

Diplomarbeit

**Einsatz eines „Direct Flow Medical“ Transcatheter
Aortic Valve Systems als „Sutureless“
Aortenklappenersatz**

eingereicht von

Sebastian Martin Goss

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Chirurgie, Klin. Abteilung f. Herzchirurgie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. O. Dapunt

und

Univ. Prof. Dr. H. Mächler

Graz, 18.5.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 18.5.2018

Sebastian Goss eh

Danksagungen

Für die Begleitung der Arbeit möchte ich meinen beiden Betreuern Univ. Prof. Dr. Dapunt und besonders Univ. Prof. Dr. Mächler für die Hilfe bei der Fertigstellung danken.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern und Großeltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben und der ganzen Familie.

Nicht zuletzt danke ich meiner Freundin Jana, deren Familie und meinem gesamten Freundeskreis für deren Hilfe und Motivation.

Zusammenfassung

Einsatz eines „Direct-Flow-Medical“ Transkatheter Aortic Valve Systems als „sutureless“ Aortenklappenersatz

Hintergrund: Die „Direct Flow Medical“-Prothese (DFM) wurde für die TAVI-Prozedur bei Aortenstenosen eingeführt. Diese Prothese unterscheidet sich im Design wesentlich von den anderen Produkten auf dem Markt. Mit dem flexiblen, metallfreien Rahmen und dem insufflierbaren Aufbau sind u.a. eine anatomischere Implantation und eine bessere Repositionierbarkeit möglich. Dieses Produkt, das als TAVI-Prothese gute Ergebnisse erzielen konnte wurde bisher noch nie als „sutureless“-Prothese getestet. Das Ziel des Tierversuches war es die Machbarkeit der Implantation der DFM als „sutureless“-Aortenklappenprothese zu evaluieren und die hämodynamische Stabilität in der postoperativen Phase durch pharmakologisch induzierte hyperdynamische Verhältnisse zu überprüfen.

Methoden: An 10 gewöhnlichen Hausschweinen wurde in Akutversuchen die Implantierbarkeit der DFM-TAVI-Prothese als „sutureless“-Prothese getestet. Die Operation wurde standardmäßig, wie bei humanem Einsatz, an einer Herzlungenmaschine durchgeführt. Die Anästhesie erfolgte standardmäßig.

Ergebnisse: Die Tiere ließen sich in zwei Gruppen unterteilen. Gruppe I (n=7) hatte 66-85 kg und Gruppe II (n=3) hatte 52-64 kg. In Gruppe I wurde der native Annulusdurchmesser mit konventionellen Sizern bestimmt (23er-Sizer: n=1, 25er-Sizer: n=5, 27er-Sizer: n=1). Bei Sizing mit dem 23er-Sizer wurde auch eine 23er-Prothese implantiert. Bei den fünf Sizings mit 25er-Sizer wurde in drei Fällen eine 25er-Prothese und in den anderen Fällen je eine 27er- bzw- 29er-Prothese implantiert. Bei Sizing mit dem 27er-Sizer wurde eine 29er-Prothese implantiert. Es wurde somit in manchen Fällen oversized. In allen sieben Fällen kam es zur Dislokation in den linken Ventrikel, woraufhin in allen Fällen reimplantiert wurde. Bei 57% der Tiere (n=4) wurde dann der Annulus „geshrinked“ (um 23er-Sizer: n=3, um 24er-Hegar: n=1). In zwei Fällen war dieses Vorgehen erfolgreich, mit bis zu 160 mmHg systolisch im pharmakologisch induzierten Stresstest, im Falle des Hegarstifts. In Gruppe II mit durchschnittlich kleineren Tieren, wurde der Aortenannulus mit Hegarstiften (24er-Hegar: n=2, 26er-Hegar: n=1) bestimmt. Aufgrund des elastischen Gewebes, konnten größere Durchmesser gemessen werden als mit konventionellen Sizern. In allen drei Tieren wurde eine 29er-Prothese implantiert. Im Stresstest von bis zu 200 mmHg konnten gute funktionelle Ergebnisse und ein fester Sitz bestätigt werden. Post-mortem Analysen bestätigen in den erfolgreichen Versuchen ein Oversizing von durchschnittlich 16,5%.

Fazit: Die technische Machbarkeit mit einem standardisiert reproduzierbaren Prozessablauf konnte gezeigt werden, mit dem Nachteil der hohen Dislokationsrate im Vergleich zu den Ergebnissen der DFM als TAVI-Prothese. Dieser beruhte auf suboptimalen Sizing bei dem elastischen, gesunden und damit kalkfreien Annulusgewebe Tiere. Nach adäquatem Sizing mit Hegarstiften und Oversizing der Prothesen, zeigten sich keine Dislokationen mehr und gut funktionierende Prothesen mit einem „Procedural Success“ von 100%. Erfolgsversprechend wäre daher, nach geringfügigem Um-Design der Prothese der „sutureless“-Einsatz der DFM bei Aorteninsuffizienz. Weitere Versuche müssen nach einem Re-Design der DFM-Prothese durchgeführt werden, um den humanen Einsatz als sutureless-Prothese auch bei einer Aorteninsuffizienz vorzubereiten.

Abstract

The use of a „Direct Flow Medical“ Transcatheter Aortic Valve System as „sutureless“ Aortic Valve Replacement

Background: The Direct Flow Medical-prosthesis had been introduced for TAVI procedures in aortic stenosis. This prosthesis differs substantially from the other products available on the market. The design with the flexible, metal-free frame and an inflatable structure might promote among others a more anatomical implantation and an improved repositioning. This product with a high procedural success rate in TAVI-Procedures has never been tested as „sutureless“ prosthesis so far. The aim of this animal experiment was to evaluate, if sutureless implantation of the TAVI prosthesis is feasible and to prove the hemodynamical stability throughout the entire period of postoperative, pharmacological induced hyperdynamic burden.

Methods: The implantation of the DFM-TAVI-Prosthesis was performed in a „sutureless“-procedure in 10 Landrace pigs. Like in human operations this operation was conducted by default with cardiac arrest in an open chest procedure during perfusion with cardio pulmonary bypass. The anesthesia was performed by default, as well.

Results: The animals could be divided into two groups. Group I (n=7) had 66-85 kg and group II (n=3) had 52-64 kg. In group I the native annulus ring diameter was measured with conventional prosthesis sizers (23-sizer: n=1; 25-sizer: n=5; 27-sizer: n=1). In the only animal sized with a 23-sizer a 23-valve was implanted. In five animals sized with a 25-sizer a 25-valve was implanted in 3 cases, in one case a 27-valve and in one a 29-valve. In the resting animal sized with a 27-sizer a 29-valve was implanted. In some of these pigs oversized prostheses have been implanted. All seven experiments experienced dislocation of the prosthesis into the LV. In all cases a reimplantation was performed consequently. In 57% (n=4) of the cases the annulus diameter was shrunk (around 23-sizer: n=3; around 24-Hegar pin: n=1). In two cases this advancement was successful and in one case (Hegar pin) a proper fitting under hypertensive conditions up to systolic 160 mmHg could be recorded.

In group II with slightly smaller animals the sizing was performed with Hegar pins (24-Hegar: n=2; 26-Hegar: n=1). Due to the elastic tissue, larger annulus diameters could be measured with Hegar pins compared with conventional valve sizers. In all animals of group II a 29-prosthesis has been implanted. Even in pharmacological induced hypertensive conditions up to systolic 200 mmHg a proper fitting could be evaluated without any signs of regurgitation or valve dislocation. Post-mortem analysis showed in the successful experiments an oversizing rate of 16,5% in average.

Conclusion: The technical feasibility in a standardized and reproducible process could be shown, with the remaining disadvantage of a high dislocation rate compared with the results of the DFM used as TAVI prosthesis. This is mainly caused by suboptimal sizing due to the elastic, non-calcified annulus tissue of the animals. After adequate annulus sizing with Hegar pins and oversizing of the prostheses no dislocation or prosthesis dysfunction occurred with 100% procedural success rate. With a slightly re-design of the prosthesis a „sutureless“ implantation of the DFM in aortic regurgitation could be promising. After a Re-Design of the DFM-Prosthesis further experiments must be conducted to prepare the human application especially in the case of aortic regurgitation.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
A Allgemeiner Teil.....	1
1 Pathologien der Aortenklappe	1
1.1 Aortenstenose.....	1
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	1
1.1.2 Symptomatik und Pathophysiologie.....	3
1.1.3 Diagnostik.....	4
1.1.4 Therapie	6
1.2 Aorteninsuffizienz	8
1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	8
1.2.2 Symptomatik und Pathophysiologie.....	9
1.2.3 Diagnostik.....	10
1.2.4 Therapie	11
2 Operationsmethoden.....	12
2.1 Konventionelle Methode.....	12
2.2 Minimal-invasive Methode	12
2.2.1 Ministernotomie	13
2.2.2 Rechts anteriore Thorakotomie	14
2.3 Vergleich der Operationsmethoden	15
3 Aortenklappenersatz	18
3.1 Indikation zum Aortenklappenersatz	18
3.2 Konventioneller Aortenklappenersatz	19
3.2.1 Geschichte des konventionellen Aortenklappenersatzes.....	19
3.2.2 Mechanische Prothesen	19
3.2.3 Biologische Prothesen	22
3.2.4 Vor-und Nachteile der konventionellen Klappenprothesen	26
3.3 „Sutureless“- und „Rapid-Deployment“ Aortenklappenersatz.....	29
3.3.1 Entwicklung der „Sutureless-Prothesen“.....	29

