheumatisch
- Myxomatös
- Ebstein Anomalie, Trikuspidaldysplasie, bzw. -Hypoplasie, Marfan-Syndrom
- Traumatisch (stumpfe Thoraxverletzungen, Abriss von Sehnenfäden)
- Endokarditis (abakterielle bzw. bakterielle, v.a. Staphylokokkus aureus)
- Iatrogen (Rechtsherzbiopsien, Schrittmacher-, ICD-Sonden, i.v. Drogenkonsum, Dopamin-Antagonisten z.B. Pergolid, Anorektika z.B. Fenfluramin)
- Karzinoid (Hedinger- Syndrom)
- Endomyokardfibrose

Sekundäre Ursachen (ca. 75 %)

- Linksherzerkrankungen, welche eine pulmonale Hypertension forcieren (linksventrikuläre Dysfunktion, Klappenerkrankungen, Kardiomyopathie)
- Jegliche Gründe pulmonaler Hypertension (chronische Lungenerkrankungen, Lungenembolien, Links-Rechts-Shunts)
- Jegliche Ursachen einer rechtsventrikulären Dysfunktion (Ischämie, Infarkt, Myokarditis)

Modifiziert nach (Rogers und Bolling 2009)

2.2 Morphologische Veränderungen bei funktioneller TI

Die Unterteilung in eine primäre- und eine funktionelle TI bestimmt das chirurgische Verfahren der Wahl. Da bei einer primären TI die Rekonstruktion oft nicht möglich ist, erfolgt hier überwiegend der Klappenersatz.

In einer morphometrischen Analyse zeigte sich der Anulusumfang exzidiertes Klappen als Folge pulmonaler Hypertonie (funktionelle TI) deutlich vergrößert im Vergleich zur primären TI und Kontrollen (Umfang < 12 cm). Insuffiziente Trikuspidalklappen, geschädigt durch Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises bzw. infektiöse Endokarditis wiesen dagegen keine signifikant vergrößerten Segelflächen auf. Trikuspidalklappen von Patienten mit Bindegewebsstörungen (Marfan-Syndrom), Ebstein-Anomalie oder Prolaps zeigten demgegenüber eine deutliche Flächenvergrößerung (Waller et al. 1995b). Die verschiedenen Formen der TI können anhand morphometrischer Kriterien folgendermaßen klassifiziert werden:

1. Anulusumfang < 12 cm, morphologisch normale Klappensegel, geschädigte Papillarmuskeln (primäre TI)
2. Anulusumfang < 12 cm und morphologisch veränderte Segel (primäre TI)
3. dilatierter Trikuspidalklappenanulus > 12 cm, morphologisch unauffällige Segel (funktionelle TI)
4. dilatierter Trikuspidalklappenanulus > 12 cm und morphologisch auffällige Segel (funktionelle TI mit strukturellem Klappenschaden)

2.3 Klinische Zeichen der akuten- und chronischen Trikuspidalinsuffizienz

Die Symptome einer TI manifestieren sich durch ein vermindertes Herzzeitvolumen sowie mögliche Zeichen der Rechtsherzdekompensation. Klinische Symptome sind Aszites, Anasarka, Hepatosplenomegalie sowie periphere Ödeme. Durch den venösen Rückstau infolge der Rechtsherzinsuffizienz kann bereits beim sitzenden Patienten eine obere-Einflussstauung sichtbar werden. Patienten mit chronischer TI können eine Stauungsleber mit resultierender Leberzirrhose entwickeln (Cirrhose cardiaque) (Bonow et al. 2006, Libby und Braunwald 2008). Gewichtsverlust, bis hin

zur Kachexie, Zyanose und Zeichen der Leberinsuffizienz sind typische Untersuchungsbefunde bei schwerer chronischer TI. Aufgrund der rechtsatrialen Dilatation entsteht häufig Vorhofflimmern.

Im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung sind charakteristische hämodynamische Veränderungen nachweisbar (Abbildung 1). Die normale x-Senkung (Senkung der Ventilebene des Herzens) ist vermindert und eine erhöhte systolische a, c-v Welle wird nachweisbar. Die y-Senkung (Abfall nach Öffnen der AV-Klappe) ist steil und das markanteste Merkmal des Venenpulses. Im Stadium einer schweren TI kann der rechte Ventrikel das Pendelblutvolumen nicht mehr aufnehmen, zumal er bereits dilatiert ist. Hierdurch steigt der ZVD an und es zeigt sich das sogenannte Kussmaul-Phänomen, d.h. die Zunahme des Jugularvenenpulses (v-Welle) in Inspiration.

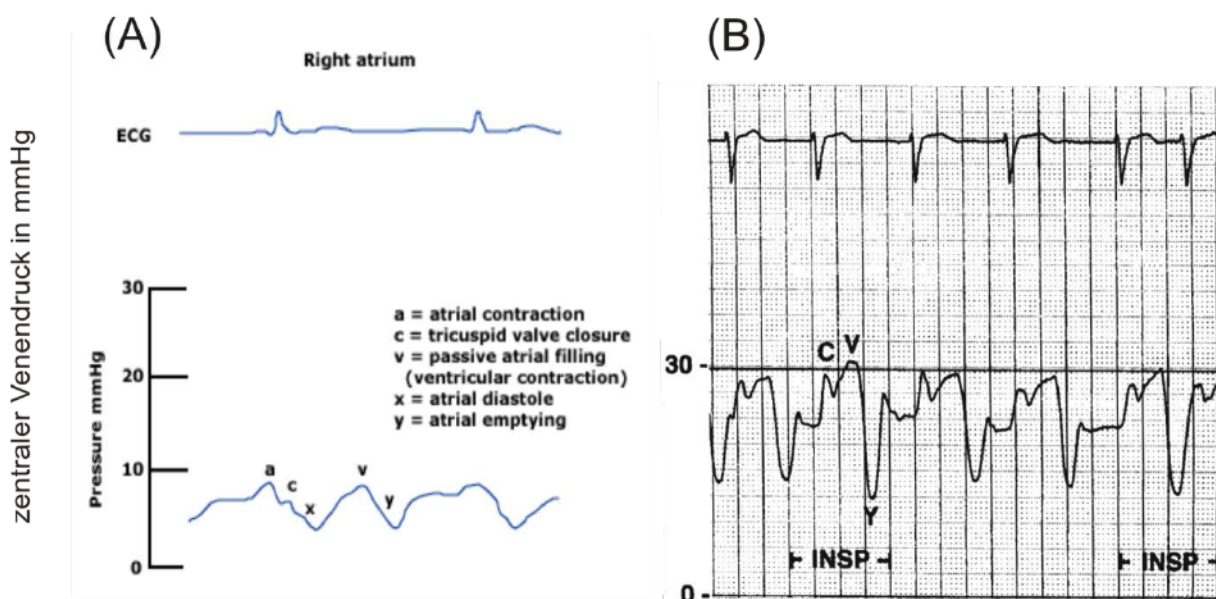


Abbildung 1: Zentrale Venenpulskurve eines Gesunden (A) und bei TI (B).

Die EKG getriggerte Registrierung des zentralen Venenpulses zeigt die bei schwerer TI (B) typisch erhöhte v-Welle sowie die markante y-Senkung. (Abbildung modifiziert nach (Gore 1985, Pinsky und Payen 2004)).

Die manifeste TI kann zum Auftreten eines Herzgeräusches führen. Der Nachweis durch Auskultation gestaltet sich jedoch äußerst schwierig. Charakteristisch ist ein Holosystolikum, welches typischerweise in Inspiration verstärkt auftritt (Carvallo-

Zeichen). Auskultatorisch kann ein dritter, inspiratorisch betonter Herzton (S3) mit Ursprung im rechten Ventrikel nachweisbar sein. Geht die TI mit pulmonaler Hypertonie einher ist das Geräusch meist hochfrequent, holosystolisch und bandförmig mit dem Punktum Maximum im 4. ICR rechts.

2.4 Apparative Untersuchungsverfahren

Klassische Untersuchungsverfahren wie das EKG und der Röntgen-Thorax haben einen geringen Stellenwert im Rahmen der Diagnostik von Klappenvitien. Beide Untersuchungsmethoden können jedoch Hinweise auf das Vorliegen einer hämodynamisch relevanten TI geben. Im Röntgenbild ist eine Vergrößerung des RA und RV typisch. Durch die Dilatation der SVC und der Vena azygos kann sich eine Verbreiterung des oberen Mediastinums zeigen.

Das EKG eines chronisch trikuspidalinsuffizienten Patienten zeigt die Zeichen einer Rechtsherzbelastung und Hypertrophie (Sokolow-Lyon-Index: $RV_1 + SV_5 > 1,055$ mV, Endstreckenveränderungen in V_1-V_3) sowie eine Rechtsverlagerung der elektrischen Herzachse. Mit fortschreitendem Verlauf können bei Erhalt des Sinusrhythmus ein P-dextroatriale (doppelgipflige bzw. vergrößerte P-Welle) und ein inkompletter- oder kompletter Rechtsschenkelblock auftreten. Vorhofflimmern ist häufig nachweisbar (Gertsch 2008, Erdmann 2009).

Die Echokardiographie ist der Goldstandard zur Diagnose einer TI und der Bestimmung ihres Schweregrades. Sie ist hilfreich zur Einschätzung der Trikuspidalklappenstruktur, -Bewegung, Messung des Anulusdurchmessers und der Diagnostik morphologischer Klappenveränderungen (Tumoren, Vegetationen, Chordaruptur etc.) sowie zur Abschätzung der RV-Funktion und des PA-Drucks. Semiquantitativ lässt sich die TI anhand der proximalen Konvergenzzone (proximal isovelocity surface area) „PISA“ und des proximalen Jetdurchmessers (vena contracta width) beurteilen. Moderne Geräte erlauben die quantitative Bewertung der TI durch Berechnung der effektiven Regurgitationsöffnung (effective regurgitant orifice area, „EROA“), sie beträgt bei hochgradiger TI mehr als 4 cm^2 . Ebenso lässt sich das Regurgitationsvolumen bestimmen, man geht hierbei von einer hochgradigen TI bei $\geq 45 \text{ ml}$ aus.

2.5 Bisherige Therapieoptionen

Die Therapieoptionen der TI richten sich nach deren Schweregrad, Ätiologie, Begleitvitien und Symptomen. Die konservative Therapie besteht in der Kontrolle des Flüssigkeitshaushalts. Häufig begleitende gastrointestinale Beschwerden werden symptomatisch behandelt, so z.B. durch die Gabe von Antacida bei einer Stauungsgastritis. Aufgrund der Stauung im Mesenterialkreislauf kann es zu Resorptionsstörungen oraler Medikamente kommen. Bei Stauungsinsuffizienz im Rahmen einer TI sollte die Applikation wichtiger Pharmaka daher intravenös erfolgen (Lauten et al. 2009a).

Evidenzbasierte Empfehlungen der chirurgischen Therapie der Wahl wurden in den ACC/ AHA 2006 Leitlinien für die Behandlung von Herzklappenerkrankungen definiert. Eine eindeutige Indikation zur chirurgischen Korrektur ist demnach beim Vorliegen einer schweren TI und planmäßiger Mitralklappenoperation (Evidenzlevel B) gegeben. Des Weiteren sind Trikuspidalklappenersatz oder Ringanuloplastie angemessen bei einer schweren primären TI, sofern diese symptomatisch wird (Evidenzlevel C). Eine Anuloplastie ist auch bei geringgradiger TI vertretbar, wenn diese im Rahmen einer Mitralklappenoperation erfolgt und zusätzlich eine pulmonale Hypertonie oder eine Anulusdilatation vorliegen (Evidenzlevel C) (Bonow et al. 2006). Hierzu parallel empfehlen die ESC-Leitlinien bei einer mittel- bis hochgradigen TI die Korrektur im Rahmen eines ohnehin geplanten herzchirurgischen Eingriffs, sobald eine pulmonale Hypertonie bzw. ein dilatierter Trikuspidalanulus (Durchmesser > 40 mm bzw. > 21 mm / m² Körperoberfläche) vorliegen. Demgegenüber kann eine isolierte Trikuspidalklappenoperation bei einer hochgradigen primären TI (traumatisch oder auf Basis einer Endokarditis) erforderlich sein, sofern diese zu Beeinträchtigungen der rechtsventrikulären Funktion führt.

Kurz gefasst: bei Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterziehen sollte eine symptomatische Trikuspidalinsuffizienz mit korrigiert werden (Dreyfus und Chan 2009). Eine Operation sollte früh genug erwogen werden, um eine irreversible Funktionsstörung, rechtskardiales Remodelling und das hohe Risiko, welches mit einer sekundären chirurgischen Korrektur verbunden ist zu vermeiden.

Zur Rekonstruktion der Trikuspidalklappe existieren mittlerweile mehrere Verfahren. Das klassische Verfahren der Rekonstruktion ist die de-Vega-Plastik, bei welcher der Bereich des anterioren- und posterioren Segels mit einer teflonarmierten

intraanulären Raffnaht verengt wird. Es handelt sich hierbei um ein etabliertes Anuloraphieverfahren, welches jedoch aufgrund der funktionell schlechteren Ergebnisse durch den Einsatz von Ringprothesen verdrängt wurde (De Vega 1972, Böhme 2006).

Das derzeit am häufigsten angewandte Verfahren zur Behandlung der funktionellen TI ist die Verkleinerung des Trikuspidalanulus mit Hilfe von flexiblen oder steifen prothetischen Ringen bzw. Bändern. Die prothetische Ring- oder Bandanuloplastie verkleinert den Klappenanulus. Hierdurch werden eine Verbesserung der Segelkoaptation, die Verminderung der Regurgitation sowie der Anulusdilatation erreicht (Onoda et al. 2000, Matsuyama et al. 2001, Carrier et al. 2004, Filsoufi et al. 2006b, Ghanta et al. 2007, Gatti et al. 2007, Bockeria et al. 2007, Yavuz 2007, Raja und Dreyfus 2009).

Als ein weiteres Verfahren ist die „Clover“-Technik, ein Reparaturverfahren bei Vorliegen komplexer Läsionen wie einem Prolaps oder myxomatösen Degenerationen zu nennen. Bei diesem Verfahren werden die zentralen Anteile der freien Segelkanten zusammengenäht um eine kleeblattförmige Klappe zu erzeugen (De Bonis et al. 2004, Lapenna et al. 2010). Ferner existieren alternative Rekonstruktionsverfahren wie die Bikuspidisation einer Herzklappe (Kay et al. 1965, Deloche et al. 1973, Ghanta et al. 2007) und die sogenannte „Edge-to-Edge“-Rekonstruktion (Lai et al. 2006).

Der Zeitpunkt der chirurgischen Intervention und die anzuwendende Technik werden aufgrund der limitierten und heterogenen Datenlage nach wie vor kontrovers diskutiert. Soweit technisch möglich, ist jedoch eine Rekonstruktion dem Klappenersatz vorzuziehen.

Der prothetische Ersatz der Trikuspidalklappe ist verglichen mit der Zahl an Anuloplastien relativ selten. Er ist den wenigen Fällen vorbehalten, in denen eine Rekonstruktion aufgrund struktureller Klappenveränderungen nicht möglich ist. Ungeachtet der Indikationsstellung ist der Trikuspidalklappenersatz historisch mit einer hohen perioperativen Mortalität und Morbidität verknüpft, die in einzelnen Studien bis zu 20 % beträgt (Kaplan et al. 2002, Carrier et al. 2003). Umstritten ist je nach Studie die Überlegenheit mechanischer oder biologischer Klappenprothesen. Während mechanische Prothesen, insbesondere ältere Modellvarianten aufgrund des niedrigen venösen Blutflusses und geringer Druckdifferenzen im rechten Herzen zu Klappenthrombosen oder mechanischem Versagen sekundär zu einwachsendem

Pannusgewebe neigen, können biologische Klappen eine frühe Degeneration und eine erhöhte Neigung zur Klappenendokarditis zeigen (Rizzoli et al. 2004, Yoganathan et al. 2004, Dasi et al. 2009). Durch den Einsatz moderner Doppelflügelklappen konnte die rheologische Überlegenheit biologischer Herzklappen ausgeglichen werden und es wird von einigen Autoren der Einsatz mechanischer Klappen bei Patienten mit guter Langzeitprognose empfohlen (Van Nooten et al. 1995). Dies ist jedoch nach wie vor umstritten, denn von anderer Seite wird wiederum der Einsatz biologischer Klappen favorisiert, da diese eine bessere Funktion sowie eine niedrigere Re-Operationsrate aufweisen sollen. Zudem tritt durch das limitierte Langzeitüberleben der Aspekt der Klappendegeneration in den Hintergrund (Dalrymple-Hay et al. 1999). Die hohe operative Mortalität ist nicht zuletzt auf die durchgeführten Mehrklappenoperationen, die kardiopulmonale Bypass-Dauer, das Alter und die fortgeschrittene funktionelle NYHA-Klasse der Patienten zurückzuführen (Rizzoli et al. 1998, Bernal et al. 2008). Letztendlich ist unabhängig vom eingesetzten Klappentyp das Langzeitüberleben der Patienten durch die häufig begleitende Multimorbidität limitiert (Filsoufi et al. 2005, Alsoufi et al. 2006, Iscan et al. 2007)

2.6 Ergebnisse der chirurgischen Intervention

Die funktionelle Trikuspidalinsuffizienz ist häufig mit Klappenerkrankungen des linken Herzens assoziiert. Die Korrektur dieser Klappenvitien, ohne eine chirurgische Therapie der TI, geht mit einer im Langzeitverlauf erhöhten Morbidität und Mortalität einher (Dreyfus et al. 2005). Nath et al. zeigten, dass ein symptomatischer Anstieg des TI-Schweregrades mit einer deutlich reduzierten Überlebensrate, unabhängig von LVEF oder sPAP assoziiert ist. Die hochgradige TI ist mit einer schlechten Prognose unabhängig vom Alter des Patienten, der biventrikulären systolischen Funktion, der Größe des rechten Ventrikels und der Dilatation der Vena cava inferior verbunden (Nath et al. 2004).

Eine Vielzahl an Studien vergleicht die funktionellen Ergebnisse der Trikuspidalklappenrekonstruktion mittels De Vega-Anuloplastie und deren Modifikationen sowie der Ringimplantation und des Trikuspidalklappenersatzes (Carrier et al. 2004, Filsoufi et al. 2006a, Filsoufi et al. 2006b, Raja und Dreyfus

2009). Es zeigte sich hierbei, je nach operativen Verfahren, nicht selten eine verbleibende oder wiederkehrende Klappeninsuffizienz nach chirurgischer Therapie. Unabhängig von der Überlegenheit prothetischer Ringe zur Korrektur der funktionellen TI (Rivera et al. 1985, Onoda et al. 2000, Matsuyama et al. 2001, Tang et al. 2006, Ghanta et al. 2007) tritt eine erneute TI nach Anuloplastie in bis zu 15 % der Fälle nach einem Monat auf.

McCarty et al. (McCarthy et al. 2004) verglichen die Langzeitergebnisse nach unterschiedlichen Anuloplastie-Techniken, das Langzeit-Überleben, die Freiheit von Reoperationen und die funktionelle NYHA-Klasse. Im Ergebnis zeigte sich eine erneute hochgradige TI bei 14% der Patienten nach De Vega-Anuloplastie. Die besten Langzeitergebnisse erbrachte der Carpentier-Edwards-Ring (17 % hochgradige TI nach 5 Jahren). Die Risikofaktoren für eine Verschlechterung der TI im Langzeitverlauf nach Anuloplastie waren: eine primär höhergradige TI, eine schlechte präoperative linksventrikuläre Funktion, Schrittmachersonden durch die Trikuspidalklappe und andere Techniken als die Ring-Anuloplastie. Reoperationen waren selten (3 % in 8 Jahren). Es zeigte sich jedoch eine perioperative Mortalität von 37 % im Falle einer Reoperation. Ein erhöhter RV-Druck bedingt eine Verschlechterung der TI während des Langzeit-Follow-up (Fukuda et al. 2006a).

In einer prospektiven Studie untersuchten Dreyfus et al. ob die chirurgische Rekonstruktion der Trikuspidalklappe im Rahmen einer geplanten Mitralklappenrekonstruktion zu einer Verbesserung des Langzeitüberlebens (Kaplan-Meier-Kurven) im Vergleich zur isolierten Mitralklappenrekonstruktion führt. Es erhielten 163 Patienten (Gruppe 1, TI und Anulusdiameter < 70 mm) eine isolierte Mitralklappenrekonstruktion (MVR) und 148 Patienten (Gruppe 2, TI und Anulusdiameter > 70 mm) zusätzlich eine Trikuspidalanuloplastie (MVR + TVR). Es konnte die Überlegenheit des kombinierten Klappeneingriffs (Gruppe 2, MVR + TVR) hinsichtlich des Langzeitüberlebens und der funktionellen NYHA-Klasse gezeigt werden. Dreyfus zeigte zudem, dass die Anulusdilatation als Anuloplastie-Kriterium dem TI-Schweregrad überlegen ist und sich die Pumpfunktion durch die Trikuspidalanuloplastie (MVR + TVR) bei hochgradig dilatiertem Anulus unabhängig vom Grad der TI verbessert. (Dreyfus et al. 2005).

2.7 Schritte auf dem Weg zum perkutanen Trikuspidalklappenersatz

Eine hochgradige funktionelle Trikuspidalinsuffizienz geht mit Begleitkomplikationen einher. Diese und das fortgeschrittene Patientenalter bedingen eine perioperative Mortalität von bis zu 22% bei mäßigen Langzeitergebnissen (Filsoufi et al. 2005). Der minimalinvasive Trikuspidalklappenersatz kann die Komplikationen der Operation vermeiden. Er stellt eine Alternative für bisher nur symptomatisch therapierte Patientengruppen dar.