3.3.2	Methode des „sutureless“ Aortenklappenersatzes.....	31
3.3.3	Prothesentypen	31
3.3.4	Vor- und Nachteile von „sutureless“-Prothesen.....	36
3.4	Katheterbasierter Aortenklappenersatz (TAVI).....	38
3.4.1	Geschichtlicher Überblick.....	39
3.4.2	TAVI-Zugänge	40
3.4.3	TAVI-Prothesen	41
3.4.4	Vor- und Nachteile des TAVI	46
4	Risk-Scores und aktuelle Guidelines zur Planung der Operation bzw. Intervention ..	47
B	Experimenteller Teil.....	50
1	Einleitung: Rationale zum Einsatz einer Direct-Flow TAVI-Prothese als „sutureless“ Aortenklappenersatz	50
2	Material und Methoden	51
2.1	Art und Anzahl der Tiere	51
2.2	Haltung und Herkunft der Tiere.....	52
2.3	Anästhesie	52
2.4	Operation	54
3	Ergebnisse-Resultate	61
3.1	Intraoperative Ergebnisse.....	61
3.2	Sonografische Ergebnisse	63
3.3	Post-Mortem Ergebnisse.....	64
3.4	Statistische Erfassung der Ergebnisse.....	69
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	72
4	Diskussion	73
5	Literaturverzeichnis	78
	Anhang –Protokolle.....	I

Glossar und Abkürzungen

ACC.....	American College for Cardiology
ACT.....	Activated Clotting Time
AHA.....	American Heart Association
AINS.....	Aorteninsuffizienz
AKZ.....	Aortenklemmzeit
ASE.....	American Society of Echocardiography
AST.....	Aortenstenose
atm.....	physikalische Atmosphäre (Druck)
AVR.....	Aortic Valve Replacement
CPB.....	Cardiopulmonary Bypass
CT.....	Computer Tomographie
DFM.....	Direct Flow Medical
E.....	Einheit
EAE.....	European Association for Echocardiography
EKG.....	Elektrokardiographie
Euro-SCORE.....	The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
ESC.....	European Society for Cardiology
Fr.....	French (Maßeinheit)
FS.....	Full Sternotomy
HLM.....	Herzlungenmaschine
ICR.....	Interkostalraum
ICU.....	Intensive Care Unit (Intensivstation)
IE.....	Infektive Endokarditis
INR.....	International Normalized Ratio
J.....	Joule
KHK.....	koronare Herzkrankheit
MI AVR.....	Minimal Invasive Aortic Valve Replacement
MRI.....	Magnet Resonance Imaging
PEEP.....	Positive End Expiratory Pressure
RDAVR.....	Rapid Deployment Aortic Valve Replacement
RCT.....	Randomized Controlled Trial
SLE.....	Systemischer Lupus Erythematoses

SPV.....	Stentless Porcine Valve
STS.....	Society of Thoracic Surgeons
STS-PROM.....	Society of Thoracic Surgeons predicted Risk of Mortality
SUAVR.....	Sutureless Aortic Valve Replacement
TAVI.....	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TAVR.....	Transcatheter Aortic Valve Replacement
TEE.....	Transesophageal Echocardiography
TPR.....	Totaler peripherer Widerstand
VT.....	Versuchstier
ZVK.....	Zentralvenöser Katheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: kalzifizierte und stenosierte Aortenklappe.....	1
Abbildung 2: Ätiologie und Morphologie der AST.....	3
Abbildung 3: Überlebensrate von PatientInnen mit sympt.AST.....	7
Abbildung 4: MIAVR OP-Methoden.....	13
Abbildung 5: RAT Kriterien.....	14
Abbildung 6: Narben nach MIAVR mit MS und RAT.....	15
Abbildung 7: Schema Hämodynamik und Aufbau mechanischer Prothesen.....	21
Abbildung 8: Anatomie der biologischen Herzklappen.....	23
Abbildung 9: Eigenschaften gestenteter Prothesen im Röntgen.....	23
Abbildung 10: Supra- und intraannuläres Klappendesign.....	24
Abbildung 11: Implantationstechniken von stentless-Prothesen.....	25
Abbildung 12: Sutureless-Prothesen.....	31
Abbildung 13: Perceval-Prothese.....	33
Abbildung 14: Implantation der Intuity EDWARDS Prothese.....	36
Abbildung 15: Edwards Sapien 3 TAVI Prothese.....	42
Abbildung 16: Medtronic Core Valve Evolut R.....	44
Abbildung 17: Lotus-Klappe.....	45
Abbildung 18: Direct-Flow-Medical Prothese.....	46
Abbildung 19: Präoxygenierung des Tieres mit spezieller Maske.....	53
Abbildung 20: Intubation des Tieres (1).....	54
Abbildung 21: Intubation des Tieres (2).....	54
Abbildung 22: Lagerung und Fixierung des Tieres.....	56
Abbildung 23: Präparierung der A. carotis und der V. jugularis interna.....	56
Abbildung 24: Präparierung des Sternums.....	57
Abbildung 25: Offener Thorax mit venöser Kanüle des CPB.....	57
Abbildung 26: Kardioplegiegabe.....	58
Abbildung 27: Aufsuchen der nativen Aortenklappe.....	58
Abbildung 28: DFM an Schleuse und passender Sizer.....	59
Abbildung 29: Einbringen der Prothese.....	59
Abbildung 30: Faltung der Prothese zur Positionierung.....	60
Abbildung 31: Positionierung der Prothese 1.....	60
Abbildung 32: Positionierung der Prothese 2.....	61
Abbildung 33: Messung des nativen Aortenannulus (VT 1).....	64
Abbildung 34: eröffnetes Herz und sichtbare Dislokation der Prothese (VT1).....	64
Abbildung 35: Messung des nativen Aortenannulus (VT 2).....	65
Abbildung 36: Messung des Umfanges der DFM (VT 2).....	65
Abbildung 37: Fest sitzende Prothese (VT 3).....	66
Abbildung 38: Verlegung des Hauptstammes durch Klappenring (VT 4).....	67
Abbildung 39: Messung des nativen Aortenannulus (VT 6).....	68
Abbildung 40: stabile Position der DFM (VT 7).....	68
Abbildung 41: freies linkes Koronarostium (VT 7).....	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregrade der Aortenstenose.....	5
Tabelle 2: Verwendete Sizer bei den jeweiligen VT.....	71
Tabelle 3: Implantierte Prothesengröße bei den jeweiligen VT.....	71
Tabelle 4: Versuchsparameter.....	71

A Allgemeiner Teil

1 Pathologien der Aortenklappe

1.1 Aortenstenose

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Aortenstenose (AST) ist die Herzklappenerkrankung mit der höchsten Prävalenz in der westlichen Welt. Die Öffnungsfläche der Aortenklappe ist dabei verkleinert. Das Herz muss konsekutiv mehr Kraft aufbringen, um den Körper durch die Engstelle ausreichend mit Blut zu versorgen. In einer Studie, an der über 5000 Männer und Frauen mit einem Mindestalter von 65 Jahren teilnahmen, waren bereits 26% aller Teilnehmer an Aortensklerose (eine Verdickung oder Verkalkung der Klappe ohne signifikante Verengung), einer Vorstufe der AST erkrankt (2). Ein Grund für die steigende Prävalenz ist der Lebensstil der westlichen Welt mit fettreicher Nahrung, wenig Bewegung, aber auch eine immer älter werdende Bevölkerung. Die gesunde Klappe verkalkt mit dem Alter, was im Laufe der Zeit zur Verengung führt.

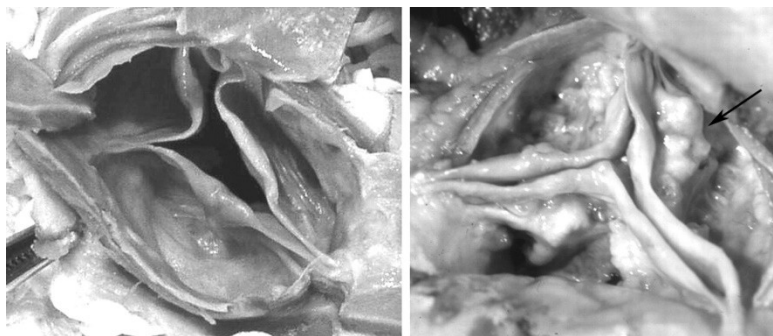


Abbildung 1: leicht kalzifizierte Aortenklappe (links) und stark stenosierte Aortenklappe (rechts); Der Pfeil zeigt auf die degenerativen Veränderungen in einer der Taschen (1)

Schließlich resultiert aus einer Aortensklerose eine Aortenstenose. Die Verkalkung der Klappe ist ein progredienter Prozess und kann von leichter Verdickung der Klappe ohne eine Verengung bis zur schweren Obstruktion reichen. In diesem Fall spricht man von erworbener Aortenstenose (1). Abbildung 1 zeigt den Unterschied zwischen einer leichten Aortensklerose (Verdickung) und einer schweren kalzifizierten AST. Es gibt verschiedene Risikofaktoren, die dazu führen können, an einer AST zu erkranken. In erster Linie wird ein hohes Alter, das männliche Geschlecht, Rauchen und Bluthochdruck damit assoziiert.

Des Weiteren zählt man Stoffwechselerkrankungen, wie Diabetes Mellitus und das metabolische Syndrom dazu (2, 3). Der Mechanismus der Entstehung einer AST scheint ähnlich dem der Artherosklerose. Die initialen Plaques einer AST sind denen der koronaren Herzkrankheit (KHK) sehr ähnlich. Darüber hinaus haben beide Krankheiten die gleichen Risikofaktoren. Es wird angenommen, dass dem Verschleiß der Koronararterien bei KHK als auch der Verkalkung bei einer degenerativen Aortensklerose mit späterer AST ein chronischer Entzündungsprozess zugrunde liegt (4). Stenosen von gesunden tricuspiden Aortenklappen (d.h. Klappen mit drei Taschen) treten eigentlich erst in der sechsten bis achten Lebensdekade auf und werden durch Kalkeinlagerungen in den Klappentaschen hervorgerufen (Abbildung 1). Die Verschmelzung zweier Klappentaschen spielt dabei eher eine untergeordnete Rolle. Einen größeren Anteil an Fällen von stenosierten Aortenklappen haben bikuspiden Klappen (d.h. Klappen mit zwei Taschen). Diese Fehlbildung kommt bei circa 1-2% der Neugeborenen vor. Durchschnittlich bildet sich in diesen Fällen eine Stenose bereits zwei Jahrzehnte früher als bei trikuspiden Aortenklappen aus. Das frühere Auftreten einer Stenose bei bikuspiden Aortenklappen wird der ungünstigen Hämodynamik im Bereich der Klappe zugeschrieben. Sogar trikuspiden Klappen zeigen große Unterschiede bei der Klappenöffnungsfläche und der Taschengröße, was ebenfalls Einflüsse auf die Entwicklung einer Stenose haben könnte (2).

Eine weitere Möglichkeit eine AST zu entwickeln ist die kongenitale Variante. Es kommt häufig vor, dass Kinder mit einem angeborenen Herzfehler auf die Welt kommen, in vielen dieser Fälle ist die Aortenklappe nicht richtig ausgebildet. Eine angeborene AST wird in den meisten Fällen schon im Kleinkindesalter diagnostiziert und behandelt. Nur selten kommt es vor, dass Kinder mit AST symptomfrei das Erwachsenenalter erreichen. Typischerweise entwickeln sich schon im Kindesalter sehr schnell Symptome, welche oft eine chirurgische Intervention erforderlich machen (2).

Eine AST kann sich auch im Rahmen des rheumatischen Fiebers entwickeln, was allerdings sehr selten ist. Meistens ist durch das rheumatische Fieber dann nicht nur die Aortenklappe, sondern auch die Mitralklappe betroffen. Daher sollte bei der Diagnosestellung einer rheumatisch bedingten AST immer eine echokardiographische Kontrolle der Mitralklappe erfolgen. Darüber hinaus stellt sich eine rheumatische AST, im Gegensatz zur kalzifizierten sklerotischen AST, oft mit einer Verschmelzung der Kommissuren dar. Dabei schließen sich die einzelnen Taschen der Klappe zusammen, sodass keine Zwischenräume mehr vorhanden sind (2). Abbildung 2 verdeutlicht noch

einmal die Ätiologie einer Aortenstenose und zeigt die Morphologie der verschiedenen Formen in geschlossenem (oben) und offenem (unten) Zustand.

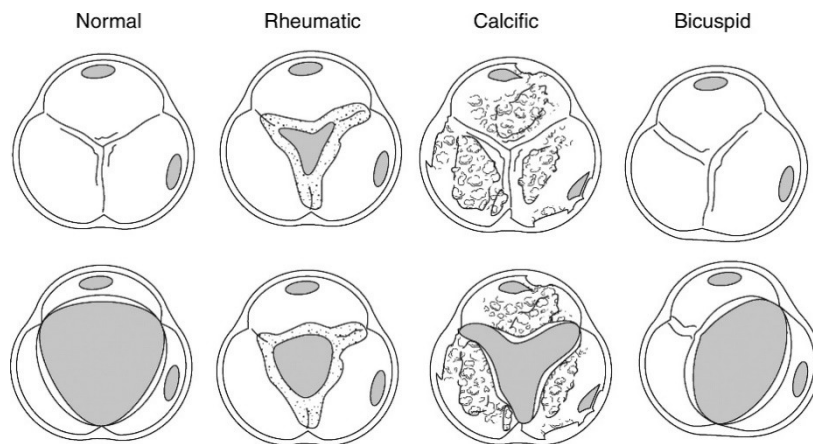


Abbildung 2: Ätiologie und Morphologie der Aortenstenose (5)

1.1.2 Symptomatik und Pathophysiologie

Folgende Aspekte beziehen sich vor allem auf die erworbene Aortenstenose und verschaffen einen kurzen Überblick über die Symptomatik und die Pathogenese. Das Auftreten von Symptomen bei PatientInnen mit AST ist weiterhin mit einer schlechten Prognose verbunden, wohingegen PatientInnen mit stark verengter Klappe ohne Symptome sogar eine verhältnismäßig gute Prognose haben (2). Man spricht hier von asymptomatischer und symptomatischer AST. Die meisten PatientInnen bemerken zuerst eine verringerte Belastbarkeit, die sich als Atemlosigkeit bei Anstrengung zeigt. Schwerere Symptome einer Aortenstenose wie Herzinsuffizienz, Angina Pectoris oder Synkopen sind späte Manifestationen des Krankheitsprozesses (3).

Normalerweise hat eine gesunde Aortenklappe eine Öffnungsfläche von circa 3 cm². Erst bei einer Einengung von über der Hälfte zeigt sich ein erhöhter Druckgradient über der Klappe. Bei noch stärkerer Verkleinerung der Öffnungsfläche steigt der Druckgradient weiter an und führt zu einer vermehrten Druckbelastung des linken Ventrikels und zu einer erhöhten Nachlast. Die Auswurfleistung des Herzens wird dadurch beeinträchtigt. Um bei dem erhöhten Druck die Nachlast trotzdem konstant zu halten und somit ein ausreichendes Schlagvolumen zu garantieren, muss der Herzmuskel in Form einer verdickten Herzwand wachsen und das Herz hypertrophiert. Ein hypertrophierter und damit stärkerer Herzmuskel ist einerseits wichtig um den Körper ausreichend mit Blut zu versorgen, andererseits ist die diastolische Funktion des Herzens geschwächt und in Folge die Koronarperfusion verringert. In eigentlich allen Organen kann die Sauerstoffzufuhr durch eine Steigerung der Blutzufuhr sowie der Sauerstoffausschöpfung aus dem Hämoglobin

erhöht werden. Das Herz ist in diesem Fall einzigartig, da die Blutversorgung hauptsächlich in der Diastole geschieht und die Sauerstoffausschöpfung immer nahe des Maximums liegt. Die einzige Möglichkeit für den Herzmuskel, einer erhöhten Nachfrage nach Sauerstoff gerecht zu werden, ist den Blutfluss durch die Koronarien zu steigern. Bei gesunden Individuen liegt die koronare Reserve gegenüber dem Ruhezustand bei 500-800%. Dagegen erreicht sie im Fall eines hypertrophierten Herzmuskels oft nur noch ein Drittel dieses Wertes. Darüber hinaus ist das Einwachsen von Kapillaren bei einer verdickten Herzwand erschwert und damit auch die Blutversorgung des Herzmuskels. Die Folge sind Zeichen einer Unterversorgung des Herzmuskels in Form von Angina Pectoris. Eine für lange Zeit bestehende Druckbelastung des linken Ventrikels hat dann in letzter Konsequenz eine Herzinsuffizienz als Folge. Synkopen als Symptom einer schweren Aortenstenose lassen sich vor allem bei Belastung beobachten. Bei Gesunden steigt der Blutdruck während der Belastung an. Der Blutdruck berechnet sich aus Schlagvolumen multipliziert mit dem totalen peripheren Widerstand (TPR). Da bei Belastung das Schlagvolumen stärker ansteigt als der TPR fällt, steigt der Blutdruck an. Bei PatientInnen mit Aortenstenose ist das maximale Schlagvolumen durch die verkleinerte Klappenöffnungsfläche nach oben beschränkt. Da der TPR bei Belastung sinkt, das Schlagvolumen aber nicht über einen gewissen Grad erhöht werden kann, sinkt der Blutdruck ab einer gewissen Belastungsgrenze und führt zur Synkope (2). Die beschriebenen Symptome können zwar auf eine Aortenstenose hinweisen, sind jedoch sicher nicht beweisend. Bei der Anamnese ist daher wichtig, dass man die PatientInnen nach einer veränderten Belastbarkeit fragt, da solche Fälle dringend abgeklärt werden müssen. Da viele PatientInnen versuchen sich an ihren Zustand zu adaptieren, bleibt eine (ggf. gravierende) Klappenverengung oft unbemerkt. Beschwerden wie Atemlosigkeit bei Anstrengung lassen sich oft auch schwer einordnen, da man dabei auch den allgemeinen Zustand der PatientInnen berücksichtigen muss. PatientInnen, die sich selten bewegen, werden bei körperlicher Anstrengung schneller außer Atem sein als mobilere PatientInnen. Eine rapide Veränderung der Leistungsfähigkeit deutet jedoch viel eher auf eine zugrunde liegende Pathologie an der Aortenklappe hin (3).