Die Durchführbarkeit des perkutanen Herzklappenersatzes wurde im Falle der Aortenklappe tierexperimentell bereits vor etwa 20 Jahren gezeigt (Andersen et al. 1992) und seitdem mehrere Verfahren weiterentwickelt (Boudjemline und Bonhoeffer 2002, Ferrari et al. 2004, Figulla und Ferrari 2006, Lauten et al. 2009c). Die Systeme in klinischer Anwendung (Cribier et al. 2004, Olsen et al. 2009) unterscheiden sich vor allem hinsichtlich des Verankerungsprinzips. Verfahren des Aortenklappenersatzes sind die transapikale- und die transfemorale Implantation (Lichtenstein et al. 2006). Der perkutane Aortenklappenersatz ist bei inoperablen Patienten mit hochgradiger Klappenstenose bzw. -insuffizienz indiziert (Cribier et al. 2002, Routledge et al. 2007, Vahanian et al. 2008). Analog stellt für die Mitralsuffizienz die perkutane transvenöse Mitralklappenanuloplastie (PTMA) eine neuartige Behandlungsoption dar (Webb et al. 2006, Dubreuil et al. 2007, Sack et al. 2009). Der perkutane Pulmonalklappenersatz zeigt die Möglichkeit des Klappenersatzes im Niederdrucksystem (Boudjemline et al. 2004b, Khambadkone und Bonhoeffer 2004, Nordmeyer et al. 2006, Frigiola et al. 2009).

Demgegenüber befinden sich die Verfahren des perkutanen Trikuspidalklappenersatzes in der Phase der tierexperimentellen Erprobung bzw. des individuellen Heilversuchs. Eine erste Studie des perkutanen Trikuspidalklappenersatzes in AV-Position am Schaf wurde im Jahre 2005 von Boudjemline et al. publiziert (Boudjemline et al. 2005). Boudjemline entwickelte einen Nitinol-Stent, welcher aus zwei scheibenförmigen Enden verbunden über ein zylinderförmiges Zwischensegment (Durchmesser 18 mm) bestand. In das Zwischensegment wurde eine bovine Jugularvenenklappe eingenäht und das ventrikuläre Ende des Stents mit einer PTFE (Teflon ®) -Membran abgedichtet. Dieser Ansatz wurde von einer Gruppe um Yuan Bai aufgegriffen (Bai et al. 2008). Bai entwickelte eine semilunare Perikardklappe, aufgenäht auf einen Nitinol-

Klappenring, welcher in einem doppelkegelförmigen Stent befestigt wurde. Es wurden 10 Implantationen an jungen Schafen durchgeführt. Im Ergebnis starben 2 Tiere während der Implantation infolge von ventrikulärer Tachykardie bzw. Fehlplatzierung des Stents. 6 Schafe konnten bei normaler Klappen- und Herzfunktion nachbeobachtet werden (Bai et al. 2008).

Die Durchführbarkeit des orthotopen Ansatzes konnte in beiden Studien gezeigt werden, jedoch traten in Folge der orthotopen Implantation verschiedene Komplikationen auf.

Das in vorliegender Forschungsarbeit beschriebene Verfahren des heterotopen Trikuspidalklappenersatzes soll die Behandlungsoptionen einer klinisch relevanten TI bei inoperablen- oder Hochrisiko-Patienten ergänzen. Außerdem soll es die Komplikationen des Klappenersatzes in AV-Ebene vermeiden helfen.

3. Ziele der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung eines Verfahrens des minimalinvasiven heterotopen Trikuspidalklappenersatz zur Therapie der hochgradigen TI. Im Rahmen des Forschungsprojektes sollten zunächst die hydrodynamischen Eigenschaften der Klappenprothesen ex-vivo im Kreislaufmodell und anschließend im Tiermodell der hochgradigen TI untersucht werden.

Unter diesen Rahmenbedingungen war die Zielstellung der Arbeit folgende Fragen zu beantworten:

- Ist der heterotope Klappenersatz geeignet, um die mit der hochgradigen TI verbundenen hämodynamischen Veränderungen effektiv zu therapieren?
- Sind porcine Pulmonalklappen hinsichtlich ihrer hämodynamischen Eigenschaften im Niederdrucksystem als Klappenersatz geeignet?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurde ein pulsatile Kreislaufmodell zur Simulation einer hochgradigen TI entwickelt. In diesem wurden die Klappenprothesen mittels Druckgradienten- und Dopplerflusskurven-Analysen charakterisiert. Es wurde insbesondere die signifikante Druckreduktion mittels der Messung einer Serie von Pulmonalklappen versus leeres Kreislaufmodell aufgezeigt.

In einer tierexperimentellen Versuchsserie wurden perkutan eine akute TI erzeugt, nachfolgend die genannten Klappenprothesen heterotop implantiert und die hämodynamischen Veränderungen registriert und ausgewertet.

4. Material & Methode

Im Rahmen der Entwicklung des heterotopen Trikuspidalklappenersatzes wurde ein pulsatile Modellkreislauf entworfen und die Klappenprothesen (porcine Pulmonalklappen) hinsichtlich ihrer hydrodynamischen Eigenschaften im Niederdrucksystem charakterisiert. Nachfolgend wurden die Klappenprothesen in 9 Akutversuchen an Schafen mit einer hochgradigen Trikuspidalinsuffizienz untersucht.

4.1 Herstellung der Klappenprothesen

In der Tierversuchsserie wurden mit röntgendichten Markern versehene Nitinol-Stents von 50 mm Länge und 26 bzw. 28 mm Durchmesser implantiert (medicut-Stent Technology GmbH, Pforzheim, Deutschland (Abbildung 2C)). Nitinol ist eine Nickel-Titan Legierung, welche ein thermisches- (Shape Memory) sowie ein mechanisches Formgedächtnis (Superelastizität) aufweist (Duerig 2002). Nitinol-Stents können bei Abkühlung unter 15 Grad Celsius zusammengefaltet werden, um bei Erwärmung in die Ursprungsform zurückzukehren (Stoeckel et al. 2002, Stoeckel et al. 2004). Die Sprungtemperatur der Stents betrug 20 – 22 °C, d.h. unter normaler Körpertemperatur führte das Freisetzen der Stents aus dem Katheter zur Selbstexpansion und Einnahme eines rigiden Zustands dessen definierte Form bei ca. 350 – 600 °C als Formgedächtnis (Shape-Memory) und Superelastizität aufgeprägt wurde. Die Superelastizität erlaubt eine 10-mal größere Verformbarkeit im Vergleich zu rostfreiem Stahl. Nitinol ist MRT-gängig, biokompatibel, ermüdungs- und bruchresistent. (Stoeckel 2000, Pelton et al. 2004, Pelton et al. 2005).

Die zu implantierenden Stents wurden mit porcinen Pulmonalklappen bestückt, welche aus Schlachthofherzen vom Schwein gewonnen und wie im Folgenden beschrieben aufbereitet wurden (Abbildung 2A und B). Die Pulmonalklappen wurden dazu mit Anteilen des rechten Vorhofs und der Pulmonalwurzel isoliert und von überschüssigem Gewebe befreit. Zur Formerhaltung wurden die Taschenklappen ausgepolstert. Der chemische Fixationsprozess erfolgte durch eine 48 h-Fixation in 5%iger Paraformaldehyd-Lösung (Otto Fischer GmbH & Ko KG) zur schnellen Vorfixation, um Schrumpfprozesse der Segel zu vermeiden. Nachfolgend wurden die Klappen in eine Fixationslösung aus HEPES-Puffer („HEPES buffer Solution“,

SIGMA-ALDRICH Chemie GmbH, Steinheim) und 0,5%igem Glutaraldehyd (Pentane-1,5-dial, 25 % in H₂O, SIGMA-ALDRICH Chemie GmbH, Steinheim) verbracht. Nach Fixation erfolgte die schichtweise Feinpräparation unter Darstellung des Klappenringes. Die fertig präparierten Klappen wurden ausgepolstert und 12 Stunden in der Glutaraldehyd-HEPES-Lösung nachfixiert. Vor dem Einnähen wurden überschüssige Strukturen der Pulmonalarterienwand entfernt, so dass nur ein ca. 1 mm breiter Randsaum erhalten blieb, welcher an den Kommissuren in „Haltefüsschen“ zur Fixation der Pulmonalklappe im Stentgerüst überging. Die Klappen wurden unter Beachtung der Symmetrie mit synthetischem Nahtmaterial (Prolene™ 5-0, Ethicon GmbH, Norderstedt, Deutschland) in die Stents eingenäht, um eine optimale Passform und Haltefestigkeit zu gewährleisten. Anschließend wurden die Pulmonalklappen von überschüssigem Gewebe befreit, um die Faltung der Klappenprothesen auf 21F während der Katheterimplantation zu erleichtern und mit einer Manschette aus Perikard zur Vermeidung paravalvulärer Lecks versehen. Die fertigen Prothesen wurden bis zur Verwendung in 0,5%iger Glutaraldehyd-HEPES-Lösung bei 4 – 7 °C gelagert.

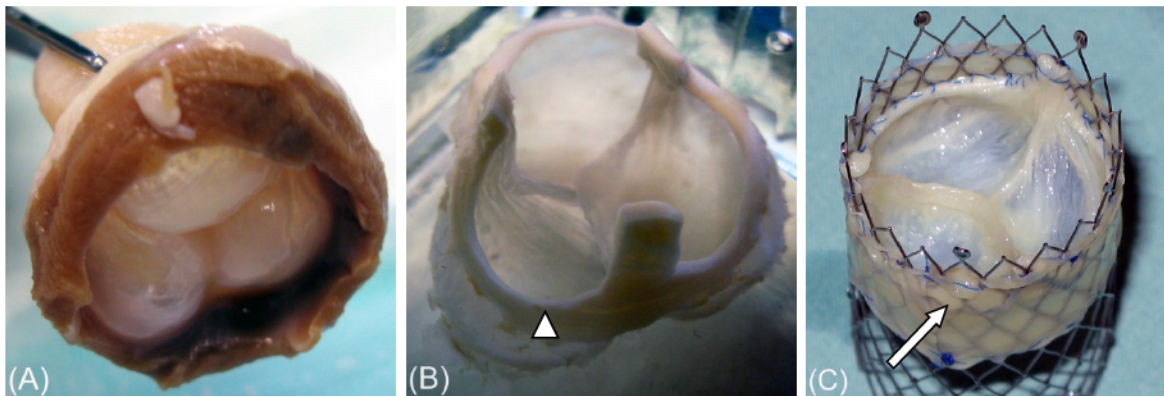


Abbildung 2: Darstellung des Präparationsprozesses anhand einer Schweinepulmonalklappe.

Die Feinpräparation der fixierten Pulmonalklappen (A) erfolgte in mehreren Schritten bis ein entsprechend dünner Klappenring (B, Blockpfeilspitze) dargestellt werden konnte. Die fertig präparierte Pulmonalklappe wurde mit einem monofilen Prolene®-Faden in den Stent eingenäht und dieser mit einer bovinen Perikardmanschette umhüllt (C, Blockpfeil).

4.2 *In-vitro-Evaluation des heterotopen Trikuspidalklappenersatzes*

4.2.1 *Aufbau des pulsatilen Kreislaufmodells*

Zur Testung und der quantitativen Vermessung porciner Pulmonalklappen im Stent wurde ein pulsatile Kreislaufmodell entwickelt (Abbildung 3, Seite 26). Den Antrieb des Kreislaufmodells bildete eine Kolbenpumpe (Harvard Pulsatile Blood Pump Modell 1423, Harvard Apparatus Inc. Holliston-Massachusetts, USA). Dieser sogenannte "Harvard-Ventrikel" ermöglichte die Perfusion des Kreislaufmodells mit unterschiedlichen Frequenzen und Schlagvolumina. Es wurden Schlagfrequenzen von 50 – 90 /min und Pumpvolumina von 15, 20, 30, 60 und 90 ml realisiert, somit konnte ein HZV-Bereich von 0,9 - 8,1 l/min untersucht werden.

Für das Kreislaufmodell wurden 0,625-Inch Silikonschläuche (STHT-C-625-3, Saint-Gobain, Tauton, USA) verwendet, welche über großlumige Compliance-Elemente aus Silikon mit der Messkammer verbunden waren. Die Messkammer bestand aus einem 20 cm langen transparenten PVC-Schlauch mit einem Innendurchmesser von 25 mm (Abbildung 3 und 9). Über T-Stücke wurden vor und nach der Messkammer ca. 1,5 m lange, ½-Inch Silikonschlauchstücke als Windkessel in das Kreislaufmodell eingefügt und der Fluss mit Gefäßklemmen reguliert. Das Kreislaufmodell beinhaltete ein zentrales Reservoir als Kapazitätsgefäß, welches durch ein Thermoelement (WBS-5, E 4087, neoLab™, Migge Laborbedarf, Heidelberg, Deutschland) die Perfusionslösung auf konstant 37 °C erwärmte. Als Perfusionsflüssigkeit dienten 6 Liter 0,9%iger NaCl-Lösung versetzt mit ca. 3 g Sephadex-Partikeln (Sephadex™ G-25 Medium, SIGMA-ALDRICH Chemie GmbH, Steinheim), welche die Voraussetzung der Echogenität für Dopplerfluss-Messungen gewährleisteten. Die Kolbenpumpe sog im Flussmodell das Perfusat diastolisch über die seriell zwischengeschaltete Messkammer aus dem Kapazitätsgefäß an. Im Auslassschenkel der Kolbenpumpe befand sich ein Kugelventil, welches die Funktion der Pulmonalklappe während der Diastole simulierte. In der Auswurfphase konnte das Perfusat aus dem Harvard Ventrikel in den Auslassschenkel Richtung Reservoir, aber ebenso retrograd über den Einlassschenkel zurück in die Messkammer strömen. Somit wurde eine „in vitro“-Trikuspidalinsuffizienz simuliert.

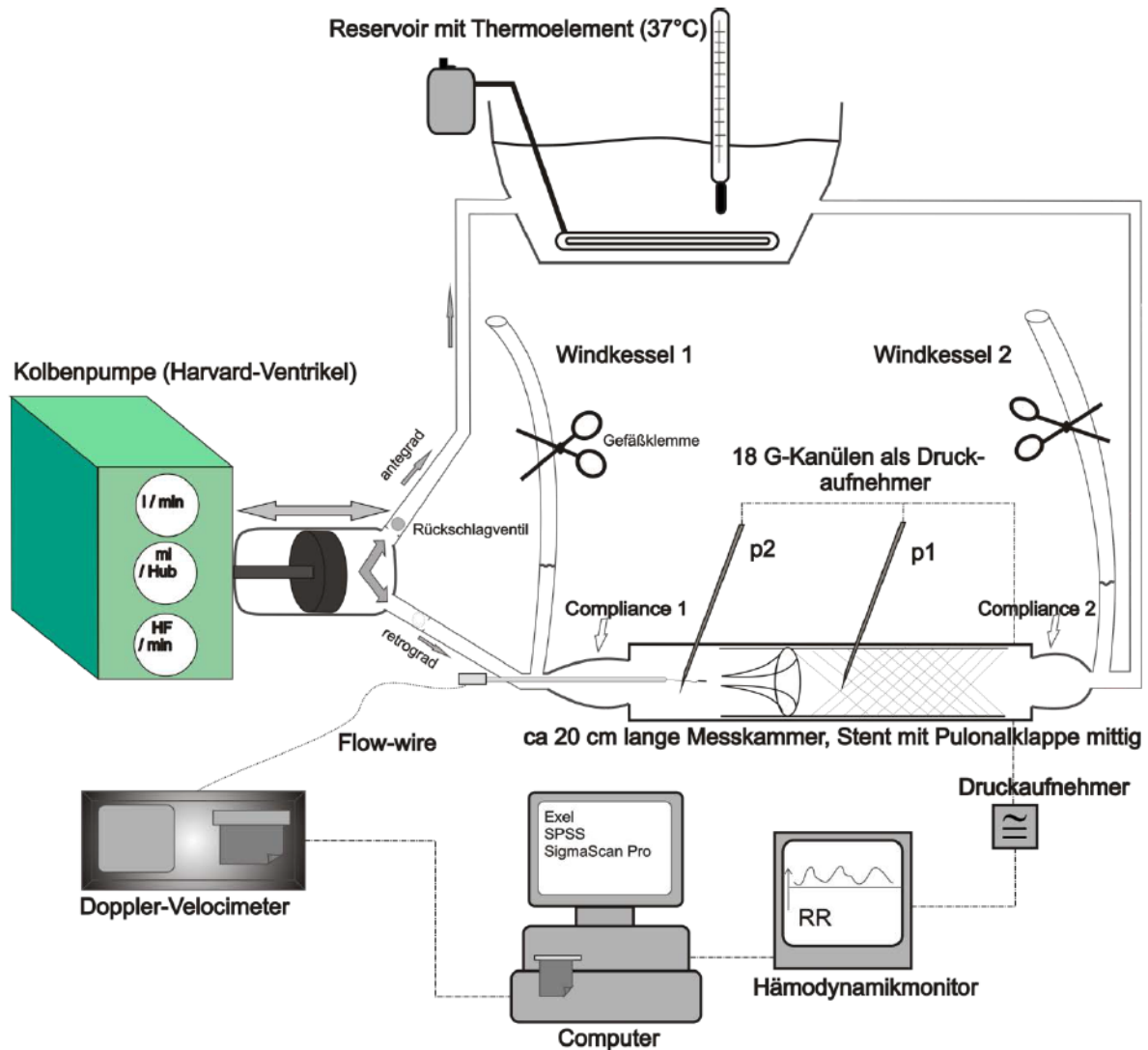


Abbildung 3: Versuchsaufbau zur *in-vitro*-Testung von Klappenprothesen im pulsatilem Modellkreislauf.

Unter variierten Perfusionsbedingungen wird 37 °C warme physiologische NaCl-Lösung in der Systole jeweils in Messkammer und Reservoir perfundiert. Per Dopplermessung und hämodynamischer Druck-Registrierung werden die Klappenprothesen charakterisiert.

4.2.2 *In-vitro* Untersuchung der Klappenprothesen

Über die Variation von Pumpfrequenz und Auswurfvolumen wurden 17 Perfusionsstufen simuliert. Zunächst erfolgte die Leermessung in allen Perfusionsstufen, anschließend die Messung der jeweiligen Klappen.

Über ein 8F-perkutanes Einführbesteck (INTRODUCATH-DESILET, VYGON GMBH & CO. KG, Aachen) und einen gekürzten 7F-Angiographie-Katheter (Expo® Angiographie-Katheter, Boston Scientific, Natick, USA) wurde ein Doppler-Messdraht (FlowWire™ Doppler Guide Wire Mod. 1400, EndoSonics Corp., Rancho Cordova, California, USA) in die Messkammer eingeführt und in der Mitte des Gefäßlumens ca. 2 cm vor der Klappe positioniert. Der Doppler-Messdraht wurde mit einem Doppler-Velocimeter (Cardiometrics™, FlowMap™ Ultrasound Instrument Mod. 5500, EndoSonics Corp., Rancho Cordova, California, USA) verbunden. An der Spitze des Drahtes war ein Transducer mit einer lateralen Eindringtiefe von 5,2 mm bei 12 MHz lokalisiert. Hiermit konnten die antegrade- und retrograde Flussgeschwindigkeit vor der Klappe ermittelt werden. Per Fourier-Transformation berechnete der Doppler-Velocimeter den Spitzenfluss und die mittlere Flussgeschwindigkeit. Die Datenausgabe erfolgte über einen integrierten Thermodrucker.

Die Positionierung der zu messenden Versuchsklappen erfolgte mit Hilfe eines auf 25 cm gekürzten starren PVC Rohrs mit 0,9 cm Innendurchmesser und einer gekürzten 19F-Kanüle („Bio-Medicus® Multi-Stage Venous Cannulae“, Medtronic, USA), als Führungsstab zum Freisetzen des gefalteten Stents. Nach dem Einbringen des Versuchsstents in eine vordefinierte Messkammerposition wurde das Kreislaufmodell dicht verschlossen.

Über zwei 18G-Kanülen, etwa 3 cm vor und hinter der Klappenprothese mit einem Anstellwinkel von 60° in die Messkammer eingebracht, erfolgte die Druckmessung. Beide Kanülen wurden dazu über Druckverlängerungsschläuche mit Druckaufnehmern (Combitrans Monitoring-Set, B.Braun AG, Melsungen, Deutschland) verbunden und das Messsignal auf einen Überwachungsmonitor (Virida™ CMS Monitor M1165A, Hewlett-Packard AG, Böblingen, Deutschland) übertragen. Vor jeder Messserie erfolgte die Eichung des statischen Systemdrucks auf 6 mmHg per Höhenvariation von Messkammer und Druckaufnehmern in Relation zum Kapazitätsgefäß. Bei jeder Messstufe wurde vor der Datenregistrierung auf die Vergleichbarkeit der hämodynamischen Parameter geachtet. Über die Druckaufnehmer wurden die Hämodynamikparameter vor und hinter der Klappe registriert und als Thermoausdruck aufgezeichnet.

Per Doppler-Velocimeter wurden die antegraden- und retrograden Flussgeschwindigkeiten registriert. Aus den Einzelmessungen erfolgte die

planimetrische Auswertung der Flusskurven mit einer Bildvermessungssoftware (Sigma Scan Pro, Version 5.0, SPSS Corp., Chicago, Illinois, USA). Es wurden der retrograde- und antegrade Fluss in den Leermessungen und der jeweiligen Klappenprothesen bestimmt sowie der für den Klappenschluss erforderliche Regurgitations-Jet gemessen. Hieraus wurde der relative Rückfluss in Bezug auf den antegraden Fluss berechnet (Abbildung 4).