1.1.3 Diagnostik

Aortenstenosen werden in erster Linie klinisch diagnostiziert. Der Auskultationsbefund zeigt typischerweise ein in die Karotiden ausstrahlendes Systolikum, sowie ein Systolikum über dem Aortenareal. Palpatorisch zeigen sich geschwächte Pulse und ein starker

Herzspitzenstoß. Ein eindeutiger Hinweis auf eine Obstruktion zwischen linkem Ventrikel und Aorta ist die Diskrepanz zwischen einem kräftigen Herzspitzenstoß und einem abgeschwächten Puls der Karotiden (2, 3). Für eine sichere Diagnose muss jedoch die Echokardiographie herangezogen werden, mit der sowohl die anatomischen als auch hämodynamischen Verhältnisse an der Klappe untersucht werden können. Echokardiographisch lassen sich die Flussbeschleunigung, der Druckgradient über der Aortenklappe, sowie die Öffnungsfläche der Klappe bestimmen. Mit diesen drei Parametern, die routinemäßig bestimmt werden, ist es nicht nur möglich eine Aortenstenose sicher zu diagnostizieren, sondern sogar zu quantifizieren und nach ihrem Schweregrad einordnen. Tabelle 1 zeigt die Einteilung der Schweregrade einer Aortenstenose durch Echokardiographie in leicht, moderat und schwer. Diese Einteilung basiert auf den Empfehlungen der ASE/EAE (American Society of Echocardiography/European Association of Echocardiography) entnommen aus den Guidelines zur Kategorisierung der Aortenstenose der ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) und der ESC (European Society of Cardiology) (3, 5).

	leichte AS	moderate AS	SchwereAS
<i>Flussbeschleunigung (m/s)</i>	2,6-3,0	3-4	>4
<i>Druckgradient (mmHg)</i>	<30 (25)	30-50 (25-40)	>50 (40)
<i>Öffnungsfläche (cm²)</i>	>1,5	1,0-1,5	<1,0

Tabelle 1: Schweregrade der Aortenstenose (AS); in Klammern die Guideline-Werte der ACC/AHA (5)

Da jeder dieser Messwerte eine kontinuierliche Variable darstellt, ist diese Kategorisierung eher nur ein Rahmen zur Beurteilung, als eine feste Zuteilung. Der klinische Nutzen einer solchen Einteilung ist die Verifizierung, dass die Symptome der PatientInnen auf die verengte Aortenklappe zurück zu führen sind und eine grobe Abschätzung der weiteren Prognose. Es gibt allerdings auch PatientInnen, die nicht in dieses Schema passen, da auftretende Komorbiditäten wie Aorteninsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion nicht mit einbezogen werden. Die große Individualität der PatientInnen spiegelt sich in der Tatsache wieder, dass es durchaus PatientInnen mit einer hochgradigen Aortenstenose gibt, die keinerlei Symptome haben, während manche schon bei leichter Einengung große körperliche Probleme bekommen. Eine hohe Aussagekraft bei asymptomatischen Aortenstenosen hat daher ein Belastungstest, da hierbei eine verminderte Auswurfleistung des Herzens sehr schnell erkannt wird. Eine exakte Überwachung der PatientInnen ist

dabei unabdingbar, beim ersten Auftreten von Symptomen oder einem nicht adäquat ansteigenden Blutdruck muss der Test abgebrochen werden. Aus einer Vielzahl von Faktoren sollte dann eine therapeutische Strategie entwickelt werden. Der in der Echokardiographie bestimmte Schweregrad der Stenose (siehe Tabelle 1), sowie das Auftreten von Symptomen sind dabei die Hauptkriterien zur Planung der Intervention. JedeR PatientIn muss jedoch einzeln betrachtet und genauestens untersucht werden, bevor ein Eingriff erfolgt. Demzufolge sollte auch der Verlauf der Krankheit und die individuellen Symptome, die ebenso durch Begleiterkrankungen hervorgerufen werden können, berücksichtigt werden. Die Ursache der Symptome muss der Aortenstenose zugeschrieben werden können, bevor eine Intervention erfolgt. Hinzu kommt, dass Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck das Auftreten von Symptomen bei bekannter Aortenstenose beschleunigen können. Daher darf nicht allein die Aortenstenose therapiert werden, sondern mögliche Begleiterkrankungen müssen für einen dauerhaften Erfolg berücksichtigt werden (3).

1.1.4 Therapie

Die möglichen Therapieoptionen zur Behandlung einer Aortenstenose sind einerseits die durch Medikamente verzögernde Verkalkung der Klappe und andererseits der chirurgische bzw. seit längerem auch schon der katheterbasierte Klappenersatz.

Die medikamentöse Therapie beschränkt sich in der Regel auf die Einnahme von Statinen. Da sich die Pathogenese der Aortensklerose ähnlich verhält wie die der Artherosklerose, wurde untersucht, ob die Therapie der Artherosklerose ähnliche Effekte auf die Entwicklung einer Aortensklerose hat. Eine weniger ausgeprägte Progression der Aortensklerose konnte bei PatientInnen mit Intervention durch Statine gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden. Die Therapie mit Statinen zur Behandlung der Aortenstenose muss jedoch früh im Krankheitsverlauf begonnen werden, um noch entsprechende Erfolge erzielen zu können.

Weitere Therapiemöglichkeiten sind der chirurgische oder transarterielle Aortenklappenersatz (Aortic Valve Replacement =AVR) oder eine Ballonvalvuloplastie. Eine der eindeutigsten Therapieentscheidungen ist der Klappenersatz bei hochgradiger symptomatischer Aortenstenose, da ein Großteil dieser PatientInnen ohne Therapie innerhalb von drei Jahren nach Beginn von Symptomen versterben. Abbildung 3 verdeutlicht nochmal den Benefit einer Klappenersatztherapie gegenüber PatientInnen ohne durchgeführte Intervention. Der Klappenersatz ist daher die Therapie der Wahl bei

hochgradiger symptomatischer Aortenstenose. Wenn keine absolute Kontraindikation vorliegt, gibt es keinen Grund den PatientInnen diese Therapie vorzuenthalten (2). Andererseits wird ein chirurgisches oder interventionelles Eingreifen selbst bei hochgradigen Stenosen der Aortenklappe ohne Symptomatik nicht empfohlen. Ohne Symptomatik sind die Outcomes der PatientInnen mit schwerer Aortenstenose sogar exzellent. Verglichen mit dem Risiko eines plötzlichen Herztodes asymptomatischer PatientInnen, das derzeit bei unter 1% liegt, ist das perioperative Risiko (betreff Morbidität und Mortalität) ungleich höher einzuschätzen. Der Schweregrad der hämodynamischen Einschränkung ist bei Auftreten von Symptomen variabel. Das Fehlen eines klaren „Cutoff“, zur Vorhersage für das Auftreten von Symptomen, schließt den prophylaktischen Klappenersatz ausschließlich aufgrund hämodynamischer Gegebenheiten, gänzlich aus. Der/die PatientIn könnte weiterhin symptomfrei bleiben und damit wäre chirurgische Intervention unnötig. Deshalb führen die Risiken einer Operation und die Morbidität, die eine Ersatzklappe mit sich bringt, bei asymptomatischen PatientInnen zur der hier bevorzugten Therapie des „watchful waiting“. Wobei ein sofortiger Eingriff erfolgen sollte, sobald sich Symptome entwickeln sollten (6). Im Verlauf der Erstellung der Arbeit haben sich die Guidelines zur Behandlung asymptomatischer PatientInnen dahingegen verändert, sodass in gewissen Fällen auch bei Symptomfreiheit eine Intervention erfolgen kann (7).

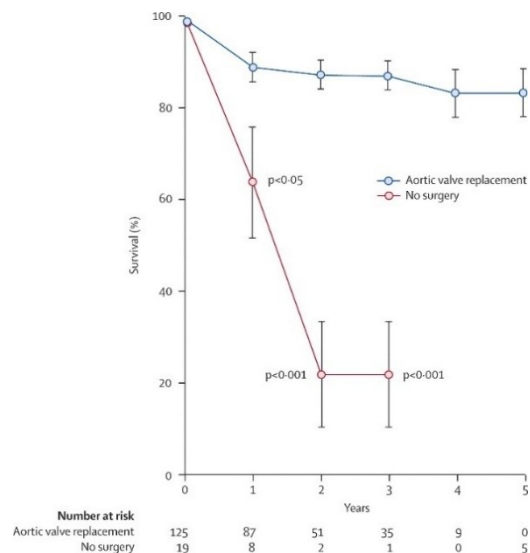


Abbildung 3: Durchschnittliche Überlebensrate von PatientInnen mit symptomatischer Aortenstenose (8)

1.2 Aorteninsuffizienz

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Wie die meisten Erkrankungen an den Herzklappen steigt die Prävalenz der Aorteninsuffizienz (AINS) mit dem Alter. Bei unter 70-jährigen liegt die Prävalenz noch deutlich unter 1% und steigt dann auf über 2% in höherem Alter (9).

Eine AINS entsteht durch krankhafte Veränderungen der Aortenklappentaschen, der Aortenwurzel oder dieser beiden anatomischen Strukturen. Die Folge dieser Veränderungen ist, dass die Klappentaschen nicht mehr richtig schließen können. Es resultiert ein diastolischer Rückfluss über die Klappe. Eine Ursache der AINS durch krankhafte Veränderungen an der Klappe selbst, ist die kalzifizierte AST. Eine weitere Ursache ist eine kongenitale bikuspidale Aortenklappe. Obwohl die häufigste Komplikation dieser Anomalie eine im Erwachsenenalter früh auftretende Aortenstenose ist, kann der nicht vollständige Verschluss oder Prolaps der Klappentaschen auch zur isolierten AINS oder zur häufig auftretenden Kombination aus Aorteninsuffizienz und Aortenstenose führen. Weitere Ursachen für die Entstehung einer AINS sind rheumatisches Fieber mit Herzbeteiligung, infektiöse Endokarditis und Kollagenosen wie SLE (systemischer Lupus erythematoses). Somit können alle Pathologien, die zu einer Fibrosierung und Kalzifizierung der Klappentaschen führen und einen exakten Verschluss in der Diastole verhindern, auch eine AINS als Folge haben (10–12). Zu den krankhaften Veränderungen der Aortenwurzel, die zu einer Aorteninsuffizienz führen können gehören Artherosklerosis, Marfan-Syndrom, Aortendissektion, anulo-aortale Ektasie aufgrund von Hypertonus, Ehlers-Danlos-Syndrom, SLE, Morbus Bechterew und einige weitere Vaskulitiden der großen Arterien. Es kann jedoch auch aufgrund einer altersbedingten degenerativen Ausdehnung der Aorta oder einer Erweiterung aufgrund einer bikuspiden Aortenklappe zu einer Aorteninsuffizienz kommen. Diese Erkrankungen führen zu Veränderungen an der Aortenwurzel am Übergang zur Aortenklappe. In Fällen wie dem Marfan-Syndrom steht die Ausdehnung der Aortenwurzel im Vordergrund, bei entzündlichen Veränderungen wie Arteritiden kann zusätzlich eine Verdickung der Aortenwand entstehen. Dilatierende Prozesse führen meist zu einem progredienten auseinanderdriften der Klappentaschen, während verdickende Prozesse eher zu einer Verwindung und Verkürzung der einzelnen Klappentaschen führen. Die diastolische Adaptation der Klappentaschen an den Kommissuren ist dadurch beeinträchtigt. Die Erweiterung der Aorta führt in weiterer Folge auch zu Spannungen und Biegungen der einzelnen Taschen und dann zur Verdickung.

Somit verstärken sich diese Effekte gegenseitig und führen zu einer Progredienz der bestehenden AINS. Man befindet sich in einem sich selbst verstärkenden Prozess, einem Circulus Vituosus, der wegen seiner Progredienz zumeist zu der Indikation einer chirurgischen Intervention führt (10–12).

1.2.2 Symptomatik und Pathophysiologie

Eine Aorteninsuffizienz geht sowohl mit einer Volumen- als auch einer Druckbelastung des linken Ventrikels einher. Die Kompensation des diastolischen Rückflusses in den linken Ventrikel erfolgt durch eine Steigerung des linksventrikulären Schlagvolumens, ein Prozess, der eine Dilatation und folglich eine Volumenbelastung des linken Ventrikels nach sich zieht. Das während der Systole zusätzlich in die Aorta gepumpte Blutvolumen führt zunächst zu einem erhöhten Pulsdruck, sowie systolischen Blutdruck und damit zu einer erhöhten Nachlast. Diese Druckbelastung kann genauso stark ausgeprägt sein wie bei einer Aortenstenose. Es kommt zu einer Erhöhung der Vorlast und der Nachlast. Durch eine Aorteninsuffizienz baut sich der linke Ventrikel in der Folge so um, dass sowohl die Volumenbelastung, als auch die Druckbelastung kompensiert werden können. Der Umbau charakterisiert sich durch ein vergrößertes linksventrikuläres Volumen und verdickten Ventrikelwänden. Die linksventrikuläre Pumpfunktion lässt sich mit einer Kombination aus Dilation und Hypertrophie des Ventrikels aufrechterhalten. Wenn die Aorteninsuffizienz über lange Zeit hinweg bestehen bleibt und sich sogar verschlechtert, kann der hämodynamisch wirksame Rückfluss irgendwann nicht mehr durch fortschreitende Hypertrophie kompensiert werden. Der end-systolische Stress der Ventrikelwand steigt und deren Compliance sinkt. An diesem Punkt wird die Nachlast zu groß, die systolische Funktion nimmt ab und die Ejektionsfraktion fällt. Der linke Ventrikel dekompenziert und es kommt zur interstitiellen Fibrosierung, Verringerung der Compliance und konsekutiv zur Erhöhung des end-diastolischen Volumens. Obwohl eine AINS oft über viele Jahre hinweg toleriert wird, führt eine lange hämodynamische Überlastung schließlich zu einer systolischen Dysfunktion des linken Ventrikels. Die Ursache der Dekompensation des linken Ventrikels liegt dann einerseits am nicht kompensierten Nachlast-Anstieg und einer reduzierten intrinsischen Kontraktilität durch die interstitielle Fibrosierung (10, 12). PatientInnen mit chronischer AINS sind oft über Jahre hinweg symptomfrei, sogar nach Entwicklung einer myokardialen Dysfunktion. Symptome der reduzierten Herzleistung und Zeichen der myokardialen Ischämie entwickeln sich meistens in der vierten oder fünften Lebensdekade mit fortschreitender

Dekompensation des linken Ventrikels. Typischerweise treten Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, sowie paroxysmale nächtliche Dyspnoe und periphere Ödeme auf. Aorteninsuffizienz verursacht einen Abfall des diastolischen Druckes in der Aorta und kann zu einem verringerten koronaren Blutfluss und damit zu Angina Pectoris führen. Darüber hinaus erhöht die vergrößerte ventrikuläre Muskelmasse den koronaren Gefäßwiderstand. Weitere Symptome der Aorteninsuffizienz sind eine unangenehme deutliche Wahrnehmung des Herzschlages, Schmerzen in der Arteria Carotis und Thoraxschmerz durch das gegen die Thoraxwand schlagende Herz (10–12).

1.2.3 Diagnostik

Die körperliche Untersuchung eines/einer PatientIn mit schwerer Aorteninsuffizienz ist eine der eindrucksvollsten in der Kardiologie und lässt mitunter eine Diagnose bereits beim Eintreten der PatientInnen zu. Der vergrößerte linke Ventrikel erzeugt einen kräftigen, vergrößerten und lateralisierten Herzspitzenstoß, der gut palpierbar und bisweilen sogar sichtbar ist. Das große Schlagvolumen und die vergrößerte Blutdruckamplitude erzeugen eine Reihe klinischer Zeichen. Der Karotispuls zeigt einen raschen An- und Abstieg und kann zweigipfelig sein. Der starke Puls in den Karotiden kann zudem zu einem pulssynchronen Nicken führen, assoziiert mit den zuvor geschilderten Schmerzen in den Karotiden. Das Müller-Zeichen ist die sichtbare Pulsation der Uvula. Die hohe Blutdruckamplitude lässt sich auch durch auskultatorische Zeichen verifizieren. Bei Platzierung des Stethoskopes über dem Femoralispuls hört man ein pistolenschussartiges Geräusch. Bei der Messung des Blutdruckes fällt ein hoher systolischer und niedriger diastolischer Wert auf. Die Korotkoff-Geräusche können bis zum einem Druck von 0 mmHg hörbar sein. Der bei Aorteninsuffizienz typische auskultatorische Befund ist ein decrescendo Diastolikum mit Punktum Maximum über dem linken Sternalrand. Die Dauer des Diastolikums ist abhängig von der Schwere der Erkrankung. Bei milder AINS ist ein kurzes Diastolikum auskultierbar, das bei schwererer Ausprägung der Krankheit zu einem Holodiastolikum wird. Der diastolische Rückfluss kann oftmals zu einem partiellen Verschluss und einer Vibration des vorderen Mitralsegels führen, was für ein rumpelndes Diastolikum über dem Mitralareal verantwortlich ist (Austin-Flint-Geräusch). Die Ableitung eines EKGs zeigt bis auf die Linksherzvergrößerung keine spezifischen Zeichen der Aorteninsuffizienz.

Die wichtigste Untersuchung zur Diagnose der Aorteninsuffizienz ist die Echokardiographie mit Farbdoppler. Mit diesem Verfahren lassen sich auch milde Aorteninsuffizienzen diagnostizieren, die bei der klinischen Untersuchung nicht erkannt werden. Sowohl die Öffnungsfläche als auch der Rückfluss können quantitativ abgeschätzt werden. Diese Daten bilden die Basis für die Einstufung in leichte, moderate und schwere Aorteninsuffizienz. Herz-MRI (Magnet Resonance Imaging) bietet die Möglichkeit zu genauesten Messungen des Rückflussvolumens und der Rückflussfraktion. Es können zudem die Morphologie der Aorta, das linksventrikuläre Volumen und die systolische Funktion des linken Ventrikels beurteilt werden. Bei PatientInnen mit unzureichenden Echokardiographie-Befunden und bei PatientInnen mit Diskrepanz zwischen klinischem und echokardiographischem Befund sind MRI-Bilder des Herzens von Bedeutung (10–12).

1.2.4 Therapie

Für die medikamentöse Therapie besteht derzeit kein Konsens, besonders dahingehend, ob dadurch die Entwicklung der linksventrikulären Dysfunktion verhindert werden kann. Versuche, die hohe Nachlast bei der AINS mit Vasodilatoren zu senken, erzielten keine eindeutigen Ergebnisse, so dass keine Empfehlung zu deren Verwendung gegeben werden kann. Ein bestehender Hypertonus sollte dennoch, wie indiziert, behandelt werden (11, 12). Ebenso wie bei der Aortenstenose rechtfertigt das Auftreten von Symptomen bei AINS die Indikation zur chirurgischen Intervention. Um eine persistierende post-operative Dysfunktion des linken Ventrikels zu vermeiden, sollte die Operation erfolgen, bevor die Ejektionfraktion auf unter 50%-55% fällt oder der end-diastolische Durchmesser des Ventrikels auf über 50 bis 55 mm ansteigt (12). Bei asymptomatischen PatientInnen sollte die Operationsindikation individuell gestellt werden und die Benefits und Risiken des chirurgischen Eingriffes abgewogen werden. Eine kontraktile Dysfunktion ist auch bei asymptomatischen PatientInnen eine OP-Indikation (11).

Im Falle einer AINS, verursacht durch eine Pathologie der Aortenwurzel oder aufgrund überschüssigen Gewebes, das zu einem Klappentaschenprolaps geführt hat, kann im günstigen Fall eine Rekonstruktion und damit ein Erhalt der nativen Aortenklappe angestrebt werden. Dies gilt besonders für junge PatientInnen ohne Kalzifizierungen. In den meisten Fällen ist jedoch der Klappenersatz die Standardtherapie (12, 13).