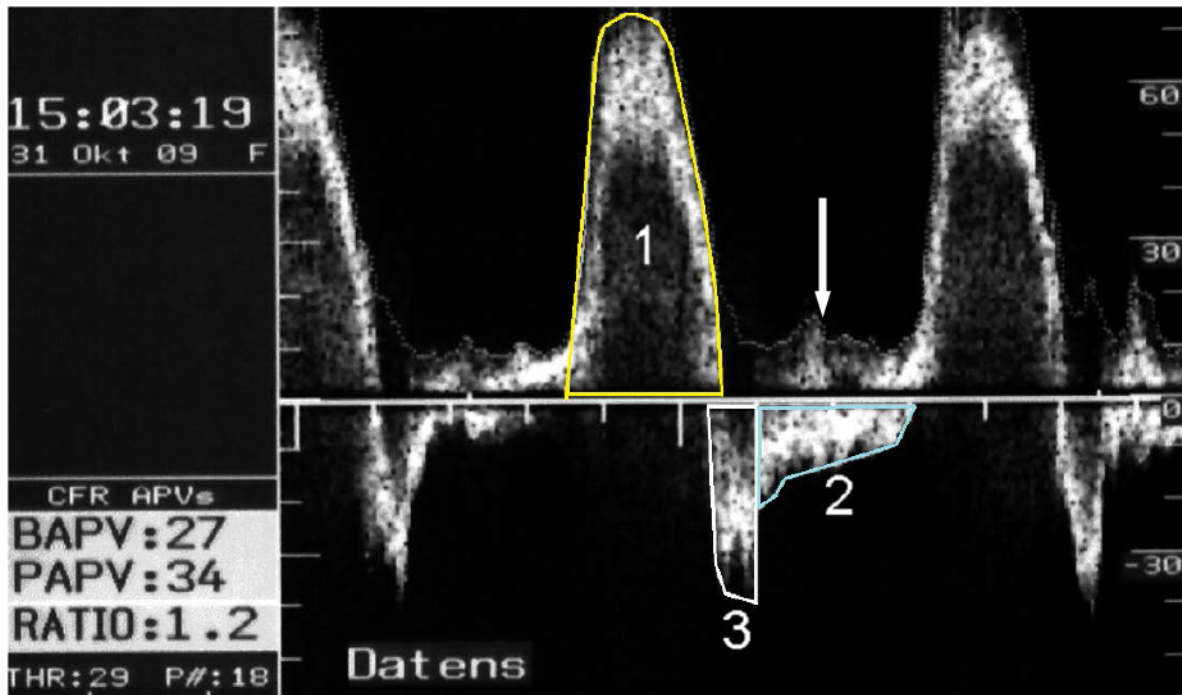


Abbildung 4: Originalregistrierung des antegraden- und retrograden Flusses mittels Doppler-Velocimeter. Flussgeschwindigkeit in cm/s als Skala am rechten Bildrand; Flussfraktionen: 1, antegrader Fluss; 2, retrograder Flussanteil; 3, für den Klappenschluss benötigter Regurgitationsjet. Die automatische Konturerkennung des Flow-Map-Gerätes erkannte negative Flüsse nicht und berechnete diese als positiven Fluss (Pfeil zeigt auf die falsche automatische Flusskurvenkonturierung).

4.3 In vivo Evaluation

4.3.1 Beschreibung des tierexperimentellen Versuchsaufbaus

Die experimentelle in-vivo Untersuchung erfolgte in einem Großtiermodell am Schaf mit einer hochgradigen TI. Diese Spezies zeigt eine hohe Kreislaufstabilität bei kardialen Eingriffen. Insgesamt umfasste die akute Versuchsreihe 23 Tiere. Hierbei wurden 9 Versuchstiere für die Modellentwicklung verwendet. Nach Abschluss der

Modellentwicklung begann die akute Versuchsserie an 14 der 23 Tiere, wovon letztlich bei 9 Versuchstieren die erfolgreiche Erzeugung einer akuten TI mit anschließender Klappenimplantation gelang. Diese 9 Tiere bildeten als akute Versuchsgruppe die Grundlage der erfassten Daten.

4.3.2 Vorbereitung der Versuchstiere, Narkose und Verlegen vaskulärer Zugänge

Die Tierversuche wurden wie im Folgenden beschrieben unter einem festen Medikamenten- und Anästhesie-Schema durchgeführt. Allen Versuchstieren wurden als Prämedikation 4 mg/kg Azaperon (Stresnil, Janssen, Neuss, Germany) intramuskulär und 0,2 mg/kg Atropin (Braun, Melsungen, Germany) intravenös verabreicht. Zur Narkoseeinleitung erhielten die Tiere vor endotrachealer Intubation ca. 17 ml Ketamin (Ketavet®, Pfizer Pharmacia GmbH, Karlsruhe, 100 mg/ml) in einer Dosierung von 30 mg/kg, kombiniert mit ca. 4 ml Midazolam (ratiopharm® GmbH, Ulm, 5 mg/ml) in einer Dosierung von 0,35 mg/kg als intramuskuläre Applikation. Zur Analgesierung wurde ein Bolus von 0,2 mg Fentanylcitrat (Fentanyl®, Janssen Pharmazeutica, Beerse, Belgien, 0,5 mg Injektionslösung) intramuskulär appliziert.

Nach der Narkoseeinleitung erfolgten die Rasur der Tiere und die Anbringung von EKG-Elektroden zur Überwachung. Im Anschluss erfolgte die endotracheale Intubation (9 mm Magill-Tubus) und die volumenkontrollierte Beatmung (Respirator Servo 900c, Siemens AG, München) bei einem O₂-Anteil von 50 %. Die Dauernarkose wurde unter Gabe des Inhalationsnarkotikums Isofluran (Isofluran, DeltaSelect GmbH, Dreieich) in Verdampfung zu 1,3 Vol % durchgeführt. Nach Verlegung eines intravasalen Zugangs in die linke Vena jug. ext. erhielten die Tiere 10 ml/h Lidocain (Xylocain®, 1 %, 10 ml, mibe GmbH, Brehna) als Dauerinfusion. Vor dem eigentlichen Eingriff wurde mit der gezielten Volumensubstitution in Form von NaCl 0,9 % (Fresenius Kabi AG, Bad Homburg) kombiniert mit 6 % HAES (Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, 200/0.5 in 0,9 %iger NaCl-Lösung) zu ca. 1,5 l Gesamtvolumen begonnen.

Anschließend wurde ein dreilumiger Cavakatheter (Certofix® Trio SB 730, Braun, Melsungen) in die linke Vena jugularis interna platziert. Dieser Katheter wurde zur individuellen Volumensubstitution mit genannten Volumenersatzlösungen und der

Applikation von jeweils 20 ml NaCl (Bolus, 8°C) im Rahmen der HZV-Messungen genutzt. In die rechte Arteria- und V. femoralis wurden je eine 8F-Schleuse (Perkutanes Einführungsbesteck, 1.67 mm, 11 cm Länge, OptiMed Medizinische Instrumente GmbH, Ettlingen) verlegt. In die linke A. femoralis erfolgte die Verlegung eines 5F-Thermodilutionskatheters (PULSICATH, PULSION Medical Systems AG, München) (Abbildung 5B). Dieser wurde mittels eines PiCCO-Monitoring Kit (PULSION Medical Systems AG, München) mit einem PiCCO-Monitor (PiCCO Plus PC 8100, Pulsion Medical Systems AG, München) zur Bestimmung des HZV verbunden.

Die arterielle und venöse Schleuse wurden zur invasiven Blutdrucküberwachung genutzt. In Verbindung mit einem Komplettsset für invasives venöses Monitoring (Combitrans ADD on PAP, B.Braun, Melsungen) und einem arteriellen Monitoring-Set (Combitrans Monitoring-Set, 1fach, „Jena“, B.Braun, Melsungen) wurden die Druckparameter erfasst. Es erfolgte zudem die kontinuierliche EKG-Ableitung I nach Einthoven. Über ein CATHCOR-Überwachungssystem mit integriertem Thermoschreiber (Siemens AG, Erlangen) wurden Druckverläufe und EKG dokumentiert.

In Vorbereitung der Valvulotomie wurde die beim Schaf großlumige und oberflächlich gelegene V. jugularis externa dargestellt. Nach einem Hautschnitt erfolgte hierzu die Präparation mittels eines Elektrochirurgiegerätes (KLS Martin ME 411, Gebrüder Martin GmbH & Co. KG, Tuttlingen) auf etwa 4 cm Länge, nachfolgend wurde die V. jug. int. mit vessel loops angeschlossen (Abbildung 5C).

Vor Klappenschädigung („baseline“) und während der Versuchsstadien wurden arterielle und venöse Blutgasanalysen (O_2 -Partialdruck, CO_2 -Partialdruck, PH, O_2 -Sättigung, Standardbasenabweichung, Hämatokrit, Hämoglobin, Glucose, Lactat, Na^+ , Cl^- , K^+) entnommen. Die Proben wurden zeitnah vor Ort analysiert (ABL 520, Radiometer, Willich, Deutschland).

Über die rechte Vena- bzw. Arteria femoralis erfolgten die Messungen der Ausgangswerte des rechts-ventrikulären Drucks (RVP), des rechts-atrialen Drucks (RAP), des Drucks in der unteren Hohlvene (IVCP), der Herzfrequenz (HR) und des arteriellen Blutdrucks (ABP) mit Hilfe eines 5F-Pigtail-Katheters (Expo® Angiographie-Katheter, Boston Scientific, Natick, USA).

Anschließend erfolgte die angiographische Darstellung des rechten Ventrikels. Hierzu wurde ein Bolus von ca. 25 ml Kontrastmittel (Visipaque™ 320, GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG, Braunschweig) mittels Hochdruck-Injektionspumpe (Angiomat 6000, Liebel Flarsheim Company, Cincinnati, OH, USA) injiziert (Abbildung 5A).

Unmittelbar vor Implantation der Klappenprothesen wurden zwecks Antikoagulation Heparin iv. (Heparin Natrium 25000 I.E./5 ml, ratiopharm® GmbH, Ulm) in einer Dosis von 400 I.E./kg und zusätzlich als Thrombozytenaggregationshemmer 500 mg Aspirin® i.v. (Bayer Vital GmbH, Leverkusen) verabreicht.

Bei 4 Versuchstieren erfolgte nach Implantation eine Stressbelastung durch Epinephrin-Gabe (2 mg in 50 ml physiologischer-NaCl-Lösung, als Perfusor-Applikation, Suprarenin®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt).

4.3.3 Messung des HZV mittels transpulmonaler Thermodilutionsmethode

Während der Tierversuche erfolgte die HZV-Bestimmung mittels Thermodilution. Zu jedem Versuchszeitpunkt (Basismessung, nach TI, nach Implantation in die IVC, nach Implantation in die SVC, 1h nach Implantation und nach Katecholaminbelastung) wurden das Herzzeitvolumen sowie die o.g. hämodynamischen Parameter bestimmt. Zur HZV-Messung wurden 20 ml NaCl (8°C) über einen zentralvenösen Zugang injiziert und mittels Pulsconturanalyse (PiCCO) das HZV berechnet.

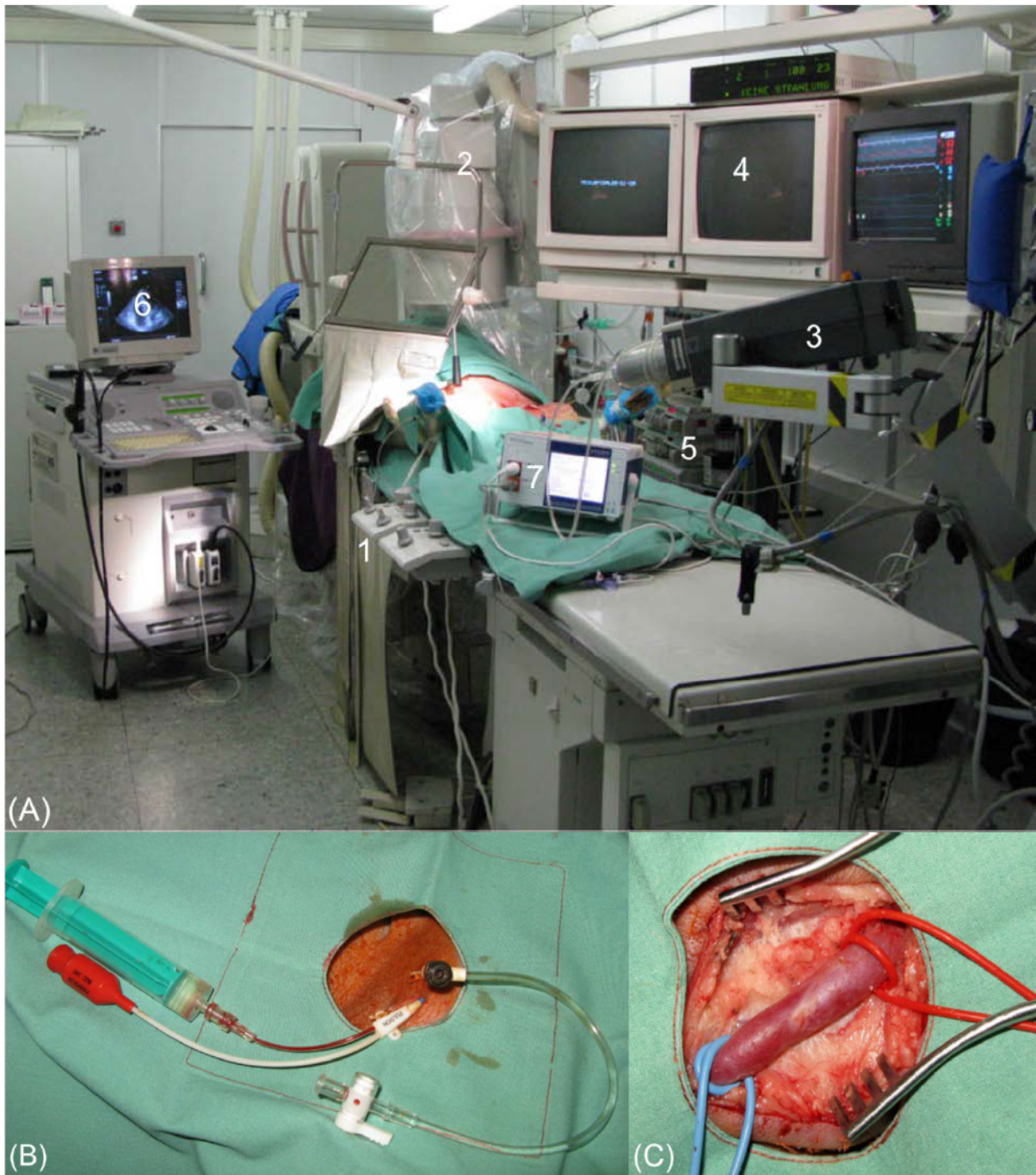


Abbildung 5:

(A): Versuchsanordnung und Geräte.

Hybridlabor (1), mit monoplanem Angiographiesystem (2), Kontrastmittelpumpe (3), Monitoring-Anlage (4), Respirator mit Isofluran-Verdampfer und Perfusoren (5), Echokardiographiegerät (6), PiCCO Monitor (7).

(B): Thermodilutionskatheter (PiCCO) und Schleuse in der Arteria femoralis. **(C):** Dargestellte Vena jugularis interna.

4.3.4 Etablierung eines Tiermodells: Auslösung einer hochgradigen Trikuspidalinsuffizienz im Schaf

Bisher existiert kein valides Tiermodell zur Untersuchung der hochgradigen Trikuspidalinsuffizienz. Einzelne in der Literatur beschriebene Verfahren (Hoppe et al. 2007) schienen zur reproduzierbaren Auslösung einer hochgradigen TI nicht geeignet, so dass im Rahmen der wissenschaftlichen Arbeit zunächst ein Tiermodell der hochgradigen TI zu etablieren war.

Alle Eingriffe zur Schädigung der Trikuspidalklappe erfolgten dabei über die freigelegte rechte Vena jugularis interna. In der Entwicklungsphase des Tiermodells wurde zunächst versucht die Klappe durch den transvalvulären Rückzug eines Ballonkatheters (Z-MED II™, NuMED INC., New York, USA) zu zerstören (Abbildung 6A). Dazu wurde der Ballonkatheter in den RV eingeführt und entfaltet. Unter angiographischer Kontrolle erfolgte der Rückzug durch die Trikuspidalklappe in den rechten Vorhof. Trotz der maximalen Füllung des Ballon und wiederholten Rückzugsversuchen konnte keine suffiziente TI erzeugt werden. Die Elastizität der Trikuspidalklappe erlaubte keine dauerhafte funktionelle Schädigung und die Methode wurde daher verworfen. Auch der Einsatz endoskopischer Faß- bzw. Biopsiezangen zur direkten Schädigung der Segel bzw. Sehnenfäden unter Durchleuchtung führte zu keiner reproduzierbaren Schädigung der Trikuspidalklappe und musste verworfen werden.

Ein interventionelles Verfahren zur Erzeugung einer akuten TI am Schafmodell schildert die Schädigung der Trikuspidalklappe durch eine über beide Jugularvenen um die Papillarmuskeln der Klappe geführte Drahtschlinge (Hoppe et al. 2007) (Abbildung 6B). Hierbei wurde zunächst ein durch Erhitzen modifizierter 7F-JL4-Katheter (Cook Inc., Bloomington, Ind, USA) über einen 0.035-Inch extra-steifen Führungsdraht (Amplatz guidewire, Terumo, Japan) durch die rechte Vena jug. int. in den RV eingeführt. Mittels Durchleuchtung in lateraler Projektion wurde die Katheterspitze unter den Sehnenfäden der Trikuspidalklappe positioniert und ein 1,8 m langer 0.035-Inch Führungsdraht (Wire Guide, Cook Inc., Bloomington, Ind, USA) mit Hilfe des JL4-Katheters um die Sehnenfäden gelegt. Nachfolgend wurde mit Hilfe eines über die linke Vena jug. int. eingeführten Fang-Katheters (Microvena, White Bear Lake, Minn, USA) der Führungsdraht im RV gefasst und über die linke Vena

jug. int. nach außen geführt. Nach erfolgreichem Einfangen wurde der Führungsdraht über beide Jugularvenenschleusen bis zum Überwinden eines Widerstandes zurückgezogen. Obwohl mit dem Verfahren mehrfach eine hochgradige Insuffizienz der Trikuspidalklappe erzeugt werden konnte, erwies es sich aufgrund der Komplexität, der Durchleuchtungsdauer und des Materialbedarfs als ungeeignet für die Durchführung der Tierversuche.

In den etablierten Akutversuchen wurde schließlich ein selbst entwickeltes Valvulotom bestehend aus 0.07-Inch rostfreiem Stahldraht mit einer zur Klinge geschliffenen und ausgehärteten Innenbiegung verwendet (Abbildung 6C und D). Mit diesem Werkzeug konnten die Sehnenfäden der Trikuspidalklappe effizient gefangen und durch vorsichtigen transvalvulären Rückzug unter Durchleuchtung zerschnitten werden. Der Grad der Trikuspidalinsuffizienz wurde während der Schädigung mittels kontinuierlicher Messung des RA-Drucks überprüft. Eine schwere TI bestand bei der Ventrikularisierung der Druckkurve im RA (RAP) und der IVC (IVCP) mit dem Nachweis einer v-Welle. Das Valvulotom zeigte sich zur raschen und wirkungsvollen Erzeugung einer mittel- bis hochgradigen akuten TI am besten geeignet. Die Durchleuchtungszeit pro Tier konnte mithilfe dieses Verfahrens im Sinne des Strahlenschutzes um circa 50 % im Vergleich zu den anderen beschriebenen Methoden reduziert werden. Ein Vorteil bestand außerdem in der Reproduzierbarkeit des TI-Schweregrades bei den verschiedenen Versuchstieren. Ein Nachteil lag jedoch in der Gefahr von Perforationen der Hohlvenen bzw. des Myokards durch den Einsatz des Valvulotoms. Diese traten bei insgesamt 4 der 14 Tiere der Versuchsserie auf.

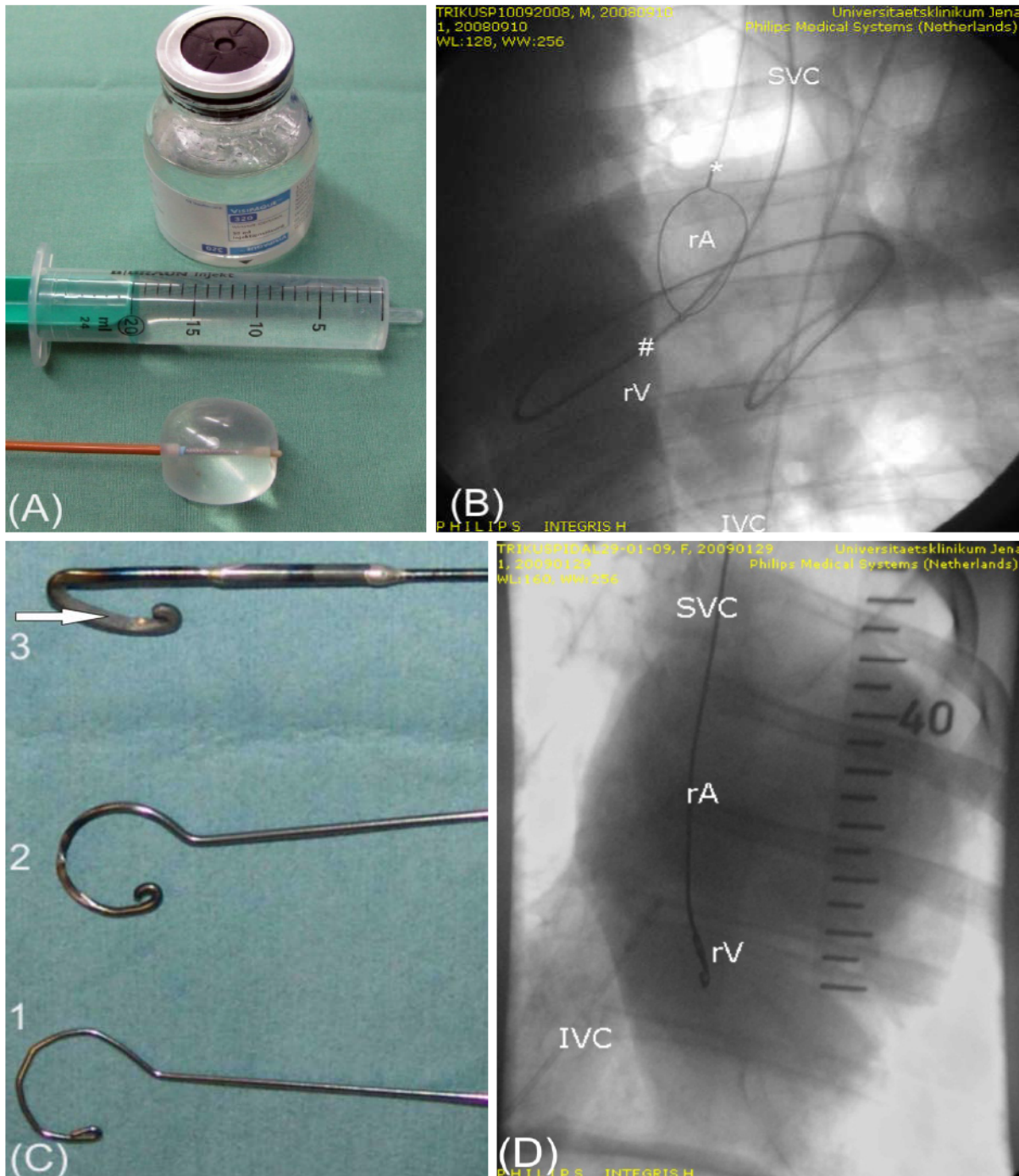


Abbildung 6: Versuchsansätze zur Erzeugung einer Trikuspidalinsuffizienz.

(A): Kontrastmittel-gefüllter Ballon, durch transvalvulären Rückzug wurde versucht die Klappe zu schädigen („Größenvergleich mit 20 ml Spritze“). (B): Ventrikulographie mit Führungsdraht (#) im rechten Ventrikel (rV) und Fang-Katheter (*) im rechten Vorhof (rA), des Weiteren obere Hohlvene (SVC) markiert; (C): Weiterentwicklung des 0.07-Inch Drahtkakens („Valvulotom“), (1-3); Prototyp (1); mit angeschliffener Schneide (Pfeil) an der Innenseite (2); zusätzlich optimierte Haken-Geometrie sowie gehärteter und verstärkter Schaft (3); (D): Valvulotom im rechten Ventrikel (rV), zusätzlich markierter rechter Vorhof (rA) sowie untere- (IVC) und obere Hohlvene (SVC).

4.3.5 Implantation der Klappenprothesen im Modell einer akuten TI

An allen Tieren der Versuchsserie wurde die TI (Abbildung 8A) mithilfe des Valvulotoms erfolgreich erzeugt.

Unmittelbar vor der Klappenimplantation erfolgte die angiographische Darstellung der unteren Hohlvene. Das Angiogramm diente als Referenz während der Implantation auf einem zweiten Monitor. In die rechte Vena jug. int. wurde eine 6F-Schleuse (Perkutanes Einführungsbesteck, 1.67 mm, 11 cm Länge, OptiMed Medizinische Instrumente GmbH, Ettlingen) eingeführt. Über diese Schleuse wurde ein 0.035-Inch extra-steifer Führungsdraht (Terumo, Tokyo, Japan) in die distale untere Hohlvene platziert.

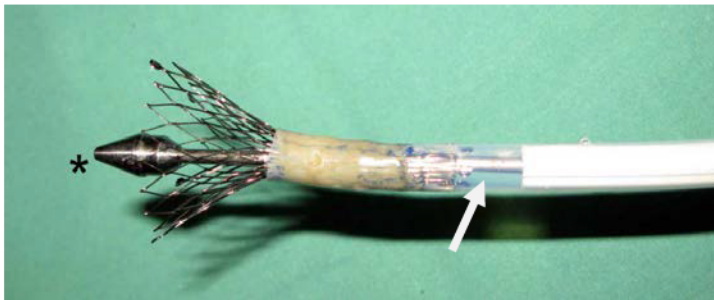


Abbildung 7: Implantationskatheter bei Freisetzen der Klappe. Der zuvor gefaltete Stent wird durch Vorschub der äußeren Hülle (Pfeil) ummantelt. In fertiger Beladung schließt die Hülle mit der Katheter-Spitze (*) ab.

Die Klappenprothese wurde in den Implantationskatheter geladen (Abbildung 7) und dieser nach Entfernung der Schleuse über den Führungsdraht in die IVC vorgebracht. Unter Durchleuchtung wurde die Klappe etwa 1 cm unterhalb der Mündung der IVC in das RA positioniert (Abbildung 8B). Die Freisetzung der Klappe erfolgte durch Zurückziehen der äußeren Hülle des Implantationskatheters (Abbildung 7 und 8C). Nach Implantation der IVC-Klappe wurde ein zweiter Implantationskatheter mit einer 26 mm Klappe bestückt und unter Durchleuchtung in die SVC eingeführt (Abbildung 8D). Der zweite Stent wurde etwa 1 cm distal der Mündung der SVC in das RA platziert. Unter Durchleuchtung erfolgte das Freisetzen des Stents (Abbildung 8E und F). Der Implantationskatheter wurde entfernt und das Gefäß ligiert. Nach Implantation in die IVC und SVC erfolgten jeweils die Messung des HZV, der Hämodynamikparameter, eine Blutgasanalyse und eine Angiographie zur Kontrolle der Funktion der implantierten Klappen (Abbildung 8F).

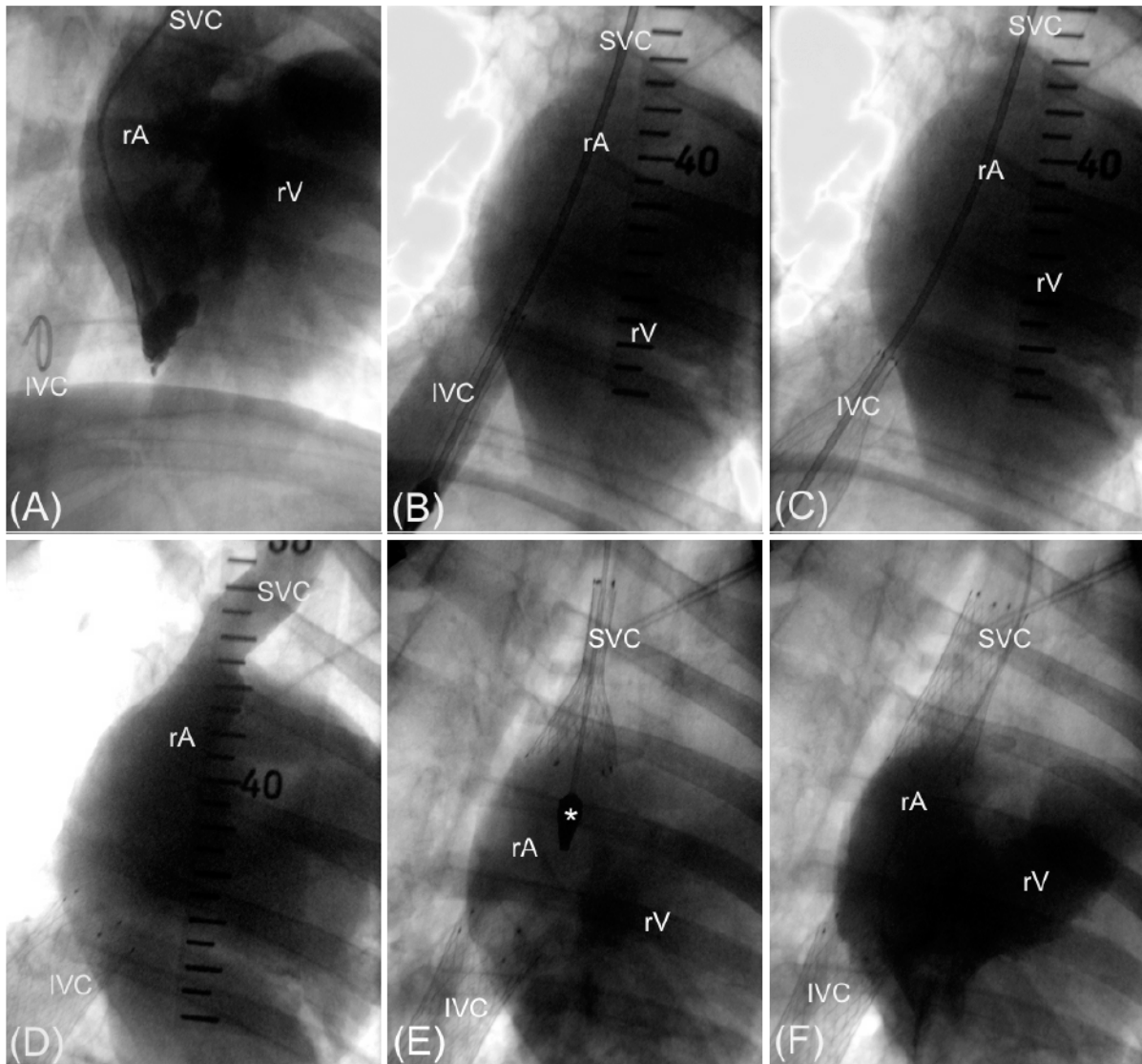


Abbildung 8: *Implantationsschritte (A–F), modifiziert nach (Lauten et al. 2009b).*

Obere Hohlvene (SVC), untere Hohlvene (IVC), rechter Vorhof (rA), rechter Ventrikel (rV); **(A)**: Ventrikulographie des rechten Herzens, Rückstrom von KM bei TI in den rechten Vorhof (rA); **(B)**: Implantationskatheter mit 28 mm Stent in angiographisch dargestellter IVC; **(C)**: Freisetzung des Stents aus dem Katheter in die IVC; **(D)**: angiographische Darstellung der SVC; **(E)**: Freisetzung des 26 mm Stents in die SVC, Katheterspitze (*) liegt proximal der SVC-Mündung in den rechten Vorhof; **(F)**: Ventrikulographie des rechten Herzens nach erfolgreicher Implantation, kein sichtbarer KM-Reflux in die Hohlvenen.

4.3.6 Sektion der Versuchstiere und Evaluation der Implantation

Nach jedem Versuch wurde die Sektion des Tieres vorgenommen. Das Herz-Lungen-Paket wurde unter Erhalt der Hohlvenen heraus präpariert, Aorta und

Lungengefäße herznah abgesetzt. Das Herz wurde aus dem Herzbeutel gelöst und die Hohlvenen mit den implantierten Stents daran belassen. Herz und Gefäße wurden auf Perforationen untersucht. Es folgte die Eröffnung des rechten Vorhofs bzw. Ventrikels und die Bewertung der Trikuspidalklappenschädigung. Kriterium war der Schädigungsgrad der Segel, Sehnenfäden und Papillarmuskeln. Die Stents wurden freigelegt, die korrekte Lage, komplette Entfaltung und Klappenfunktionalität empirisch bewertet. Die Stent-Position, die Schädigung der Trikuspidalklappe und induzierte Myokardschäden wurden fotografisch dokumentiert. Alle herauspräparierten Stents wurden in 0,5%iger Glutaraldehyd-Lösung (Pentane-1,5-dial, 25 % in H₂O, SIGMA-ALDRICH Chemie GmbH, Steinheim) gelagert.

4.4 Statistiken

Die statistische Auswertung der Versuche erfolgte durch die Berechnung der Mittelwerte (MW) und der jeweiligen Standardabweichung (SD). Die Datenanalyse der Tierversuchsreihe wurde durch die Anwendung eines gepaarten zweiseitigen Student t-Test realisiert. P-Werte <0.05 wurden als statistisch signifikant gewertet. Die Auswertung der Dopplerflusskurven des Kreislaufmodells erfolgte mit Hilfe der Bildvermessungssoftware (Sigma Scan Pro, Version 5.0, SPSS Corp., Chicago, Illinois, USA), die Datenanalyse erfolgte mittels Student t-Test für unabhängige Stichproben und zweiseitiger Fragestellung. P-Werte <0.05 wurden als statistisch signifikant gewertet. Zur Analyse der Daten wurde eine Statistik-Software (SPSS Statistics, Version 17.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) verwendet. Die Dokumentation der Daten erfolgte unter Zuhilfenahme der Tabellenkalkulationssoftware Excel (Microsoft™ Excel 2007, Microsoft™ GmbH, Verl, Deutschland). Abbildungen wurden mit Hilfe der Bildbearbeitungssoftware CorelDRAW Graphics Suite X4 (CorelDRAW Graphics Suite X4, Corel Corp., Ottawa, Ontario, Kanada) erstellt bzw. bearbeitet.

5. Ergebnisse

5.1 In vitro Messungen im pulsatilen Kreislaufmodell

5.1.1 Hydrodynamisches Verhalten des leeren Messsystems

Die Evaluation der Pulmonalklappen erfolgte in dem bereits beschriebenen pulsatilen Kreislaufmodell. Hierzu wurden 11 Leermessungen zur Charakterisierung der hämodynamischen Eigenschaften des Modellkreislaufs unter jeweils 17 Perfusionsstufen durchgeführt (Abbildung 11 und 12).

Es wurde ein über alle HZV-Stufen gemittelter *systolischer Druckgradient* von $\Delta p_{\text{sys}} = 5,6 \pm 3,80$ mmHg ermittelt. Dieser Druckgradient ist auf den Strömungswiderstand zwischen den Messpunkten p1 und p2 zurückzuführen (Abbildung 9).

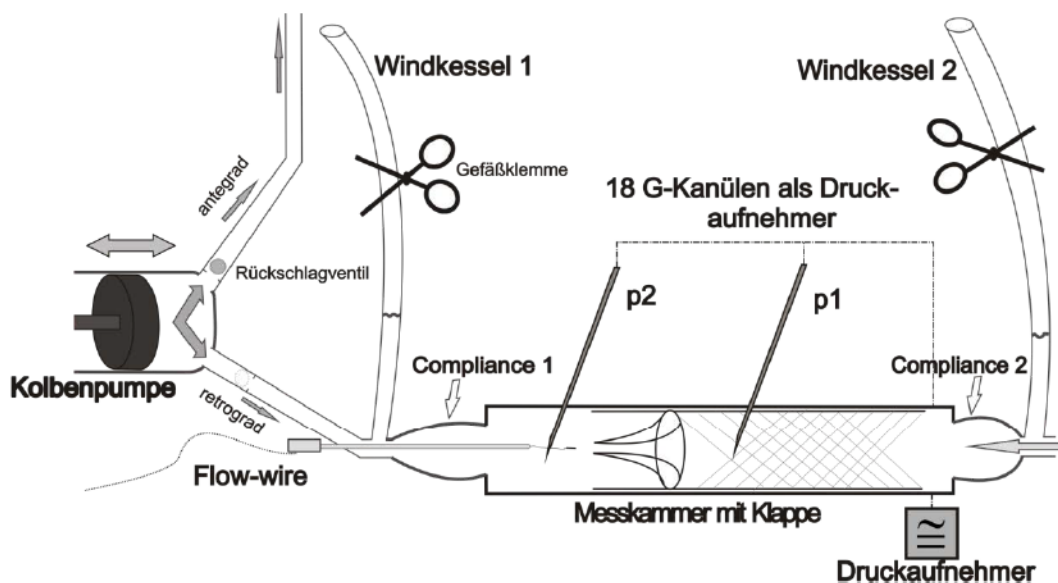


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Messkammer zur Evaluation der Klappenprothesen im Modellkreislauf.

Hierbei weist im leeren Messsystem die systolische Komponente (*v*-Welle) an p1 mit $33,9 \pm 13,8$ mmHg den größeren Wert, im Vergleich zur *v*-Welle an p2 mit $28,3 \pm 10,68$ mmHg auf. Diese Verhältnisse kehrten sich, sobald eine Klappe in die Messkammer eingebracht wurde um. Daher wurden im Zuge der wirksamen *v*-Wellen-Reduktion geringere systolische p1-Drücke im Vergleich zu den p2-Drücken

vor der Klappe registriert. Der *Gradient der Mitteldrücke* Δp_{mittel} war hingegen mit $0,0 \pm 0,47$ mmHg im leeren Versuchsaufbau zu vernachlässigen. Ein relativer *Gesamtrückfluss* von $51,9 \pm 9,33$ %, bei einem fest eingestellten Verhältnis von Systole zur Diastole wie 0,4 / 0,6 spiegelte die Erzeugung einer hochgradigen TI im leeren in-vitro-Modell wieder.

5.1.2 Hydrodynamische Eigenschaften porciner Pulmonalklappen im pulsatilem Modellkreislauf

Anhand einer Messreihe von 8 Schweinepulmonalklappen, eingenäht in 28 mm Nitinol-Stents wurden die wirksame v-Wellen-Reduktion sowie die Senkung des TI bedingten Rückflusses im Kreislaufmodell nachgewiesen (Abbildungen 10, 11 und 12).

In Analogie zu den beschriebenen Leermessungen (5.1.1) wurden die Untersuchungen an porcinen Pulmonalklappen unter den gleichen Modellparametern in 17 Perfusionsstufen durchgeführt. Hierbei zeigte sich über alle Perfusionsstufen gemittelt *eine deutliche Reduktion* der v-Welle vor der Klappe (p_2) von $50,7 \pm 23,34$ mmHg auf eine v-Welle hinter der Klappe (p_1) in Höhe von $29,3 \pm 12,79$ mmHg ($p < 0,01$). Lediglich bei einer Frequenz $> 80/\text{min}$ waren keine signifikanten Unterschiede der v-Wellen vor und hinter der Klappe zu beobachten (Abbildung 10). Die Druckreduktion entspricht einer mittleren systolischen Druckdifferenz der v-Wellen (Δp_{sys}) in Höhe von $21,4 \pm 16,27$ mmHg und unterscheidet sich signifikant ($p < 0,01$) zu den Ausgangswerten von $5,5 \pm 3,80$ mmHg, gemessen im leeren Versuchsmodell (Abbildung 12). Diese Beobachtung bestätigt die wirksame Reduktion der v-Welle einer „in vitro“ TI unter Verwendung der porcinen Pulmonalklappen.

Eine mittlere *diastolische Druckdifferenz* (Δp_{dias}) zwischen den Messpunkten in Höhe von $2,1 \pm 3,01$ mmHg repräsentiert den durch die Pulmonalklappe in der Diastole verursachten Strömungswiderstand (Öffnungsdruck der Klappenprothese) im Flussmodell. Die *Mitteldrücke* konnten durchschnittlich von $11,6 \pm 6,08$ mmHg vor der Klappe (p_2 mittel) auf $4,1 \pm 0,77$ mmHg (p_1 mittel) hinter der Klappe gesenkt werden. Dies entspricht einem durchschnittlichen Gradienten des Mitteldrucks (Δp_{mittel}) in Höhe von $7,5 \pm 5,99$ mmHg.

Mit Hilfe von Doppler-Flussmessungen wurden in allen Perfusionsstufen die Flusskurven aufgezeichnet und mit einem softwaregestützten planimetrischen Verfahren (Sigma Scan Pro, Version 5.0.0, SPSS Corp., Chicago, Illinois, USA) die einzelnen Flussfraktionen in Bezug auf den antegraden Fluss bestimmt. Es zeigte sich die signifikante *Reduktion des relativen Gesamtrückflusses* (relat. Gesamtreflux) im Vergleich zur TI im leeren Messsystem von $51,6 \pm 9,33 \%$ auf $24,3 \pm 8,00 \%$ unter Einsatz der Pulmonalklappen ($p < 0.01$) (Abbildung 11). Hierbei wurde der relative Gesamtrückfluss in das benötigte Klappenschlussvolumen (Schlussvol. %), in Höhe von $8,97 \pm 3,58 \%$ und den isolierten retrograden Fluss (retro. Fluss %), in Höhe von $15,3 \pm 5,10 \%$ aufgeschlüsselt (Abbildung 13).