2 Operationsmethoden

2.1 Konventionelle Methode

Der Zugang des konventionellen AVR (**C**onventional **A**ortic **V**alve **R**eplacement= CAVR) erfolgt im Normalfall über eine mediane Sternotomie (FS= Full Sternotomy) mit zentral angeschlossenen kardiopulmonalen Bypass (CPB bzw. Herzlungenmaschine=HLM) (11, 14). Der venöse Schenkel der Herzlungenmaschine läuft über den rechten Vorhof und der arterielle über die Aorta ascendens. Zur Myokardprotektion werden kristalloide, kolloidale Kardioplegielösungen oder Blutkardioplegielösungen eingesetzt. Die Applikation der Kardioplegielösung erfolgt routinemäßig nach Abklemmung der Aorta antegrad über die Koronarostien. Eine gut schließende Aortenklappe ist allerdings Voraussetzung für eine antegrade Applikation. Die Alternative zur antegraden Applikation ist die retrograde Gabe der Kardioplegielösung via Katheter in den Koronarvenensinus. Dies wird zum Beispiel bei schwerer Koronarstenose durchgeführt, da über den antegraden Weg eine ausreichende Perfusion des Herzmuskels mit Kardioplegielösung nicht gewährleistet ist (15).

2.2 Minimal-invasive Methode

Traditionell werden Operationen an der Aortenklappe mit einer medianen Sternotomie und einer Kanülierung der Aorta und des rechten Vorhofes für den kardiopulmonalen Bypass durchgeführt. In letzter Zeit konnte jedoch ein erheblicher Paradigmenwechsel verzeichnet werden, dessen Ziel eine Verringerung der Invasivität bei chirurgischen Prozeduren ist, und das bei gleichzeitiger Erhaltung der Effektivität, Qualität und Sicherheit eines konventionellen Vorgehens. Besonders die alternde Bevölkerung und die damit wachsende Zahl an älteren und morbideren PatientInnen hat im speziellen die Herzchirurgie vor die Herausforderung gestellt, weniger invasive Prozeduren zu entwickeln, um das operative Risiko zu verringern. Man spricht von minimal-invasiver Klappenchirurgie oder minimal-invasivem Aortenklappenersatz (MIAVR= **M**inimally **I**nvasive **A**ortic **V**alve **R**eplacement) (16–19). Die Society of Thoracic Surgeons (STS) Datenbank definiert minimal invasive Herzchirurgie als jegliche Art von Prozedur, die nicht mit einer FS und CPB durchgeführt wird (16). Eine Prozedur, die sich exakt an diese Definition hält ist der katheterbasierte Aortenklappenersatz (TAVI=Transcatheter **A**ortic **V**alve **I**mplantation), diese Methode wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit noch behandelt. Die American Heart Association verfasste 2008 jedoch ein abweichendes wissenschaftliches Statement,

das eine minimal-invasive Herzoperation als eine Prozedur mit einem kleinen Einschnitt in die Brustwand ohne die konventionelle komplette Sternotomie (FS) definiert (20). Im Folgenden soll die zuletzt genannte, erweiterte Definition einer „minimal-invasiven Herzchirurgie“ zu Rate gezogen werden. Hierbei handelt es sich weniger um eine spezielle Prozedur, sondern eher um ein Konzept, deren Ziel es ist, den Grad der chirurgischen Invasivität zu vermindern. Obwohl die Behandlung der AST durch einen Aortenklappenersatz mit konventionellem Zugang (FS) zunehmend bessere Outcomes vorweisen kann, versucht man trotzdem mit minimal-invasiven Methoden und kleineren Einschnitten das chirurgische Trauma zu verringern.

Die gängigsten minimal-invasiven Ansätze sind die partielle obere Ministernotomie (MS), gefolgt von der rechts anterioren Thorakotomie (RAT). Andere gering invasive Techniken, die jedoch kaum mehr Anwendung finden, beinhalten den rechten parasternalen Ansatz, bei dem der Thorax vom zweiten bis zum vierten Rippenknorpel eröffnet wird, sowie die Transverssternotomie (Abbildung 4) (17). Die letztgenannten Techniken wurden bereits früh aus dem Repertoire entfernt, da sie zu Lungenhernien und Entstellungen führten. Zudem war der notfallmäßige Wechsel zur FS im gegebenen Fall schwierig durchzuführen (21).

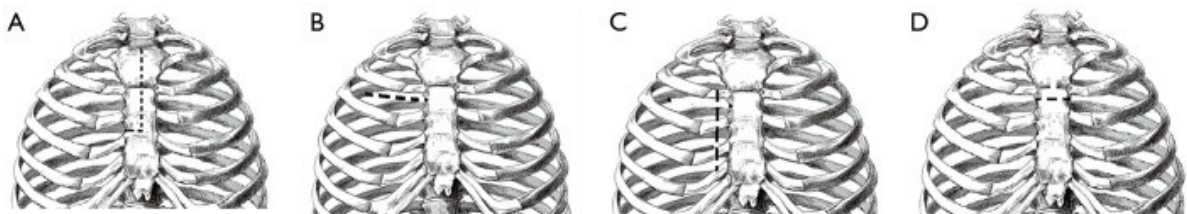


Abbildung 4: MIAVR OP-Methoden: (A) Ministernotomie; (B) rechts anteriore Minithorakotomie; (C) rechts parasternaler Zugang; (D) Transverssternotomie; Der minimal-invasive Schnitt wird von der gestrichelten Linie markiert (17);

2.2.1 Ministernotomie

Der übliche Zugang bei MIAVR ist die Ministernotomie. Die Haut wird dabei in der Mittellinie vertikal auf einer Länge zwischen 6 und 8cm cm eingeschnitten (Abbildung 6). Der Einschnitt bietet eine exzellente Darstellung der Aorta und des oberen Mediastinums. Nach dem Eröffnen des Sternums mit einer Standardsäge, beginnend an der Incisura Jugularis, bis zum 3. ICR (Intercostalraum) rechts, wird in der Folge standardmäßig vorgegangen. Dabei ist die A. thoracica interna zu schonen und die rechte A. mammaria gegebenenfalls zu legieren. Die Aorta wird direkt kanüliert und der venöse Schenkel wird durch perkutane Kanülierung der V. femoralis bis ins rechte Atrium geschaffen. Die

korrekte Position wird mittels Seldinger-Technik unter TEE- (Trans Esophageal Echocardiography) Führung ermittelt. Nach dem Einrichten eines vakuumunterstützten CPBs wird ein linksventrikulärer Vent über die rechte obere Pulmonalvene eingebracht und die PatientInnen auf 34°C gekühlt. Die Aorta ascendens wird direkt mit einer speziellen Klemme okkludiert und Kardioplegielösung aus warmem Blut bzw. kalter kristalloider Lösung antegrad in die Aortenwurzel oder wahlweise auch in die Koronarostien appliziert (16, 17, 21–23).

2.2.2 Rechts anteriore Thorakotomie

Im Gegensatz zur Ministernotomie wird bei allen PatientInnen, die sich mittels Thorakotomie operieren lassen wollen, zuvor ein nativ-CT-Scan durchgeführt. Dies dient der Evaluierung der anatomischen Verhältnisse der Intercostalräume, der Aorta ascendens und der Aortenklappe. Für eine RAT sind nur PatientInnen zugelassen, die folgende Kriterien erfüllen: (I) auf Höhe des Truncus Pulmonalis sollte die Aorta Ascendens rechts gelegen sein (mehr als die Hälfte rechts gelegen-bezogen auf den rechten Sternalrand); (II) der Abstand zwischen Aorta ascendens zum Sternum darf nicht mehr als 10 cm betragen; (III) der Winkel zwischen der Vertikalen und Neigung der Aorta Ascendens sollte größer 45° betragen (Abbildung 5). Ausschlusskriterien für eine RAT sind frühere Herzoperationen, rechtsseitige Pleuritis und anamnestische Operationen am Thorax, sowie ein Aneurysma der Aorta ascendens. Der Zugang bei einer RAT erfolgt über einen 5-7cm langen Hautschnitt im zweiten oder dritten ICR, ohne die Resektion einer Rippe (Abbildung 6). Die rechte A. thoracica interna wird mittels Weichteilretraktor aus dem OP-Feld gehalten, anschließend erfolgen die gleichen Schritte wie bei der MS (17, 21, 22, 24).

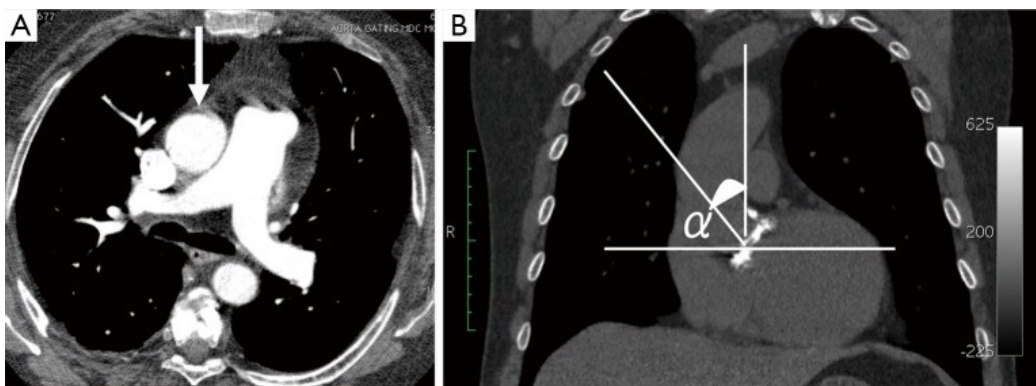


Abbildung 5: RAT Kriterien: (A) auf Höhe des Truncus Pulmonalis sollte die Aorta Ascendens rechts gelegen sein (mehr als die Hälfte rechts gelegen bezogen auf den rechten Sternalrand) (B) der Abstand zwischen Aorta Ascendens zum Sternum darf nicht mehr als 10 cm sein; der Winkel zwischen der Vertikalen und Neigung der Aorta Ascendens sollte größer 45° sein (17).