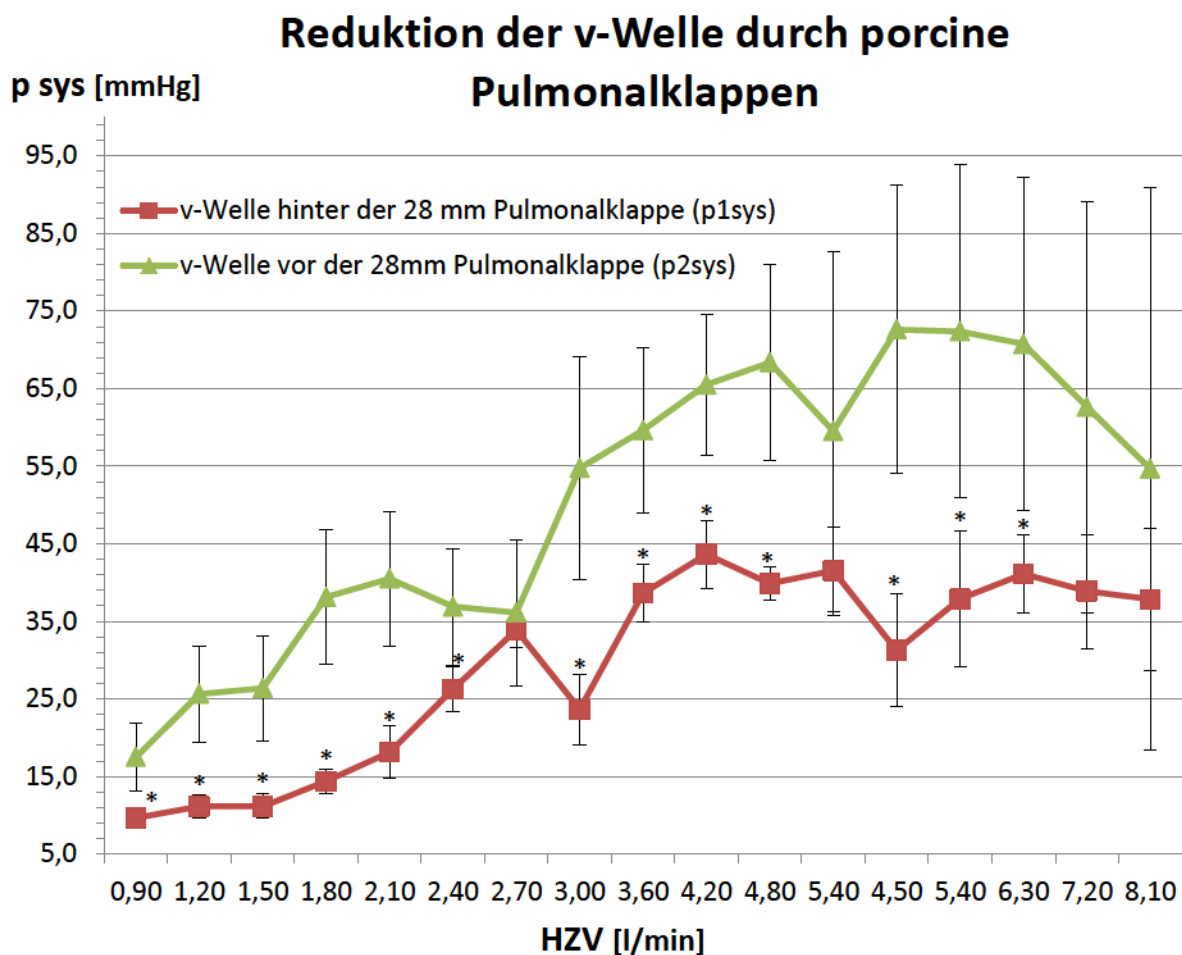


Abbildung 10: Reduktion einer v-Welle im pulsatilen Modellkreislauf durch den Einsatz von 28 mm Pulmonalklappen ($n=8$). (*), signifikanter Unterschied ($p < 0.01$) der v-Wellen vor den Pulmonalklappen (p2 sys) zu den hinter den Klappen beobachteten v-Wellen (p1 sys).

relativer Gesamtrückfluss der 28 mm Pulmonalklappen vs der leeren Messkammer

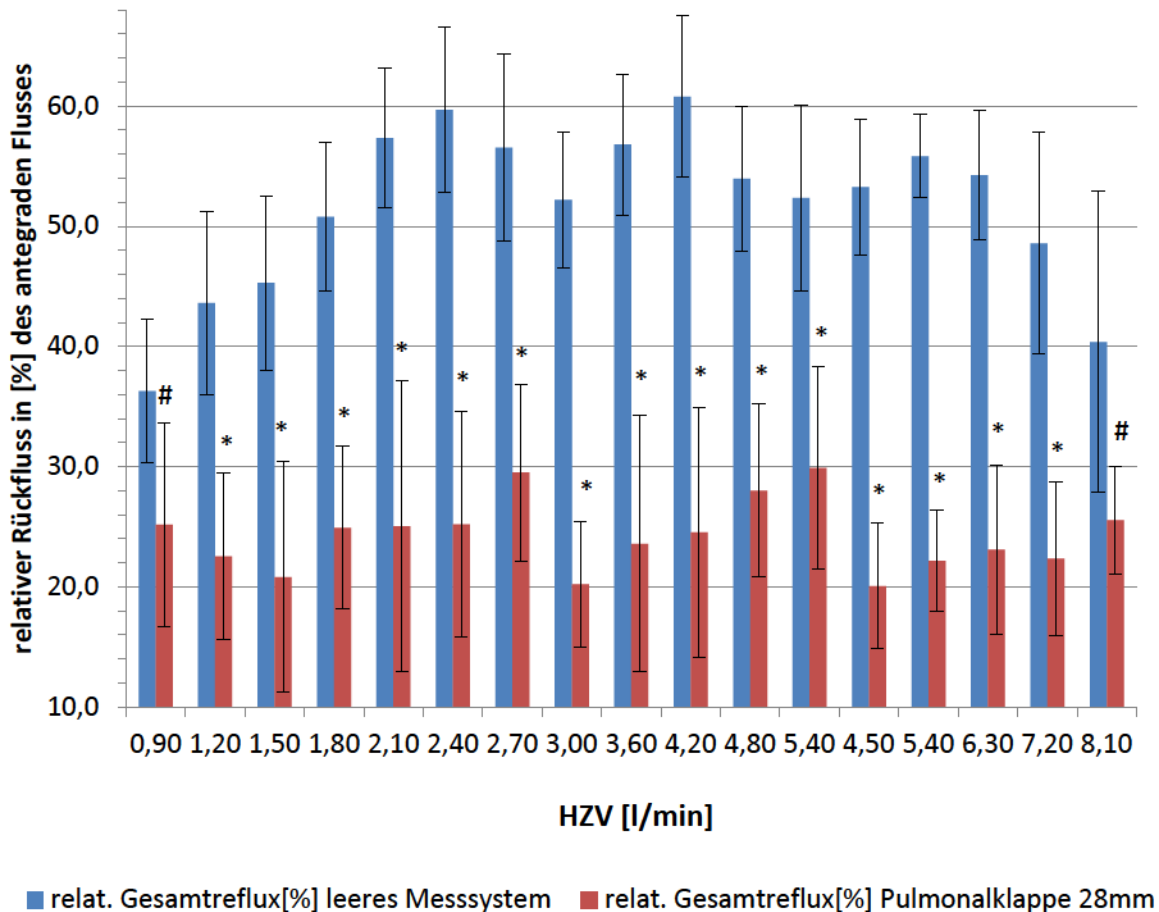


Abbildung 11: Relativer Gesamtrückfluss bei simulierter TI, gemessen an 28 mm Pulmonalklappen (n=8), im Vergleich zu Messungen im leeren Messsystem (n=11). Der Mittelwert des Gesamtrückflusses unterscheidet sich signifikant in allen Perfusionsstufen von den im leeren Kreislauf ermittelten Werten, (*) = hochsignifikant (p<0.001); (#) = signifikant (p<0.01).

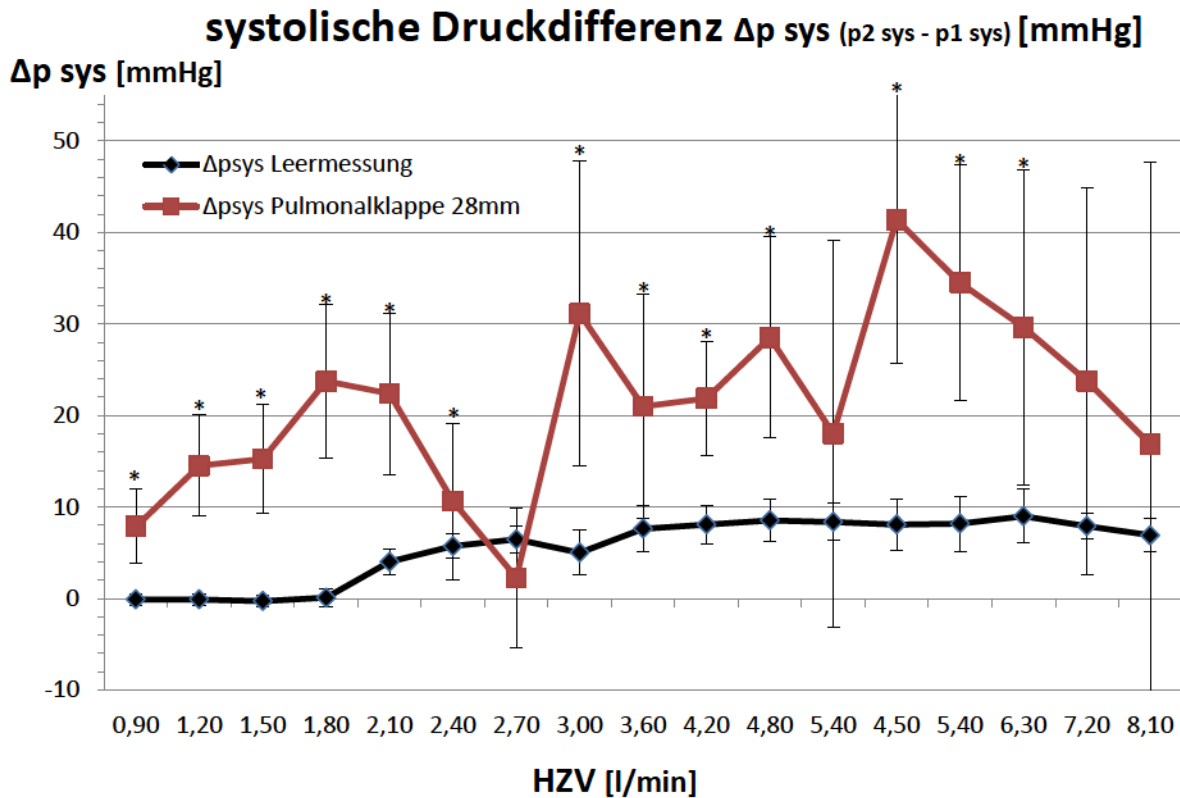


Abbildung 12: Systolische Druckdifferenz Δp_{sys} des leeren Messsystems ($n=11$) im Vergleich zu porcinen 28 mm Klappenprothesen ($n=8$). (*) = signifikanter Unterschied der systolischen Druckdifferenzen Δp_{sys} zu den Ausgangswerten der Leermessungen ($p < 0.01$).

Rückfluss-Fractionen der porcinen Pulmonalklappen

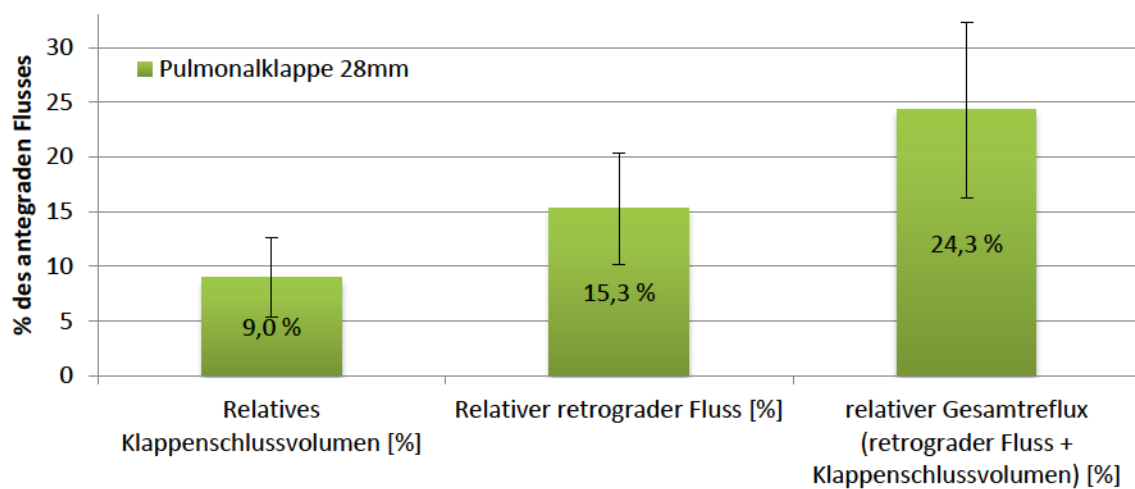


Abbildung 13: Planimetrisch aus den Dopplerflusskurven ermittelte Rückflussfraktionen porciner 28 mm Klappenprothesen ($n=8$).

5.2 In-vivo-Evaluation: hämodynamische Messergebnisse im akuten Tierversuch

An allen Tieren der Versuchsreihe (n=9) konnte eine akute Trikuspidalinsuffizienz erfolgreich induziert werden. Diese wurde durch eine ausgeprägte v-Welle im rechten Atrium und der IVC nachgewiesen. Hämodynamisch war die TI anhand eines Druckanstiegs von $10,1 \pm 3,14$ mmHg und $9,6 \pm 3,47$ mmHg auf $16,2 \pm 2,33$ mmHg und $16,2 \pm 2,82$ mmHg im RA bzw. der IVC nachzuweisen. Weiterhin fiel das HZV infolge der TI signifikant ($p < 0.05$) von $5,1 \pm 1,69$ l/min auf $2,9 \pm 1,16$ l/min (Tabelle 2, Abbildung 15).

Die Implantation der Klappen in die IVC wurde an allen Tieren erfolgreich durchgeführt. Bei einem der 9 Tiere kam es nach dem Absetzen der Klappe in die SVC zur Migration des Stents in den rechten Vorhof. Das Tier entwickelte nachfolgend eine Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern, welche nach antiarrhythmischer Therapie mit Propafenon zum normofrequenten Sinusrhythmus konvertierte. Es wurde eine weitere Klappenprothese in die SVC implantiert und der Versuch nach Protokoll fortgeführt. Im Ergebnis der Sektion zeigte sich die Perforation des Vorhofmyokards durch die spitzen Enden des migrierten Stents. Das resultierende Hämoperikard war jedoch ohne hämodynamische Relevanz (Abbildung 16C).

Durch die Implantation des Stents in die untere Hohlvene konnte bereits die *signifikante Reduktion der v-Welle* ($p < 0.05$) (Abbildung 14B, Tabelle 2), bei einem IVC-Druck von $13,9 \pm 2,98$ mmHg, im Vergleich zur v-Welle des RA mit $16,2 \pm 3,11$ mmHg beobachtet werden. Der systolische RV-Druck stieg von $19,1 \pm 4,19$ mmHg bei TI auf $21,7 \pm 4,47$ mmHg nach der Implantation des Stents in die IVC an. Ein Anstieg des RV-Mitteldrucks von $12,6 \pm 2,5$ mmHg bei TI auf $15,0 \pm 5,39$ mmHg, nach Implantation in die IVC war zu verzeichnen.

Das *Herzzeitvolumen* nahm signifikant ($p < 0.05$) von $2,9 \pm 1,16$ l/min bei TI auf $3,8 \pm 1,01$ l/min nach der Implantation in die IVC zu (Abbildung 15). Nach der Implantation beider Klappen konnte eine signifikante Reduktion der v-Welle in der IVC (IVC-V) auf $14,7 \pm 2,81$ mmHg im Vergleich zur atrialen v-Welle in Höhe von $17,4 \pm 4,61$ mmHg registriert werden. Das HZV stieg nach der Implantation beider Klappen auf $4,2 \pm 0,84$ l/min an (Tabelle 2, Abbildung 15). Die *y-Senkung* (Abbildung 14A und B) im Venenpuls der IVC verringerte sich nach der SVC-Implantation signifikant auf $11,4 \pm$

2,37 mmHg, im Vergleich zur korrespondierenden atrialen γ -Senkung mit $8,3 \pm 2,75$ mmHg. Deutliche Veränderungen des RA- bzw. des RV-Druckes konnten nach der Implantation beider Klappen nicht erfasst werden. Im Zeitraum der einstündigen Nachbeobachtungsphase blieben die hämodynamischen Parameter unverändert.

Das Versuchsprotokoll umfasste auch die *pharmakologische Stressbelastung* der Tiere mittels Epinephrin-Infusion im Anschluss an den Nachbeobachtungszeitraum. Hierbei konnte eine deutliche Steigerung des HZV auf $7,9 \pm 1,3$ l/min gezeigt werden. Der arterielle systolische Blutdruck stieg auf $186,8 \pm 7,89$ mmHg an. Erwartungsgemäß kam es zum gleichzeitigen Anstieg des diastolischen Blutdrucks und arteriellen Mitteldrucks auf $129,5 \pm 8,23$ bzw. $148,0 \pm 10,30$ mmHg. Die rechtsatriale v-Welle vergrößerte sich während der Stressbelastung auf $21,0 \pm 3,37$ mmHg. Der Mitteldruck in der IVC stieg auf $17,0 \pm 4,24$ mmHg an.

Die Bewertung der Implantationen und der hämodynamischen Effekte durch Rechtsherzangiographien sowie echokardiographische Messungen zeigte funktionierende, regelhaft implantierte Klappenprothesen in IVC und SVC. Dopplermessungen bestätigten den kompetenten Schluss der Klappen ohne nennenswerten Reflux-Jet oder paravalvulären Leckfluss. Die angiographische Darstellung der implantierten Klappen zeigte in allen Fällen die korrekte Position der Stents. Nach Injektion von Kontrastmittel in den rechten Vorhof konnte kein Rückstrom in die Hohlvenen beobachtet werden.

Tabelle 2: Hämodynamische Parameter im akuten Tierversuch.

| Hämodynamikparameter | Ausgangsbasis | nach TI | nach IVC Implantation | nach SVC Implantation | nach 1h Beobachtung | Bei Stressbelastung (n=4) |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|---------------------------|
| HF (1/min) | 78,7 ± 23,09 | 105,3 ± 18,78 | 96,6 ± 11,29 | 105,3 ± 46,92 | 85,0 ± 12,10 | 158,8 ± 42,89 |
| RVP systolisch (mmHg) | 27,2 ± 7,82 | 19,1 ± 4,19 | 21,7 ± 4,47 | 21,1 ± 5,76 | 23,0 ± 5,66 | 40,8 ± 3,78 |
| RVP diastolisch (mmHg) | 6,3 ± 3,54 | 8,1 ± 3,04 | 8,4 ± 3,25 | 8,4 ± 3,21 | 7,6 ± 2,30 | 9,5 ± 2,08 |
| RVP mittel (mmHg) | 16,1 ± 5,04 | 12,6 ± 2,50 | 15,0 ± 5,39 | 14,7 ± 2,43 | 14,4 ± 2,07 | 21,3 ± 2,22 |
| RA-V (mmHg) | 10,1 ± 3,14 | 16,2 ± 2,33 | 16,2 ± 3,11 | 17,3 ± 4,61 | 16,4 ± 3,05 | 21,0 ± 3,37 |
| RA-Y (mmHg) | 6,9 ± 2,71 | 9,3 ± 3,35 | 9,1 ± 3,76 | 8,3 ± 2,75 | 8,2 ± 2,59 | 7,5 ± 1,00 |
| RAP mittel (mmHg) | 8,1 ± 2,98 | 12,9 ± 3,14 | 12,6 ± 2,96 | 12,9 ± 3,49 | 12,6 ± 2,70 | 14,75 ± 2,99 |
| IVC-V (mmHg) | 9,6 ± 3,47 | 16,2 ± 2,82 | 13,9 ± 2,98* | 14,7 ± 2,81* | 14,6 ± 3,51* | 19,7 ± 3,40 |
| IVC-Y (mmHg) | 7,3 ± 3,00 | 9,7 ± 3,24 | 10,8 ± 2,44 | 11,4 ± 2,37* | 11,2 ± 3,49* | 15,5 ± 5,32 |
| IVCP mittel (mmHg) | 8,4 ± 3,17 | 12,8 ± 3,19 | 12,3 ± 2,74 | 13,0 ± 2,71 | 13,0 ± 2,92 | 17,0 ± 4,24 |
| RR systolisch (mmHg) | 119,6 ± 12,65 | 56,3 ± 12,20 | 69,6 ± 16,94 | 64,1 ± 7,90 | 82,0 ± 29,93 | 186,8 ± 7,89 |
| RR diastolisch (mmHg) | 86,2 ± 13,21 | 38,8 ± 9,0 | 47,8 ± 14,11 | 40,1 ± 5,37 | 56,6 ± 26,63 | 129,5 ± 8,23 |
| RR mittel (mmHg) | 90,0 ± 25,02 | 47,2 ± 11,86 | 56,6 ± 14,79 | 49,1 ± 5,64 | 66,6 ± 26,91 | 148,0 ± 10,30 |
| HZV (l/min) | 5,2 ± 1,69 | 2,9 ± 1,16# | 3,8 ± 1,01# | 4,2 ± 0,84 | 4,8 ± 1,40 | 7,9 ± 1,30 |
| CI (l/min/m ²) | 3,3 ± 1,08 | 1,9 ± 0,72 | 2,4 ± 0,63 | 2,7 ± 0,50 | 3,0 ± 0,87 | 5,0 ± 0,56 |
| SVR (dyn * s * cm ⁻⁵) | 1361,6 ± 531,32 | 1056,8 ± 524,54 | 991,0 ± 430,81 | 663,4 ± 136,60 | 868,5 ± 232,25 | 1375,1 ± 261,78 |

Dargestellt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) der 9 Versuchstiere. HF, Herzfrequenz; RVP, rechtsventrikulärer Druck; RA-V, rechts-atriale v-Welle; RA-Y, rechts-atriale y-Senkung; RAP mittel, rechts-atrialer Mitteldruck; IVC-V, Vena cava inferior v-Welle; IVC-Y, Vena cava inferior y-Senkung, IVCP mittel, Mitteldruck in unterer Hohlvene; RR, arterieller Blutdruck; HZV, Herzzeitvolumen; CI, Herzindex; SVR, systemischer Gefäßwiderstand. * Signifikanter Unterschied zu dazugehörigen rechts-atrialen Drücken (p<0.05), rot umrahmt. # Signifikant abweichend zu den Ausgangswerten vor TI (p<0.05), rot umrahmt.