Abbildung 6: Narben nach AVR mit MS (links) und RAT (rechts) (21)

2.3 Vergleich der Operationsmethoden

MIAVR wird immer häufiger als Alternative zum CAVR mit FS genutzt, obwohl es an beweiskräftigen Studien (RCT= Randomised Controlled Trials) mangelt, die der minimal-invasiven Methode gegenüber dem konventionellen Ansatz einen Vorteil bescheinigen würden (25). Es sollen nun trotzdem anhand von Studienergebnissen (non-RCTs) die Vorteile und Nachteile der minimal-invasiven Methode herausgearbeitet werden und diese Technik mit dem konventionellen Vorgehen verglichen werden.

Eine Reihe von retrospektiven Studien und Reviews konnte zeigen, dass sowohl die Ministernotomie (MS) als auch die rechts anteriore Thorakotomie (RAT) ohne größere Komplikationen und ohne vergrößertes Mortalitätsrisiko durchführbar sind (25–28). Eine Meta-Analyse, die sowohl RCTs als auch Non-RCTs mit einbezogen hat, zeigte, dass sich der minimal-invasive Zugang vom konventionellen vorerst nicht durch eine geringere Mortalität unterscheidet (25). Dagegen werden in einer anderen Meta-Analyse oder Subgruppenanalyse der MIAVR via MS geringe Vorteile im Bereich der perioperativen Mortalität eingeräumt (27). Weiters konnte durch MIAVR (gegenüber CAVR) der Aufenthalt auf der Intensivstation (ICU= Intensive Care Unit) und der Krankenhausaufenthalt signifikant verkürzt werden, was wiederum auf das verringerte chirurgische Trauma bei MIAVR zurückgeführt werden kann. Darüber hinaus war der minimal-invasive Ansatz mit deutlich kürzeren Beatmungszeiten und geringerem Blutverlust innerhalb von 24 Stunden post-operativ assoziiert (25, 26). Ebenso war die Inzidenz von Nierenversagen mit MIAVR deutlich geringer als bei der konventionellen Methode. Diese Reduktion kann durch den geringeren Einsatz von Blutprodukten, bedingt durch den verringerten Blutverlust, erklärt werden. Des Weiteren erfreuen sich PatientInnen bei der MIAVR besserer kosmetischer Ergebnisse (Abbildung 6). Der kleine Hautschnitt wird von vielen sogar als ästhetisch schön empfunden (16). Ein weiterer Vorteil der MIAVR ist ein geringerer post-operativer Schmerz als bei CAVR. Die

größeren Manipulationen am Sternum während einer FS verursachen die von den PatientInnen im Vergleich angegebenen stärkeren Schmerzen. Geringere Schmerzen führen wiederum zu einem geringeren Verbrauch an Analgetika, sowohl während als auch nach der OP und schlussendlich zu einer schnelleren Genesung. Die mit weniger Schmerzen verbundene und damit suffizientere Atmung ist ein Hauptfaktor der schnelleren Genesung bei PatientInnen nach MIAVR. Dadurch können die für Rehabilitation bestimmten Ressourcen gespart und die Kosten insgesamt gesenkt werden (17, 25). Keine großen Unterschiede der Methoden konnte bei post-operativem Vorhofflimmern, Stroke und bei Komplikationen am Sternum (Wundinfektionen) festgestellt werden, zumindest wenn eine MS als MIAVR-Methode angewendet wurde.

In einer Studie, die die beiden MIAVR-Methoden (MS und RAT) vergleicht, konnte gezeigt werden, dass PatientInnen, die mittels RAT operiert wurden bessere Outcomes haben als mit MS. Sie zeigen niedrigere Raten an post-operativem Vorhofflimmern, kürzere Beatmungszeiten und Krankenhausaufenthalte. Die niedrigeren Vorhofflimmerraten könnten im Zusammenhang mit dem geringeren Trauma des Sternums stehen, das in weiterer Folge zu geringerem post-operativem Schmerz und besserer Atmung führt. Der kleinere Einschnitt in das Perikard und die fehlende Manipulation am rechten Vorhof für den venösen Schenkel des CPB könnten ebenso zu einer verringerten Entzündungsreaktion führen und damit das Entstehen einer Vorhofflimmerarrhythmie vorbeugen (17, 22). Insgesamt konnten in den aufgeführten Studien der MIAVR exzellente Ergebnisse und gewisse Vorteile gegenüber der CAVR eingeräumt werden, es gibt jedoch in dieser Hinsicht Limitationen, insbesondere im Hinblick auf den Evidenzgrad der herangezogenen Studien. Zum einen scheinen die von den Studien genannten Vorteile des MIAVR tendenziell auf den besseren kosmetischen Ergebnissen zu beruhen, als auf den klinischen Outcomes. Und da der Großteil der publizierten und angesprochenen Studien retrospektiv ist und die wenigen vorhandenen RCTs statistisch von geringer Aussagekraft sind, auf keinen aktuellen Patientkohorten basieren, sowie keine eindeutigen Vorteile zeigen konnten, kann hieraus vorerst keine Präferenz für eine Methode abgeleitet (17, 25–28).

Ein Nachteil des MIAVR liegt in der Morbidität, die sich durch die manchmal aus Platzgründen erforderliche periphere Kanülierung in der Leiste beim Anschluss des CPB ergibt. Dadurch können sich Wundinfektionen, Pseudoaneurysmen und Dissektionen/Hämatome bilden, aber auch neurologische Ereignisse (z.B. Stroke) entstehen. Um diese Komplikationen zu vermeiden, bevorzugt man eigentlich die

Kanülierung der Aorta ascendens, was außerdem einen direkteren und physiologischeren Blutfluss ermöglicht (16, 29). Darüber hinaus gibt es augenscheinlich Kritik in Anbetracht der Kosten beim MIAVR, da die hierzu nötigen Instrumente und Geräte teurer sind als beim herkömmlichen CAVR. Es ist aber davon auszugehen, dass die Kosten insgesamt niedriger sind. Dies ergibt sich aus der geringeren Rate an post-operativen Komplikationen, dem kürzeren Krankenhausaufenthalt und der schnelleren Genesung, was zu einem geringeren Verbrauch an Ressourcen aus dem Gesundheitssystem führt und in Folge niedrigere Kosten verursacht. Diese Hypothese sollte jedoch durch eine gut ausgearbeitete Studie verifiziert werden (17). Nachteilig scheint ebenso die Tatsache, dass der minimal-invasive Ansatz aufgrund höherer Komplexität und technischer Anforderungen etwas schwieriger durchzuführen ist. Die Methode hat eine individuelle Lernkurve für den/die OperateurIn, da man mit einem tieferen OP-Feld und geringerem Platz zum Arbeiten bei der Freipräparierung und Implantation der Klappenprothese zurechtkommen muss (30). In Anbetracht dieses Problems wurde die Lernkurve eines einzelnen Chirurgen bei einer RAT im Rahmen einer Studie untersucht. Das Ergebnis war, dass auch bei Fehlen des Lernkurven-Effektes ein geringes Risiko für einen chirurgischen Fehler besteht. Gemäß dieser Studie sind also PatientInnen keinem erhöhten Operationsrisiko während der Lernphase des Chirurgen beim RAT ausgesetzt (31). Der wahrscheinlich größte Nachteil der minimal-invasiven Methode gegenüber der konventionellen sind die verlängerten CPB- und Aortenklammzeiten (AKZ) und die damit verbundenen längeren OP Zeiten (17). Vor allem beim RAT-Ansatz zeigen sich diese verlängerten Zeiten. Ein Grund dafür ist sicherlich die limitierte Sicht auf die Aortenklappe und die schwierigere Handhabung der längeren Instrumente (32). Die verlängerten Zeiten an der HLM haben deswegen Aufmerksamkeit erlangt und Bedenken verursacht, weil dies generell ein erheblicher Risikofaktor für ungünstige Outcomes in der Herzchirurgie ist. Eine signifikant erhöhte AKZ zeigte sowohl bei Hochrisiko- als auch NiedrigrisikopatientInnen erhebliche Auswirkungen. Insbesondere wenn die AKZ über 60 Minuten ansteigt, konnten post-operativ ein niedriges Herzzeitvolumen, verlängerte Beatmung, renale Komplikationen, vermehrte Bluttransfusionen, erhöhte Mortalität und verlängerte Krankenhausaufenthalte häufiger registriert werden. Wenn man die AKZ als kontinuierliche Variable verwendet, bedeutet die schrittweise Steigerung der AKZ in 1-Minuten-Intervallen einen 2%-igen Anstieg der Mortalität pro Minute. PatientInnen mit einer Ejektionsfraktion von weniger als 40% und auch DiabetikerInnen würden allerdings erheblich von der verringerten AKZ profitieren (33). Folglich sind PatientInnen im

Hochrisikobereich nicht das ideale Kollektiv für minimal-invasive Eingriffe. Abschließend lässt sich sagen, dass die MIAVR-Technik sicherlich ein Zukunftsmodell in Sachen Kosteneffizienz ist. Wenn die qualitativ gleiche Operation durch einen weniger traumatischen und kosmetisch vorteilhafteren Schnitt durchgeführt werden kann und daraus kürzere Krankenhausaufenthalte, schnellere Genesung und geringere Kosten resultieren, geht diese Methode sicherlich mit den Zielen des „Managed Care“ einher. Trotz des Enthusiasmus, der den minimal-invasiven Prozeduren entgegen gebracht wird, wird eine gewisse Vorsicht diesem Verfahren gegenüber angeraten, da konventionelle Herzoperationen im Gegensatz zur MIAVR Langzeiterfolge nachweisen können und daher weiterhin als Gradmesser dienen (16, 17).