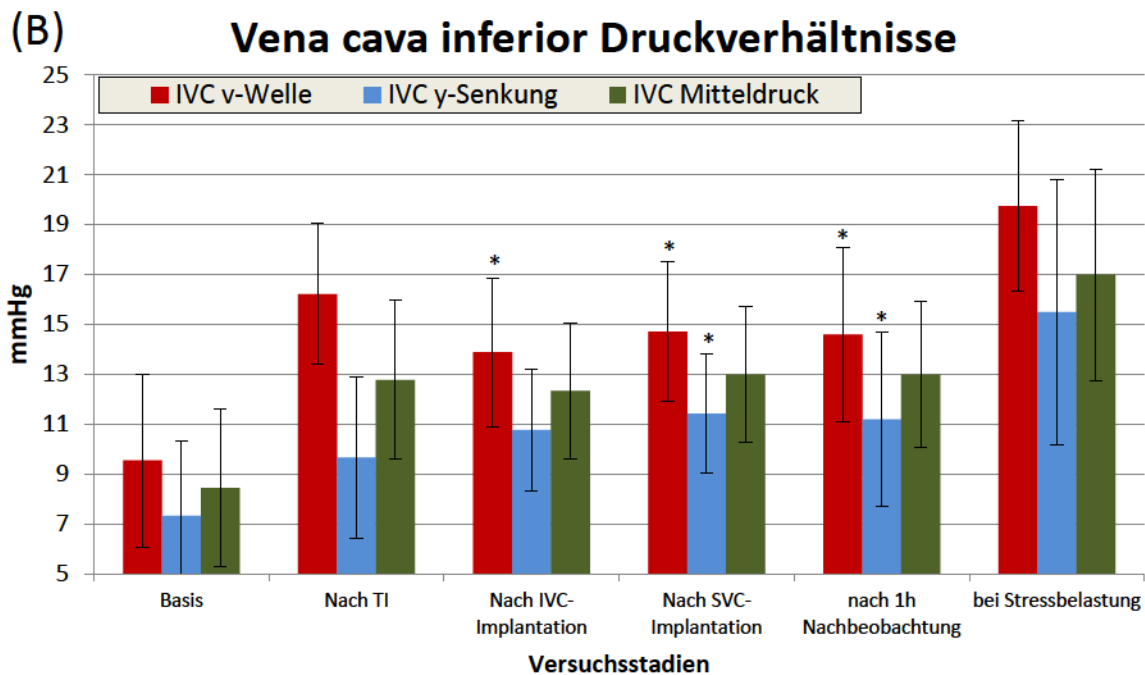
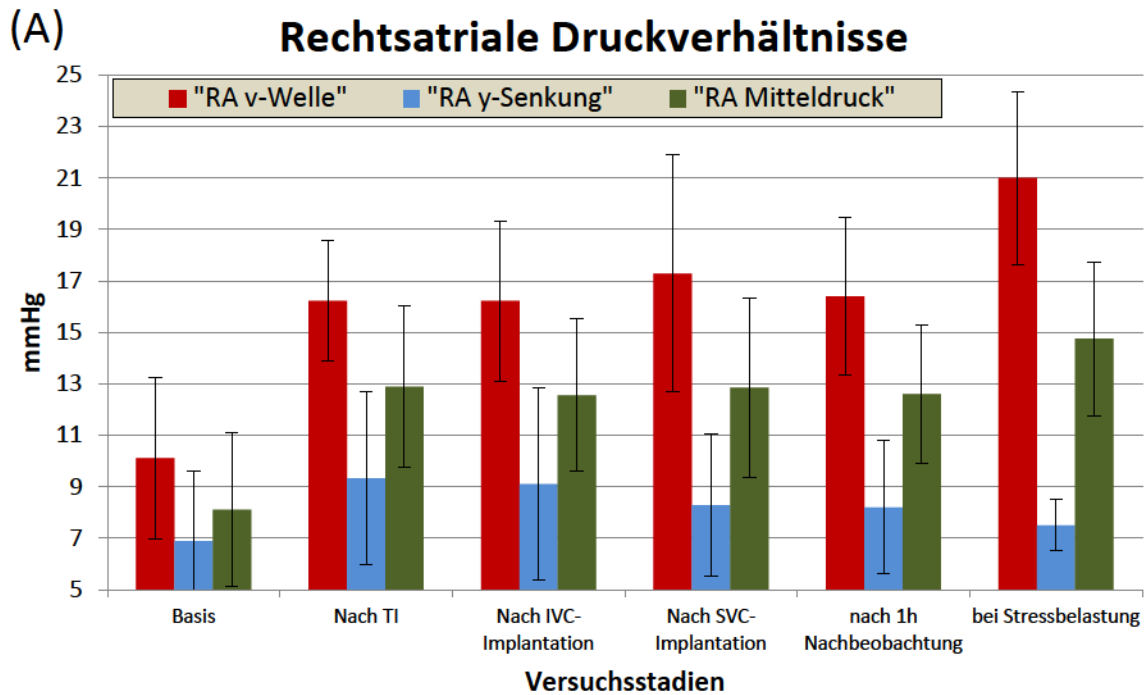


Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf der RA- und IVC- Druckverhältnisse während der Tierversuche. Durch die Erzeugung einer Trikuspidalinsuffizienz erhöhten sich systolischer und diastolischer RA-Druck (A) sowie der Druck in der IVC (B). Nach der Klappenimplantation in die IVC sank der systolische Druck (v-Welle) in der Vena cava inferior, während der diastolische Druck anstieg. (*) = Signifikanter Unterschied zum korrespondierenden RA-Druck ($p < 0.05$).

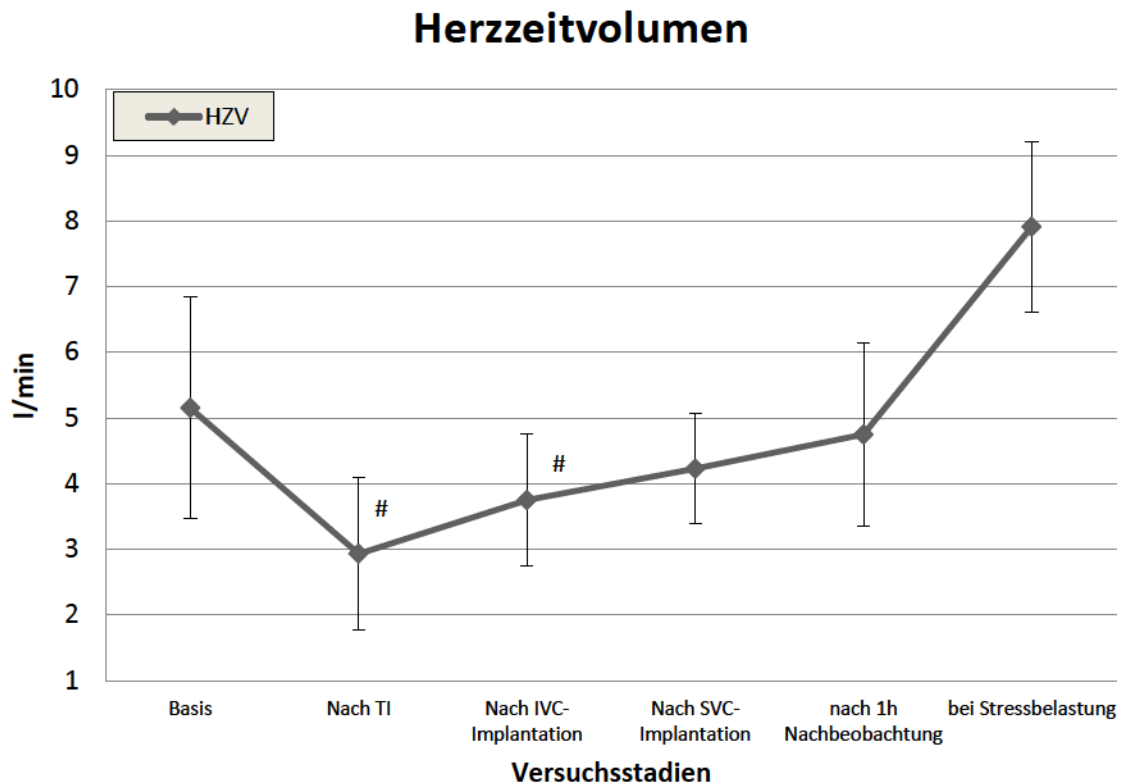


Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf des Herzzeitvolumens während der Tierversuche.

Das Herzzeitvolumen sank mit der Auslösung einer akuten Trikuspidalinsuffizienz. Es stieg durch die Klappenimplantation in IVC und SVC sowie nach 1h Nachbeobachtungszeit an. Die Katecholamin-Stressbelastung ließ das HZV erwartungsgemäß akut ansteigen. (#) = signifikanter Unterschied zum Ausgangswert ($p < 0.05$).

5.3 Sektionsbefunde der akuten Tierversuche

Bei allen Tieren wurde eine Sektion zur Evaluation der Implantation durchgeführt (Abbildung 16). Es bestätigte sich in jedem Fall eine erfolgreich induzierte TI, deren Schweregrad mit den hämodynamisch nachgewiesenen Veränderungen korrelierte (Abbildung 16A). Makroskopisch war die TI anhand der geschädigten Sehnenfäden bzw. Trikuspidalklappensegel nachzuweisen. Je nach Schwere der Schädigung und der Anzahl der Manipulationsversuche mit dem Valvulotom zeigten sich lokale Läsionen im Bereich des Endokards und subendokardiale Einblutungen im RA und

RV (Abbildung 16A). In allen 9 Akutversuchen konnte die regelhafte Position der Klappenprothesen in der IVC gezeigt werden. Im Bereich der SVC eines Tieres wurde die Stent-Migration in den rechten Vorhof durch die Sektion bestätigt. Es zeigte sich bei diesem Tier eine Perforation des rechten Herzohrs durch die endständigen Elemente des Stents. Hierdurch entwickelte sich ein Hämoperikard (Abbildung 16C). Bis auf die migrierte Klappe lagen alle Klappenprothesen eng der Hohlvenengefäßwand an. Es zeigten sich keine Hinweise auf Perforationen der großen Venen. Thrombenbildungen im venösen System, den Herzkammern und Vorhöfen waren makroskopisch nicht nachzuweisen. Die Cuspen der Pulmonalklappen zeigten in der Sektion die volle Beweglichkeit und regelhaften Formerhalt. Beschädigungen der Pulmonalklappen durch Faltung und Ladung in den Katheter oder durch die Freisetzung der Stents waren nicht feststellbar. In einer orientierenden Testung der explantierten Klappenprothesen durch Injektion von Kochsalzlösung in die Segeltaschen zeigte sich die erhaltene Schlussfähigkeit der Segel.

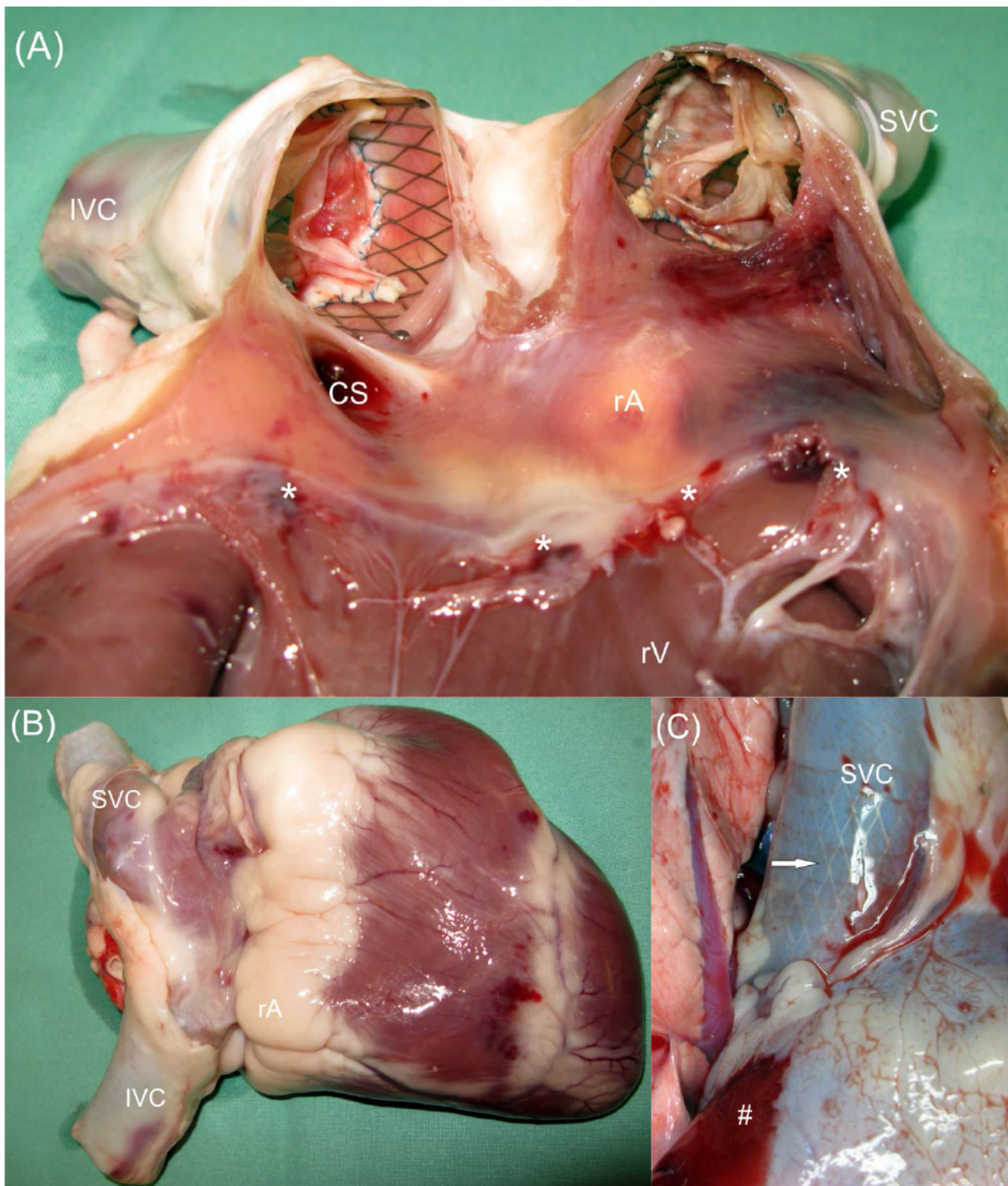


Abbildung 16: Sektionspräparate.

IVC = untere Hohlvene, SVC = obere Hohlvene, rA = rechter Vorhof, rV = rechter Ventrikel;

(A): eröffneter Vorhof (rA) und Ventrikel (rV), geschädigte Sehnenfäden bzw. Segelanteile der Trikuspidalklappe markiert (*); Stents in IVC und SVC. (B): Aufsicht auf das explantierte Herz mit regelhaft implantierten Stents in IVC und SVC. (C): Hämoperikard (#) nach Migration eines Stents in das rechte Atrium, die erneute Stentimplantation erfolgte regelhaft in die SVC (Pfeil).

6. Diskussion

6.1 *Klinische Notwendigkeit für ein interventionelles Verfahren zur Therapie der Trikuspidalinsuffizienz*

Eine Trikuspidalinsuffizienz ist echokardiographisch zuverlässig zu diagnostizieren und ein häufiger „Zufallsbefund“ (Singh et al. 1999). Eine isolierte TI wird in der Regel jedoch solange gut toleriert, bis im Verlauf fortschreitende rechtsatriale- bzw. rechtsventrikuläre Dilatation und Dysfunktion, Herzversagen oder Arrhythmien auftreten. Die chirurgischen Ansätze zur Behandlung einer TI und deren Indikationen sind in Fortentwicklung (Shatapathy et al. 2000, Bonow et al. 2006, Peterffy et al. 2007, Ghanta et al. 2007). Gleichwohl gehen die chirurgische Reparatur und der Klappenersatz als bisher einzig kurative Therapien mit mäßigen Langzeitergebnissen (McCarthy et al. 2004, Fukuda et al. 2006a) und einer perioperativen Mortalität von bis zu 22 % in Hochrisikogruppen einher (Filsoufi et al. 2005). Nach chirurgischer Korrektur der TI kann diese wieder auftreten und eine Reoperation bedingen, welche mit einer hohen perioperativen Mortalität (bis zu 37%) verbunden ist (McCarthy et al. 2004). Somit ergibt sich die Notwendigkeit perkutaner Behandlungsoptionen der Trikuspidalinsuffizienz. Im Falle der Aorten-, Mitral- und Pulmonalklappe sind perkutane Therapieoptionen für inoperable und Hochrisikopatienten bereits etabliert (Cribier et al. 2002, Khambadkone und Bonhoeffer 2004, Webb et al. 2006). Zur Behandlung der TI sind bisher keine interventionellen Alternativen verfügbar (Rogers und Bolling 2009). Der orthotope Trikuspidalklappenersatz ist die bisher einzige experimentell untersuchte Methode der perkutanen Therapie (Boudjemline et al. 2005, Bai et al. 2008), dieser scheint allerdings mit Nachteilen behaftet zu sein. Die vorliegende Arbeit soll deshalb die Machbarkeit des heterotopen perkutanen Trikuspidalklappenersatz als Behandlungsoption der TI im Tiermodell der akuten TI aufzeigen.

6.2 *Diskussion der experimentellen Ergebnisse*

Im Rahmen dieser Arbeit konnte tierexperimentell gezeigt werden, dass durch die Implantation klappentragender Stents in die Hohlvenen der pulsatile Rückfluss einer

akuten TI wirksam reduziert wird (siehe Ergebnisse 5.2). Der hämodynamische Effekt der Klappenprothesen zeigte sich durch die signifikante Steigerung des HZV nach Implantation (Abbildung 15) sowie durch eine signifikante Reduktion der v-Welle in der unteren Hohlvene (Tabelle 2, Abbildung 14). Die aktuellen Versuche belegen somit die Durchführbarkeit des perkutanen heterotopen Trikuspidalklappenersatzes im Tiermodell (Lauten et al. 2009b, Lauten et al. 2010). Im Vergleich zum orthotopen perkutanen Trikuspidalklappenersatz (Boudjemline et al. 2005, Bai et al. 2008) vermeidet das heterotope Verfahren die Implantation von Fremdmaterial in den rechtsventrikulären Einflusstrakt, verbunden mit einem geringeren Risiko der Schädigung des rechten Ventrikels, des Reizleitungssystems und des Koronarsinus. Der Rückfluss in die Hohlvenen und zentralvenöse Stauungseffekte können reduziert und somit Folgeerkrankungen und Komplikationen vermieden werden. Jedoch sind die chronischen Effekte des heterotopen Trikuspidalklappenersatzes bisher nicht hinreichend untersucht. Durch die Ventrikularisierung des rechten Vorhofs können Reizleitungsstörungen auftreten. Ebenso ist eine Thrombosierung der Klappenprothesen aufgrund geringer Flussraten bzw. Rezirkulation (Boudjemline et al. 2004a, Garcia-Delgado et al. 2007, Dasi et al. 2009) mit dem Risiko einer Einflusstauung möglich. Die Bewertung der Langzeitergebnisse, der klinischen Anwendbarkeit und möglicher Komplikationen erfordert deshalb weitere chronische Studien.

6.3 Diskussion der Methodik: Tiermodell der akuten TI

Ein valides Tiermodell der akuten bzw. chronischen TI ist bisher nicht etabliert. In einem solchen Tiermodell sollte die akute TI zuverlässig reproduzierbar und mit vertretbarem Aufwand auslösbar sein. In Hinblick auf chronische Tierversuche sollte das Modell ein Überleben der Versuchstiere ermöglichen. Aufgrund der vergleichbaren Anatomie, der relativen Unempfindlichkeit bei kardialer Manipulation und der Etablierung in der Evaluation kardialer Implantate wurde das Schaf als geeignete Tierart gewählt. Im Rahmen des Forschungsprojekts wurde eine akute Trikuspidalinsuffizienz erzeugt und die hämodynamischen Auswirkungen vor und nach minimalinvasiver Klappenimplantation in die obere- und untere Hohlvene

bewertet. Bei Patienten liegt jedoch in der Mehrzahl der Fälle eine chronische (sekundäre) TI in Folge der Dilatation des Trikuspidalklappenannulus vor (Nath et al. 2004, Dreyfus et al. 2005). Die chronische TI geht mit höherem venösem Druck einher. Unter diesem Aspekt spiegelt das beschriebene Tiermodell nicht die hämodynamischen Verhältnisse bei Patienten mit chronischer TI wieder.

In Hinblick auf die Anwendung des heterotopen Trikuspidalklappenersatzes am Patienten ist zudem die zum Schaf abweichende vaskuläre Anatomie zu beachten. Der Abschnitt der unteren Hohlvene zwischen dem rechten Vorhof und der Leberveneinmündung ist beim Menschen wesentlich kürzer. Lange- oder ummantelte Stents könnten zur Verlegung der Einmündung und in Folge zu einer Leberstauung führen. Kurze Stents, welche beim perkutanen Aortenklappenersatz Anwendung finden sind allerdings für den Einsatz im venösen Gefäßsystem ungeeignet. Die Hohlvenen sind Gefäße geringer Wandstärke und großer Compliance. Sie benötigen deshalb je nach Dilatation, Stents mit Durchmessern von über 30 mm und einer großen Verankerungsfläche.

6.4 Limitationen der in-vitro Messungen

Die Zielstellung der Versuche im Kreislaufmodell war die Untersuchung der hämodynamischen Effekte porciner Klappen im Niederdrucksystem unter variablen Parametern (Schlagvolumen und Frequenz). Limitierend wirkte hierbei die bedingt darzustellende Gefäßelastizität („Compliance“) des venösen Systems. Es wurden daher, um eine größtmögliche Compliance zu gewährleisten Silikonschläuche mit 0,625-Inch (ca. 15,5 mm) Durchmesser sowie eine 25 mm Messkammer aus PVC und 2 Windkessel in das System eingefügt. Die Messkammer garantierte eine konstante Ausdehnung über die verschiedenen Drücke. Sie konnte jedoch nicht die Elastizität flexibler Gefäße simulieren (Grotberg und Jensen 2004). In-vivo-Einflüsse, wie die atmungsbedingte Schwankung des venösen Rückflusses (Amoore und Santamore 1994, Chait et al. 1994) und die Wirkung der kleinen Gefäße konnte dieses technisch vereinfachte Abbild des venösen Kreislaufs nicht berücksichtigen. Eine weitere Limitation des Kreislaufmodells ist in der Verwendung von 0,9 %iger NaCl-Lösung als Perfusat zu sehen. Dieses Perfusat besitzt eine geringere Viskosität als Blut und beeinflusste infolgedessen sowohl den an der Klappe gemessenen

Druckgradienten als auch die Rückflussfraktionen. Hochvisköse Flüssigkeiten verringern den Leckfluss, während das Klappenschlussvolumen unbeeinflusst bleibt. Außerdem handelt es sich bei Blut um eine nicht-Newtonsche Flüssigkeit, welche ein Zeit- bzw. Schergeschwindigkeit abhängiges Verhalten aufweist, das zu einer komplexen Viskoelastizität führt (Pohl et al. 1996, Dasi et al. 2009). Physiologische Kochsalzlösung ist als niedermolekulare Flüssigkeit hinsichtlich der Rheologie nur bedingt mit Blut vergleichbar, da ihre Viskosität im Bereich der laminaren Strömung eine nur von der Temperatur abhängige Konstante ist (Newtonsche-Flüssigkeit). Geeignete Modellflüssigkeiten wären z.B. Lösungen hochmolekularer Polyacrylamide (PAA) (Pohl et al. 2001). Alternativ werden zur Charakterisierung künstlicher Herzklappen diverse Computermodelle eingesetzt (Yoganathan et al. 2005, Dasi et al. 2009, Narracott et al. 2010).

Einen Einfluss auf die Messung des transvalvulären Druckgradienten hatte insbesondere der Abstand der Messpunkte von der Klappe. Stärkste Druckabfälle sollen aufgrund poststenotischer Turbulenzen bzw. -Flussbeschleunigung (Jeteffekt) circa 3 cm hinter der Klappe auftreten (Yoganathan et al. 1979, Tindale et al. 1982). Mögliche Limitationen der Messungen liegen daher im variierbaren Abstand der Drucksensoren, der Toleranz des Messsystems und dem nicht Blut äquivalenten Perfusat. Paravalvuläre Leckflüsse wurden durch die Ummantelung der Stents mit Manschetten vermieden.

6.5 Limitationen der in-vivo Messungen

Eine Limitation der akuten Tierversuche ist in der Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels transpulmonaler Thermodilution zu sehen (von Spiegel et al. 1996, Sakka et al. 1999, Friesecke et al. 2009). Der Einfluss einer TI auf die HZV-Messung durch den Rückstrom von Indikatorflüssigkeit ist bekannt. Es soll hieraus eine verlängerte und abgeflachte Thermodilutionskurve resultieren. Somit können falsch-niedrige HZV-Werte auftreten (Cigarroa et al. 1989, Konishi et al. 1992, Boerboom et al. 1993). Nach einer Studie von Heerdt et al. resultieren im Rahmen der HZV-Messung per Thermodilution unter akuter TI, insbesondere bei hohem Fluss falsch niedrige- und bei niedrigen Flussraten falsch hohe HZV-Werte (Heerdt et al. 2001). Eine Beeinflussung der Messungen durch die Gabe größerer Infusionsmengen ist zu

berücksichtigen (Nishikawa und Dohi 1993). Wir unterbrachen jedoch während der HZV-Messung die Infusionszufuhr. Nach größeren Blutverlusten mit notwendigen Suprarenin-Gaben und der Stressbelastung wurde erst nach der Einstellung „stabiler“ hämodynamischer Verhältnisse die HZV-Bestimmung vorgenommen (Kozieras et al. 2007). Aus Gründen der Präzision wurden je 3 Messwerte gemittelt (Gondos et al. 2009). Als Indikator wurden je 20 ml ca. 8°C kalter physiologischer Kochsalzlösung appliziert (Faybik et al. 2004), da mit abnehmender Temperatur und größerem Volumen der Indikatorlösung die Messgenauigkeit steigt (McCloy et al. 1999).

6.6 Diskussion der Ergebnisse: Hämodynamik der Klappenmessungen

Das Ziel der Messungen im Modellkreislauf war die hämodynamische Charakterisierung von mit porcinen Pulmonalklappen bestückten Stents. Es sollte insbesondere die wirksame Reduktion der v-Welle, d.h. die kompetente Drucktrennung unter einer in-vitro erzeugten TI gezeigt werden. Außerdem sollte die Reduktion des relativen Gesamtrückflusses nachgewiesen werden. Durch das pulsatile Kreislaufmodell konnten eine TI, mit dem entsprechenden systolischen Rückfluss simuliert und hämodynamische Parameter wie Herzfrequenz, Schlagvolumen und Systolendauer variiert werden. In den Leermessungen zur Quantifizierung der simulierten TI zeigte sich im Mittel ein Gesamtrückfluss von $51,9 \pm 9,33$ % des Schlagvolumens. Da quantitative Richtlinien zur Bewertung des TI-Schweregrades fehlen und die echokardiographischen Marker für den in-vivo Einsatz gelten (Diebold et al. 1983, Chopra et al. 1989, Tribouilloy et al. 2000, Zoghbi et al. 2003), ist zur Quantität der simulierten TI keine definitive Aussage möglich. Dessen ungeachtet kann bei einer circa 50-%igen Regurgitationsfraktion von der wirksamen Simulation einer hochgradigen TI ausgegangen werden (Lancellotti et al. 2010).

Die signifikante Reduktion ($p < 0.01$) des Gesamtrückflusses und der v-Welle (Abbildung 10, 11 und 12) verdeutlichen die Funktion der verwendeten porcinen Pulmonalklappen unter in-vitro Bedingungen. Es traten jedoch, eine nur geringe v-Wellen-Reduktion und ein erhöhter Gesamtreflux unter hohen Frequenzen von 80 - 90 Schlägen/min auf (Abbildung 10, 11 und 12). Hierfür ist wahrscheinlich die Rigidität der verwendeten Klappen und somit ein träges Reagieren auf Fluss- bzw.

Druckänderungen bei hohen Frequenzen verantwortlich. Zum anderen war das Kreislaufmodell bedingt für die Simulation hoher Herzfrequenzen geeignet, da Frequenzen >90/min das Kollabieren der Schlauchlumina und damit verbundene "Ansaugeffekte" im System verursachten.

Der gemessene Leckfluss (retrograder Fluss ohne Klappenschlussvolumen) betrug im Mittel $15,3 \pm 5,1$ %. Es konnte allerdings keine direkte Abhängigkeit der Leckflüsse von Frequenz und Schlagvolumen wie von Ferrari et al. beschrieben (Ferrari 2005) nachgewiesen werden. Ferrari et al. konnten Leckflüsse von im Mittel 5,8 % in einem ähnlichen Versuchskreislauf ermitteln. Jedoch ist, da es sich um die Simulation eines aortalen Ausflustraktes handelte von höheren Flussraten und Druckgradienten auszugehen. Die Flussrate, der Druckgradient sowie die Pumpfrequenz und der verwendete Klappentyp bestimmen maßgeblich den Leckfluss. Letztlich sind der Gesamtrückfluss und der Leckfluss semiquantitative Werte. Sie wurden durch die Positionierung des Dopplerdrahtes und die planimetrische Auswertung beeinflusst.

6.7 Diskussion der Ergebnisse: Resultate der akuten Tierversuchsserie

Das Ziel unseres Projektes war die Entwicklung und Evaluation des heterotopen Trikuspidalklappenersatzes. Hierzu bedurfte es eines Tiermodells der akuten TI sowie eines Verfahrens zur transvenösen Herzklappenimplantation.

Im Rahmen der Tierversuche wurde eine akute TI per Valvulotom induziert und nachfolgend die Klappenimplantation in die Hohlvenen realisiert. Im Ergebnis konnte an allen Tieren der Versuchsserie eine akute TI ausgelöst werden. Als beweisend wurden eine prominente v-Welle im rechten Vorhof und der IVC registriert. Ein signifikanter Abfall des HZV konnte gezeigt werden (Abbildung 15). Es bestätigte sich hierdurch die Wirksamkeit des verwendeten Valvulotoms (siehe 4.3.4). Die Vorteile des Valvulotoms im Vergleich zu den untersuchten interventionellen Verfahren zur Erzeugung einer TI zeigten sich insbesondere in Hinblick auf die Durchführbarkeit, Reproduzierbarkeit und Strahlenbelastung. Letztlich wurden die bisher publizierten Ansätze der TI-Erzeugung im Tiermodell (Kinney et al. 1991, Hoppe et al. 2007) aufgrund fehlender Praxistauglichkeit von uns verworfen.

Der Schweregrad, der mittels Valvulotom induzierten TI zeigte sich jedoch nur bedingt vergleichbar mit den hämodynamischen Verhältnissen einer hochgradigen chronischen TI. Zum einen bewirkte die Zerstörung der Trikuspidalklappe nicht die voll ausgeprägte Ventrikularisierung des Vorhofs, zum anderen war es uns nicht möglich das Valvulotom unbegrenzt einzusetzen ohne das Überleben des Tieres zu gefährden. Gleichwohl ist die Chronifizierung der mittels Valvulotom induzierten TI durch Schrumpfungs- und Fibrosierungsprozesse und einem damit einhergehenden Verlust der Schlussfähigkeit der vorgeschädigten Klappe zu erwarten. Zudem kann sich die primär induzierte TI infolge der Druck- bzw. Volumenbelastung des Vorhofs und der damit verbundenen Anulusdilatation progressiv verstärken.

In Hinblick auf die Auslösung einer chronischen (funktionellen) TI sind weiterhin zu diskutierende Ansätze: die rechtsventrikuläre Druckerhöhung durch Pulmonalarterienbanding sowie die selektive pulmonale Gefäßembolisation. Beide Ansätze sollen sekundär eine funktionelle TI induzieren, diese könnte mittels Valvulotom darüber hinaus verstärkt werden.

Tierexperimentelle Ansätze zum orthotopen Klappenersatz wurden von Boudjemline und Bai et al. publiziert (Boudjemline et al. 2005, Bai et al. 2008). Eine Limitation dieser Studien liegt im Fehlen eines Tiermodells der funktionellen TI, d.h. beide Studien wurden an herzgesunden Schafen durchgeführt. Des Weiteren besteht beim perkutanen atrioventrikulären Trikuspidalklappenersatz die Gefahr einer Schädigung des AV-Knotens. Ferner wäre eine Beeinträchtigung des benachbarten Koronarsinusostiums eine denkbare Komplikation des orthotopen Ansatzes. Die Positionierung des Stents in der AV-Klappenebene wird zudem durch den kontraktionsabhängigen Trikuspidalanulusumfang (Ton-Nu et al. 2006, Fukuda et al. 2006b) kompliziert. Eine suffiziente Verankerung des Stents, die Vermeidung paravalvulärer Leckflüsse und von Endokard-Läsionen sind bisher unzureichend implementiert. Ein zu nennender Vorteil des orthotopen Ansatzes ist jedoch die Notwendigkeit, nur einen Stent in der physiologischen AV-Klappenebene zu implantieren. Die hierdurch erhaltene physiologische Hämodynamik ermöglicht insbesondere eine geringe Druck- und Volumenbelastung des Vorhofs.

Der heterotope Trikuspidalklappenersatz soll unter Vermeidung der aufgeführten Nachteile des orthotopen Ansatzes den pulsatilen Rückstrom in die Hohlvenen und die damit einhergehenden Komplikationen der hochgradigen TI reduzieren.

Er soll insbesondere eine unkomplizierte Klappenimplantation durch die Vermeidung der AV-Ebene und somit eine geringere Verletzungsgefahr der kardialen Strukturen realisieren (Lauten et al. 2009b, Lauten et al. 2010). Ein potenzieller Nachteil des heterotopen Ansatzes besteht jedoch in der gesteigerten Druck- und Volumenbelastung, d.h. der Ventrikularisierung des Vorhofs durch die Verlagerung der Klappenfunktion in die proximalen Hohlvenen. Die hierdurch verursachte Vorhofdilatation, kardiale Umbauprozesse und konsekutive Komplikationen wie z.B. Reizleitungsstörungen sind bisher nicht hinreichend untersucht. Mögliche Komplikationen und die Langzeitergebnisse des heterotopen Klappenersatzes sollen im chronischen Teil des Forschungsprojekts bearbeitet werden. Gleichwohl sind hierzu weitere Untersuchungen erforderlich.

7. Schlussfolgerungen

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines Verfahrens zum perkutanen Trikuspidalklappenersatz. Im Hinblick darauf sollten insbesondere die Durchführbarkeit und die hämodynamischen Effekte im Modell der akuten TI untersucht werden. Hierzu war die Funktion der implantierten Klappen in-vitro und in-vivo zu testen. Es sollten die folgenden Fragen beantwortet werden:

- Ist es mit Hilfe eines heterotopen Verfahrens möglich, die zentralvenöse Regurgitation infolge einer hochgradigen Trikuspidalinsuffizienz im Kreislaufmodell signifikant zu reduzieren? Welche Klappenprothesen sind hierfür prinzipiell geeignet?
- Kann das Verfahren im Tiermodell erfolgreich technisch umgesetzt werden?
- Welche hämodynamischen Effekte werden hierbei beobachtet?

Anhand der Untersuchungsergebnisse können die folgenden Aussagen getroffen werden:

- Im Modellkreislauf unter den Bedingungen einer hochgradigen TI zeigt sich der hämodynamische Effekt heterotoper Klappenprothesen anhand einer signifikanten Reduktion der zentralvenösen Regurgitation von $51,6 \pm 9,33 \%$ auf $24,3 \pm 8,00 \%$.
- Porcine Pulmonalklappen (n=8) sind für diese Anwendung geeignet, da sie im Kreislaufmodell die v-Wellen signifikant von $50,7 \pm 23,34 \text{ mmHg}$ auf $29,3 \pm 12,79 \text{ mmHg}$ reduzierten ($p < 0.01$).
- Im Tiermodell ist die interventionelle Auslösung einer akuten TI mittels eines Valvulotoms durchführbar. Es sollten jedoch weitere Ansätze in Hinblick auf

die Erzeugung einer chronischen TI untersucht werden (vgl. Tabelle 2, Abbildung 8, 14 und 15) (Lauten et al. 2009b, Lauten et al. 2010).

- Die perkutane Implantation klappentragender Stents in die vorhofnahen Abschnitte der oberen- und unteren Hohlvene ist durchführbar. Sie führt zu einer Reduktion der Regurgitation in die zentralen Venen. Das Herzzeitvolumen steigt durch die Implantation der Klappen signifikant an. Die in Folge der TI aufgetretene v-Welle wird signifikant reduziert (vgl. Tabelle 2, Abbildung 8, 14 und 15) (Lauten et al. 2009b, Lauten et al. 2010).
- Im Hinblick auf die klinische Anwendung sollten weitere Studien der chronischen Effekte, insbesondere den Risiken der Ventrikularisierung des rechten Vorhofs und der Klappenthrombogenität erfolgen. Nach den bisherigen Erfahrungen erscheint der heterotope perkutane Trikuspidalklappenersatz technisch einfacher umsetzbar (Lauten et al. 2009b, Lauten et al. 2010) als der orthotope Trikuspidalklappenersatz (Boudjemline et al. 2005, Bai et al. 2008).

8. Literaturverzeichnis

- Alsoufi B, Rao V, Borger MA, Maganti M, Armstrong S, Feindel CM, Scully HE, David TE. 2006. Short- and long-term results of triple valve surgery in the modern era. *Ann Thorac Surg*, 81 (6):2172-2177; discussion 2177-2178.
- Amoore JN, Santamore WP. 1994. Venous collapse and the respiratory variability in systemic venous return. *Cardiovasc Res*, 28 (4):472-479.
- 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 (5):704-708.
- Bai Y, Zong GJ, Wang HR, Jiang HB, Wang H, Wu H, Zhao XX, Qin YW. 2008. An Integrated Pericardial Valved Stent Special for Percutaneous Tricuspid Implantation: An Animal Feasibility Study. *J Surg Res*.
- Bernal JM, Ponton A, Diaz B, Llorca J, Garcia I, Sarralde A, Diago C, Revuelta JM. 2008. Surgery for rheumatic tricuspid valve disease: a 30-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 136 (2):476-481.
- Bockeria LA, Skopin, II, Tsiskaridze IM. 2007. Tricuspid valve prosthetic annuloplasty. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 6 (6):735-736.
- Boerboom LE, Kinney TE, Olinger GN, Hoffmann RG. 1993. Validity of cardiac output measurement by the thermodilution method in the presence of acute tricuspid regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 106 (4):636-642.
- Böhme R. 2006. Die Trikuspidalklappenrekonstruktion – eine klinische und echokardiographische retrospektive Analyse [Dissertation]. Lübeck: Universität zu Lübeck.
- Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Page RL, Riegel B. 2006. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 114 (5):e84-231.
- Boudjemline Y, Bonhoeffer P. 2002. Steps toward percutaneous aortic valve replacement. *Circulation*, 105 (6):775-778.
- Boudjemline Y, Bonnet D, Sidi D, Bonhoeffer P. 2004a. Is percutaneous implantation of a bovine venous valve in the inferior vena cava a reliable technique to treat chronic venous insufficiency syndrome? *Med Sci Monit*, 10 (3):BR61-66.

- Boudjemline Y, Agnoletti G, Bonnet D, Sidi D, Bonhoeffer P. 2004b. Percutaneous pulmonary valve replacement in a large right ventricular outflow tract: an experimental study. *J Am Coll Cardiol*, 43 (6):1082-1087.
- Boudjemline Y, Agnoletti G, Bonnet D, Behr L, Borenstein N, Sidi D, Bonhoeffer P. 2005. Steps toward the percutaneous replacement of atrioventricular valves an experimental study. *J Am Coll Cardiol*, 46 (2):360-365.
- Carrier M, Pellerin M, Guertin MC, Bouchard D, Hebert Y, Perrault LP, Cartier R, Basmdjian A. 2004. Twenty-five years' clinical experience with repair of tricuspid insufficiency. *J Heart Valve Dis*, 13 (6):952-956.
- Carrier M, Hebert Y, Pellerin M, Bouchard D, Perrault LP, Cartier R, Basmdjian A, Page P, Poirier NC. 2003. Tricuspid valve replacement: an analysis of 25 years of experience at a single center. *Ann Thorac Surg*, 75 (1):47-50.
- Chait HI, Kuhn MA, Baum VC. 1994. Inferior vena caval pressure reliably predicts right atrial pressure in pediatric cardiac surgical patients. *Crit Care Med*, 22 (2):219-224.
- Chopra HK, Nanda NC, Fan P, Kapur KK, Goyal R, Daruwalla D, Pacifico A. 1989. Can two-dimensional echocardiography and Doppler color flow mapping identify the need for tricuspid valve repair? *J Am Coll Cardiol*, 14 (5):1266-1274.
- Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Bedotto JB, Hillis LD. 1989. Underestimation of cardiac output by thermodilution in patients with tricuspid regurgitation. *Am J Med*, 86 (4):417-420.
- 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 (24):3006-3008.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, Bash A, Nusimovici D, Litzler PY, Bessou JP, Leon MB. 2004. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 43 (4):698-703.
- Dalrymple-Hay MJ, Leung Y, Ohri SK, Haw MP, Ross JK, Livesey SA, Monro JL. 1999. Tricuspid valve replacement: bioprostheses are preferable. *J Heart Valve Dis*, 8 (6):644-648.
- Dasi LP, Simon HA, Sucusky P, Yoganathan AP. 2009. Fluid mechanics of artificial heart valves. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 36 (2):225-237.
- De Bonis M, Lapenna E, La Canna G, Grimaldi A, Maisano F, Torracca L, Caldarola A, Alfieri O. 2004. A novel technique for correction of severe tricuspid valve regurgitation due to complex lesions. *Eur J Cardiothorac Surg*, 25 (5):760-765.
- De Vega NG. 1972. [Selective, adjustable and permanent annuloplasty. An original technic for the treatment of tricuspid insufficiency]. *Rev Esp Cardiol*, 25 (6):555-556.

- Deloche A, Guerinon J, Fabiani JN, Morillo F, Caramanian M, Carpentier A, Maurice P, Dubost C. 1973. [Anatomical study of rheumatic tricuspid valve diseases: Application to the study of various valvuloplasties]. *Ann Chir Thorac Cardiovasc*, 12 (4):343-349.
- Diebold B, Touati R, Blanchard D, Colonna G, Guermonprez JL, Peronneau P, Forman J, Maurice P. 1983. Quantitative assessment of tricuspid regurgitation using pulsed Doppler echocardiography. *Br Heart J*, 50 (5):443-449.
- Dreyfus GD, Chan KM. 2009. Functional tricuspid regurgitation: a more complex entity than it appears. *Heart*, 95 (11):868-869.
- Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KM, Bahrami T. 2005. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg*, 79 (1):127-132.
- Dubreuil O, Basmadjian A, Ducharme A, Thibault B, Crepeau J, Lam JY, Bilodeau L. 2007. Percutaneous mitral valve annuloplasty for ischemic mitral regurgitation: first in man experience with a temporary implant. *Catheter Cardiovasc Interv*, 69 (7):1053-1061.
- Duerig TW. 2002. The use of superelasticity in modern medicine. *Mrs Bulletin*, 27 (2):101-104.
- Erdmann EH. 2009. *Klinische Kardiologie : Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße Heidelberg : Springer*
- Faybik P, Hetz H, Baker A, Yankovskaya E, Krenn CG, Steltzer H. 2004. Iced versus room temperature injectate for assessment of cardiac output, intrathoracic blood volume, and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *J Crit Care*, 19 (2):103-107.
- Ferrari M. 2005. *Entwicklung eines Verfahrens zum transvaskulären Aortenklappenersatz Jena: Friedrich-Schiller-Universität.*
- Ferrari M, Figulla HR, Schlosser M, Tenner I, Frerichs I, Damm C, Guyenot V, Werner GS, Hellige G. 2004. Transarterial aortic valve replacement with a self expanding stent in pigs. *Heart*, 90 (11):1326-1331.
- Figulla HR, Ferrari M. 2006. [Percutaneously implantable aortic valve: the JenaValve concept evolution]. *Herz*, 31 (7):685-687.
- Filsoufi F, Salzberg SP, Abascal V, Adams DH. 2006a. Surgical management of functional tricuspid regurgitation with a new remodeling annuloplasty ring. *Mt Sinai J Med*, 73 (6):874-879.
- Filsoufi F, Salzberg SP, Coutu M, Adams DH. 2006b. A three-dimensional ring annuloplasty for the treatment of tricuspid regurgitation. *Ann Thorac Surg*, 81 (6):2273-2277.
- Filsoufi F, Anyanwu AC, Salzberg SP, Frankel T, Cohn LH, Adams DH. 2005. Long-term outcomes of tricuspid valve replacement in the current era. *Ann Thorac Surg*, 80 (3):845-850.
- Friesecke S, Heinrich A, Abel P, Felix SB. 2009. Comparison of pulmonary artery and aortic transpulmonary thermodilution for monitoring of cardiac output in patients with severe heart failure: validation of a novel method. *Crit Care Med*, 37 (1):119-123.

- Frigiola A, Nordmeyer J, Bonhoeffer P. 2009. Percutaneous pulmonary valve replacement. *Coron Artery Dis*, 20 (3):189-191.
- Fukuda S, Gillinov AM, McCarthy PM, Stewart WJ, Song JM, Kihara T, Daimon M, Shin MS, Thomas JD, Shiota T. 2006a. Determinants of recurrent or residual functional tricuspid regurgitation after tricuspid annuloplasty. *Circulation*, 114 (1 Suppl):I582-587.
- Fukuda S, Saracino G, Matsumura Y, Daimon M, Tran H, Greenberg NL, Hozumi T, Yoshikawa J, Thomas JD, Shiota T. 2006b. Three-dimensional geometry of the tricuspid annulus in healthy subjects and in patients with functional tricuspid regurgitation: a real-time, 3-dimensional echocardiographic study. *Circulation*, 114 (1 Suppl):I492-498.
- Funkat AK, Beckmann A, Lewandowski J, Frie M, Schiller W, Ernst M, Hekmat K. Cardiac Surgery in Germany during 2011: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 60 (6):371-382.
- Garcia-Delgado M, Navarrete-Sanchez I, Colmenero M, Lara-Torrano J, Moyano-Calvente S, Garcia-Entrena A, Rodriguez-Elvira M. 2007. Superior vena cava syndrome after cardiac surgery: early treatment by percutaneous stenting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 21 (3):417-419.
- Gatti G, Marciano F, Antonini-Canterin F, Pinamonti B, Benussi B, Pappalardo A, Zingone B. 2007. Tricuspid valve annuloplasty with a flexible prosthetic band. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 6 (6):731-735.
- Gertsch M. 2008. *Das EKG : auf einen Blick und im Detail*. Heidelberg: Springer
- Ghanta RK, Chen R, Narayanasamy N, McGurk S, Lipsitz S, Chen FY, Cohn LH. 2007. Suture bicuspidization of the tricuspid valve versus ring annuloplasty for repair of functional tricuspid regurgitation: midterm results of 237 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 133 (1):117-126.
- Gondos T, Marjanek Z, Kisvarga Z, Halasz G. 2009. Precision of transpulmonary thermodilution: how many measurements are necessary? *Eur J Anaesthesiol*, 26 (6):508-512.
- Gore JM. 1985. *Handbook of hemodynamic monitoring*. 1st Aufl. Boston: Little, Brown.
- Grotberg JB, Jensen OE. 2004. Biofluid mechanics in flexible tubes. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 36:121-147.
- Heerdt PM, Blessios GA, Beach ML, Hogue CW. 2001. Flow dependency of error in thermodilution measurement of cardiac output during acute tricuspid regurgitation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 15 (2):183-187.
- Hoppe H, Pavcnik D, Chuter TA, Tseng E, Kim MD, Bernat I, Uchida B, Keller FS, Rosch J. 2007. Percutaneous technique for creation of tricuspid regurgitation in an ovine model. *J Vasc Interv Radiol*, 18 (1 Pt 1):133-136.
- Iscan ZH, Vural KM, Bahar I, Mavioglu L, Saritas A. 2007. What to expect after tricuspid valve replacement? Long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg*, 32 (2):296-300.

- Kaplan M, Kut MS, Demirtas MM, Cimen S, Ozler A. 2002. Prosthetic replacement of tricuspid valve: bioprosthetic or mechanical. *Ann Thorac Surg*, 73 (2):467-473.
- Kay JH, Maselli-Campagna G, Tsuji KK. 1965. Surgical Treatment of Tricuspid Insufficiency. *Ann Surg*, 162:53-58.
- Khambadkone S, Bonhoeffer P. 2004. Nonsurgical pulmonary valve replacement: why, when, and how? *Catheter Cardiovasc Interv*, 62 (3):401-408.
- Kinney TE, Olinger GN, Sagar KB, Boerboom LE. 1991. Acute, reversible tricuspid insufficiency: creation in canine model. *Am J Physiol*, 260 (2 Pt 2):H638-641.
- Konishi T, Nakamura Y, Morii I, Himura Y, Kumada T, Kawai C. 1992. Comparison of thermodilution and Fick methods for measurement of cardiac output in tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol*, 70 (4):538-539.
- Kozieras J, Thuemer O, Sakka SG. 2007. Influence of an acute increase in systemic vascular resistance on transpulmonary thermodilution-derived parameters in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 33 (9):1619-1623.
- Lai YQ, Meng X, Bai T, Zhang C, Luo Y, Zhang ZG. 2006. Edge-to-edge tricuspid valve repair: an adjuvant technique for residual tricuspid regurgitation. *Ann Thorac Surg*, 81 (6):2179-2182.
- Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL. 2010. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*, 11 (4):307-332.
- Lapenna E, De Bonis M, Verzini A, La Canna G, Ferrara D, Calabrese MC, Taramasso M, Alfieri O. 2010. The clover technique for the treatment of complex tricuspid valve insufficiency: midterm clinical and echocardiographic results in 66 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*.
- Lauten A, Jung C, Rademacher W, Schumm J, Petersen I, Figulla HR, Ferrari M. 2009a. [Management of tricuspid valve disease]. *Dtsch Med Wochenschr*, 134 (44):2239-2244.
- Lauten A, Figulla HR, Willich C, Jung C, Rademacher W, Schubert H, Ferrari M. 2010. Heterotopic valve replacement as an interventional approach to tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 55 (5):499-500.
- Lauten A, Figulla HR, Willich C, Laube A, Rademacher W, Schubert H, Bischoff S, Ferrari M. 2009b. Percutaneous caval stent valve implantation: investigation of an interventional approach for treatment of tricuspid regurgitation. *Eur Heart J*.
- Lauten A, Ferrari M, Petri A, Ensminger SM, Gummert JF, Boudjemline Y, Schubert H, Schumm J, Hekmat K, Schlosser M, Figulla HR. 2009c. Experimental evaluation of the JenaClip transcatheter aortic valve. *Catheter Cardiovasc Interv*.
- Libby P, Braunwald E. 2008. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. 8th Aufl. Philadelphia: Saunders/Elsevier.

- Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S, Webb JG. 2006. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation*, 114 (6):591-596.
- Matsuyama K, Matsumoto M, Sugita T, Nishizawa J, Tokuda Y, Matsuo T, Ueda Y. 2001. De Vega annuloplasty and Carpentier-Edwards ring annuloplasty for secondary tricuspid regurgitation. *J Heart Valve Dis*, 10 (4):520-524.
- McCarthy PM, Bhudia SK, Rajeswaran J, Hoercher KJ, Lytle BW, Cosgrove DM, Blackstone EH. 2004. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 127 (3):674-685.
- McCloy K, Leung S, Belden J, Castenada J, Erickson V, Koch K, Livingston N, Moughrabis S, Gawlinski A. 1999. Effects of injectate volume on thermodilution measurements of cardiac output in patients with low ventricular ejection fraction. *Am J Crit Care*, 8 (2):86-92.
- Narracott AJ, Zervides C, Diaz V, Rafiroiu D, Lawford PV, Hose DR. 2010. Analysis of a mechanical heart valve prosthesis and a native venous valve: Two distinct applications of FSI to biomedical applications. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 26 (3-4):421-434.
- Nath J, Foster E, Heidenreich PA. 2004. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*, 43 (3):405-409.
- Nishikawa T, Dohi S. 1993. Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution. *Can J Anaesth*, 40 (2):142-153.
- Nordmeyer J, Coats L, Bonhoeffer P. 2006. Current experience with percutaneous pulmonary valve implantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 18 (2):122-125.
- Olsen LK, Engstrom T, Wachtell K, Kristensen T, Hassager C, Ihlemann N, Moller JE, Andersen LW, Olsen PS, Sondergaard L. 2009. [Transcatheter replacement of the aortic valve--a novel treatment modality for high-risk patients]. *Ugeskr Laeger*, 171 (15):1293-1297.
- Onoda K, Yasuda F, Takao M, Shimono T, Tanaka K, Shimpo H, Yada I. 2000. Long-term follow-up after Carpentier-Edwards ring annuloplasty for tricuspid regurgitation. *Ann Thorac Surg*, 70 (3):796-799.
- Hrsg. 2004. A guide to shape memory and superelasticity in Nitinol medical devices. Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies. Baden Baden, GERMANY: Taylor & Francis As.
- Pelton AR, Duerig TW, Berg B, Hodgson D, Mertmann M, Mitchell M, Proft J, Wu M, Yang J. 2005. Nitinol medical devices. *Advanced Materials & Processes*, 163 (10):63-65.
- Peterffy A, Szentkiralyi I, Galajda Z. 2007. Tricuspid valve repair: indication and type of repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 134 (1):266-267; author reply 267.
- Pinsky MR, Payen D. 2004. Functional hemodynamic monitoring. Berlin ; New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

- Pohl M, Wendt MO, Werner S, Koch B, Lerche D. 1996. In vitro testing of artificial heart valves: comparison between Newtonian and non-Newtonian fluids. *Artif Organs*, 20 (1):37-46.
- Pohl M, Wendt MO, Koch B, Kuhnel R, Samba O, Vlastos G. 2001. [Model fluids of blood for in vitro testing of artificial heart valves]. *Z Med Phys*, 11 (3):187-194.
- Raja SG, Dreyfus GD. 2009. Surgery for functional tricuspid regurgitation: current techniques, outcomes and emerging concepts. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 7 (1):73-84.
- Rivera R, Duran E, Ajuria M. 1985. Carpentier's flexible ring versus De Vega's annuloplasty. A prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 89 (2):196-203.
- Rizzoli G, De Perini L, Bottio T, Minutolo G, Thiene G, Casarotto D. 1998. Prosthetic replacement of the tricuspid valve: biological or mechanical? *Ann Thorac Surg*, 66 (6 Suppl):S62-67.
- Rizzoli G, Vendramin I, Nesseris G, Bottio T, Guglielmi C, Schiavon L. 2004. Biological or mechanical prostheses in tricuspid position? A meta-analysis of intra-institutional results. *Ann Thorac Surg*, 77 (5):1607-1614.
- Rogers JH, Bolling SF. 2009. The tricuspid valve: current perspective and evolving management of tricuspid regurgitation. *Circulation*, 119 (20):2718-2725.
- Routledge HC, Lefevre T, Morice MC, De Marco F, Salmi L, Cormier B. 2007. Percutaneous aortic valve replacement: new hope for inoperable and high-risk patients. *J Invasive Cardiol*, 19 (11):478-483.
- Sack S, Kahlert P, Bilodeau L, Pierard LA, Lancellotti P, Legrand V, Bartunek J, Vanderheyden M, Hoffmann R, Schauerte P, Shiota T, Marks DS, Erbel R, Ellis SG. 2009. Percutaneous transvenous mitral annuloplasty: initial human experience with a novel coronary sinus implant device. *Circ Cardiovasc Interv*, 2 (4):277-284.
- Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. 1999. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 25 (8):843-846.
- Shatapathy P, Aggarwal BK, Kamath SG. 2000. Tricuspid valve repair: a rational alternative. *J Heart Valve Dis*, 9 (2):276-282.
- Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. 1999. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 83 (6):897-902.
- Stoeckel D. 2000. Nitinol medical devices and implants. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, 9 (2):81-88.
- Stoeckel D, Bonsignore C, Duda S. 2002. A survey of stent designs. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, 11 (4):137-147.
- Stoeckel D, Pelton A, Duerig T. 2004. Self-expanding nitinol stents: material and design considerations. *Eur Radiol*, 14 (2):292-301.

- Tang GH, David TE, Singh SK, Maganti MD, Armstrong S, Borger MA. 2006. Tricuspid valve repair with an annuloplasty ring results in improved long-term outcomes. *Circulation*, 114 (1 Suppl):I577-581.
- Tindale WB, Black MM, Martin TR. 1982. In vitro evaluation of prosthetic heart valves: anomalies and limitations. *Clin Phys Physiol Meas*, 3 (2):115-130.
- Ton-Nu TT, Levine RA, Handschumacher MD, Dorer DJ, Yosefy C, Fan D, Hua L, Jiang L, Hung J. 2006. Geometric determinants of functional tricuspid regurgitation: insights from 3-dimensional echocardiography. *Circulation*, 114 (2):143-149.
- Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Tajik AJ, Seward JB. 2000. Quantification of tricuspid regurgitation by measuring the width of the vena contracta with Doppler color flow imaging: a clinical study. *J Am Coll Cardiol*, 36 (2):472-478.
- Vahanian A, Alfieri OR, Al-Attar N, Antunes MJ, Bax J, Cormier B, Cribier A, De Jaegere P, Fournial G, Kappetein AP, Kovac J, Ludgate S, Maisano F, Moat N, Mohr FW, Nataf P, Pierard 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 Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*, 34 (1):1-8.
- Van Nooten GJ, Caes F, Taeymans Y, Van Belleghem Y, Francois K, De Bacquer D, Deuvaert FE, Wellens F, Primo G. 1995. Tricuspid valve replacement: postoperative and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 110 (3):672-679.
- von Spiegel T, Wietasch G, Bursch J, Hoeft A. 1996. [Cardiac output determination with transpulmonary thermodilution. An alternative to pulmonary catheterization?]. *Anaesthesist*, 45 (11):1045-1050.
- Waller BF, Howard J, Fess S. 1995a. Pathology of tricuspid valve stenosis and pure tricuspid regurgitation--Part II. *clin cardiol*, 18 (3):167-174.
- Waller BF, Howard J, Fess S. 1995b. Pathology of tricuspid valve stenosis and pure tricuspid regurgitation--Part III. *clin cardiol*, 18 (4):225-230.
- Webb JG, Harnek J, Munt BI, Kimblad PO, Chandavimol M, Thompson CR, Mayo JR, Solem JO. 2006. Percutaneous transvenous mitral annuloplasty: initial human experience with device implantation in the coronary sinus. *Circulation*, 113 (6):851-855.
- Werdan K, Trappe H, Zerkowski H. 2003. *Herzbuch : praktische Herz-Kreislauf-Medizin*. München, Jena: Urban & Fischer-Verlag.
- Yavuz S. 2007. Should stitch annuloplasty really be abandoned for developed flexible prosthetic band or ring in functional tricuspid regurgitation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 6 (6):736.
- Yoganathan AP, Corcoran WH, Harrison EC. 1979. Pressure drops across prosthetic aortic heart valves under steady and pulsatile flow--in vitro measurements. *J Biomech*, 12 (2):153-164.

- Yoganathan AP, He Z, Casey Jones S. 2004. Fluid mechanics of heart valves. *Annu Rev Biomed Eng*, 6:331-362.
- Yoganathan AP, Chandran KB, Sotiropoulos F. 2005. Flow in prosthetic heart valves: state-of-the-art and future directions. *Ann Biomed Eng*, 33 (12):1689-1694.
- Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ. 2003. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 16 (7):777-802.

9. Anhang**9.1 Lebenslauf****Persönliche Daten**

| | |
|---------------------|------------------------------|
| Name | Christoph Willich |
| Geboren am | 13.10.1983 in Erfurt |
| Staatsangehörigkeit | deutsch |
| Familienstand | ledig |
| Hauptwohnsitz | Forststraße 14, 99097 Erfurt |

Schulbildung

| | |
|-------------|--|
| 1991 - 1994 | Staatliche Grundschule Egstedt |
| 1994 - 1997 | Heinrich Mann Gymnasium, Erfurt |
| 1997 - 2000 | Friedrich Schiller Realschule, Erfurt |
| 2000 - 2003 | Berufliches Gymnasium-Datenverarbeitungstechnik, Andreas-Gordon-Schule, Erfurt, Abitur im Juni 2003 in den Fächern Deutsch, Technik, BWL |
| 2003 - 2004 | Schulversuch höhere Berufsfachschule, (Technischer Assistent für Informatik) |

Studium

| | |
|---------------------|---|
| 2004 – 2005 | Studium der Veterinärmedizin, Universität Leipzig |
| 10/ 2005 – 12/ 2012 | Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena |
| 10 – 12/ 2011 | Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung |

Abgeleistete PJ Tertiale

| | |
|------------------------------|--|
| 1.Tertial, 16.8.10 - 3.12.10 | Klinik für Innere Medizin 2 (Infektiologie), UKJ |
| 2.Tertial, 6.12.10 - 25.3.11 | Klinik für Neurologie, UKJ |
| 3.Tertial, 28.3.11 - 15.7.11 | Klinik für Allgemein-, Gefäß- und Viszeralchirurgie, UKJ |

Ärztliche Tätigkeit

| | |
|--------------|---|
| Seit 07/2012 | Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Magdeburg |
|--------------|---|

9.2 Liste der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

- Lauten A, Figulla HR, Willich C, Jung C, Rademacher W, Schubert H, Ferrari M. Heterotopic valve replacement as an interventional approach to tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 55 (5):499-500.
- Lauten A, Figulla HR, Willich C, Laube A, Rademacher W, Schubert H, Bischoff S, Ferrari M. 2009a. Percutaneous caval stent valve implantation: investigation of an interventional approach for treatment of tricuspid regurgitation. *Eur Heart J*.

9.3 Ehrenwörtliche Erklärungen

Hiermit erkläre ich,

- dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr PD Dr. Alexander Lauten
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
- dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Magdeburg, den 18.02.2013

Christoph Willich, Verfasser

9.4 Danksagungen

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

An erster Stelle ist PD Dr. Alexander Lauten zu nennen unter dessen Anleitung die Arbeit entstand. Seine intensive Betreuung und zahlreiche kritische Anregungen zur Erstellung des Manuskripts sowie die Unterstützung der Laborexperimente ermöglichten erst die Fertigstellung dieser Arbeit. Seine ständige Erreichbarkeit bei Problemen bzw. Fragen ist als vorbildlich zu bezeichnen.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Dr. disc. pol. M. Ferrari für die Überlassung des Themas und seiner Ratschläge hinsichtlich der Labormessungen sowie im Verbund mit Herrn Prof. Dr. med. H.R. Figulla für die Bereitstellung des Forschungslabors und der Gerätschaften.

Auch gedankt sei MTA Frau A. Schmidt. Sie zeigte mir mit viel Geduld die nötigen Klappenpräparations- bzw. Nähetechniken, half oft aktiv und versorgte mich mit den für die Experimente nötigen Verbrauchsmaterialien.

Nicht zuletzt sei Dr. Harald. Schubert, Frau Dr. med. vet. Sabine Bischoff, Frau Dobermann und sonstigen Mitarbeitern vom Institut für Versuchstierkunde und Tierschutz, Jena für deren Ratschläge und die Betreuung der Tierversuche gedankt.

Ich bedanke mich außerdem bei Herrn Alexander Petrie für die Anleitung spezieller Nahttechniken, seine Ratschläge und das Überlassen von Arbeitsmaterial für die Klappenherstellung.