3 Aortenklappenersatz

3.1 Indikation zum Aortenklappenersatz

Die einzige effektive Behandlung einer schweren symptomatischen Aortenstenose ist der Aortenklappenersatz und ist obligatorisch, sofern keine absolute Kontraindikation besteht. Im Hinblick der durchaus schlechten Prognose, wenn die Stenose nicht behoben wird, sollte ein Klappenersatz auch ohne große Rücksicht auf Alter und Komorbiditäten in Erwägung gezogen werden (6, 11, 13, 34, 35). Bei asymptomatischen PatientInnen wird in speziellen Fällen inzwischen ebenso eine Indikation zum AVR gestellt (13). Der chirurgische Klappenersatz ist die am häufigsten durchgeführte Prozedur in der Klappenchirurgie und immer noch der Gold-Standard unter allen Therapieoptionen bei schwerer symptomatischer Aortenstenose (35, 36). Symptome, die einen Klappenersatz nahe legen sind in erster Linie Belastungsdyspnoe und ein Abfall der Leistungsfähigkeit. Klinische Guidelines empfehlen nicht mehr auf schwerere Symptome wie Synkopen oder Herzinsuffizienz zu warten, sondern zeitnah zu handeln (6). Bei der AINS gilt ebenso, dass Symptome eine wichtige Indikation zum AVR darstellen. PatientInnen mit schwerer chronischer AINS, die Symptome entwickeln, haben ein hohes Risiko zu sterben, wenn kein AVR erfolgt (13). Obwohl die Implantation einer neuen Klappe sowohl die Mortalität als auch die Morbidität erheblich senken, gibt es aktuell noch keinen perfekten Klappenersatz. Die große Herausforderung besteht darin, die für den/die PatientIn, am besten geeignete Klappe zu finden. Die Debatte zur Wahl der richtigen Klappe ist jedoch so alt wie die Klappenersatztechnik selbst. Prinzipiell muss man sich zwischen einer

mechanischen und einer biologischen Prothese entscheiden und die jeweiligen Vor- und Nachteile zum Wohle der PatientInnen abwägen (36, 37). Inzwischen spielen auch neuere Klappentypen eine tragende Rolle. Die verschiedenen Klappentypen, die zum Aortenklappenersatz eingesetzt werden, sollen in den folgenden Unterkapiteln beschrieben werden.

3.2 Konventioneller Aortenklappenersatz

3.2.1 Geschichte des konventionellen Aortenklappenersatzes

Vor der Entwicklung des kardiopulmonalen Bypasses in den späten 50-ern waren die chirurgischen Versuche zur Korrektur von Herzklappenpathologien limitiert auf geschlossene Valvulotomien. Dwight Harken unternahm im September 1952 den ersten Versuch der Behandlung eines Vitiums unter Verwendung einer Klappenprothese. Er implantierte einer Frau mit hochgradiger Aorteninsuffizienz eine Kugelklappe in die Aorta Descendens. Bis die offene Herzchirurgie mit kardiopulmonalen Bypass möglich war und den subkoronaren Aortenklappenersatz erlaubte, wurde diese Operation häufig praktiziert, obwohl das hämodynamische Resultat aufgrund des Implantationsortes nicht als ideal zu bezeichnen war. Es handelte sich dabei um den ersten Fall einer kompletten prothetischen Klappenimplantation beim Menschen. Nach intensiver Forschungsarbeit erfolgten unter Verwendung der von Harken entwickelten Kugelklappenprothese im Jahr 1960 die ersten beiden erfolgreichen Aortenklappenersatzoperationen. Ab diesem Zeitpunkt wurde viel Arbeit in die Weiterentwicklung von sowohl mechanischen als auch biologischen Klappenprothesen investiert. Bis heute wurden große Fortschritte, was die Verbesserung der hämodynamischen Eigenschaften und die Verhinderung von durch Klappenprothesen verursachten Komplikationen betrifft, erzielt. Dennoch gibt es derzeit keine Ersatzklappe, die der menschlichen auch nur annähernd gleich käme (6, 38).

3.2.2 Mechanische Prothesen

Die verschieden mechanischen Klappentypen werden anhand ihrer Verschlussmechanismen charakterisiert. Dieser ist für den regelrechten Verschluss und das Öffnen der Klappe verantwortlich. Im klinischen Gebrauch befinden sich heute drei Klappentypen: Kugelklappen, Kippscheibenprothesen und Doppelflügelklappen.

3.2.2.1 Kugelklappen

Die ersten mechanischen Klappen waren die Kugelklappen, von denen die Starr-Edwards-Klappe am häufigsten Verwendung fand und bis heute noch erhältlich ist. Sie besteht aus einem Metallkäfig, in dem sich eine Silastic-Kugel auf und ab bewegt. Aus der geschlossenen Position, in der die Kugel die Klappe verschließt, bewegt sie sich zur offenen Position im Metallkäfig. Der Nahtring der Klappe besteht aus Polypropylen und Teflon. Bei dieser Klappe fließt das Blut außen an der Kugel vorbei, wobei der zentrale Bluteinstrom in die Aorta zu gering ausfällt. Man nimmt an, dass dieser Umstand die Bildung von Thromben ermöglicht. Obwohl diese Klappe eine unwahrscheinlich hohe Haltbarkeit aufweist, liegt der große Nachteil in ihrem ungünstigen hämodynamischen Profil. Zur Verbesserung der Hämodynamik wurde als Nachfolgemodell die Smeloff-Sutter-Klappe, mit kleinerem Ball und Käfig, vorgestellt. Darüber hinaus hatten diese sehr lange Zeit beliebten Ventile eine relativ kleine effektive Klappenöffnungsfläche und ein hohes Profil. Abbildung 7 B zeigt schematisch den Aufbau einer Kugelklappe, während in Abbildung 7 A der Mangel an zentralem Bluteinstrom in die Aorta deutlich wird (6, 11, 38).

3.2.2.2 Kippscheibenprothesen

Kippscheibenprothesen nutzen eine dünne flache Scheibe in einem Metallring, durch deren Kippen von geschlossener Position zu offener Position (Winkel zwischen 60° und 85°) gewechselt wird. Lillehei und Kaster präsentierten 1967 eine Prothese mit Titan-Ring und Polyester-Nahtring mit einer Kippscheibe aus pyrolytischen Carbon, gehalten durch zwei seitliche Stützen. Eine Weiterentwicklung, die Omniscience-Klappe mit kürzeren Stützen wurde 11 Jahre später vorgestellt. Eine Kippscheibenprothese anderer Bauart führte Bjork in Zusammenarbeit mit Shiley 1969 ein, die Bjork-Shiley-Spherical. Bjork und Shiley stellten einige Nachfolgemodelle vor und hatten damit großen Erfolg. Bei über 250.000 PatientInnen wurden Bjork-Shiley-Klappen erfolgreich implantiert. Die einzige heute noch eingesetzte Kippscheibenprothese ist die Medtronic-Hall-Klappe, die 1977 zum ersten Mal implantiert wurde. Sie besteht auch aus einem Titan-Ring und einer pyrolytischen Carbon-Kippscheibe, wird aber von zwei zentralen in die Öffnungsfläche vorragenden Stützen gehalten. In Abbildung 7B sieht man den schematischen Aufbau der zwei beschriebenen Kippscheibenprothesenmodelle. Die Vorteile der Kippscheibenprothesen gegenüber den Kugelprothesen sind ein niedrigeres Profil, ein zentraler Blutfluss und niedrigere Thrombogenität. Die Nachteile sind Stasis und Flussturbulenzen an der Klappe

(Abbildung 7A). Außerdem muss bei der Implantation, um eine Obstruktion zu verhindern, ein besonderes Augenmerk auf die Ausrichtung der Kippscheibe gelegt werden (6, 11, 38).

3.2.2.3 Doppelflügelprothesen

Die erste Doppelflügelklappe auf dem Markt war die St. Jude Medical. Der Klappenring und die Flügel sind aus pyrolytischem Carbon gefertigt, der Nahtring aus DoppelveLOUR Dacron. Diese halbrunden Flügel öffnen sich bis zu einem Winkel von 85° , während sie seitlich zwei größere Öffnungen bilden und zwischen ihnen einen schmalen rechtwinkligen Spalt lassen. Der Fluss über diese Prothese ist symmetrisch und zeigt ein exzellentes hämodynamisches Profil. Außerdem zeigt die St. Jude Medical eine bessere effektive Öffnungsfläche, geringere tansvalvuläre Druckgradienten, weniger Aorteninsuffizienzen und viel geringere Raten thrombembolischer Ereignisse als Kugel- und Kippscheibenprothesen. Auch aus diesen Gründen wurde diese Klappe bisher über 1.000.000-mal implantiert. Die etwas später eingeführte CarboMedics-Klappe war die erste Klappe neuerer Generation, die nach Implantation frei drehbar ist. Sie ist die bekannteste Alternative zur St. Jude Medical und hat ähnliche Eigenschaften in der Bauart, sowie im hämodynamischen Profil. Im Vergleich zu Kugel- und Kippscheibenprothesen lassen sich die Doppelflügelprothesen auch leichter implantieren und bieten damit auch hier einen Vorteil. Die Flusseigenschaften und der schematische Aufbau sind in Abbildung 7 verdeutlicht (6, 11, 38).

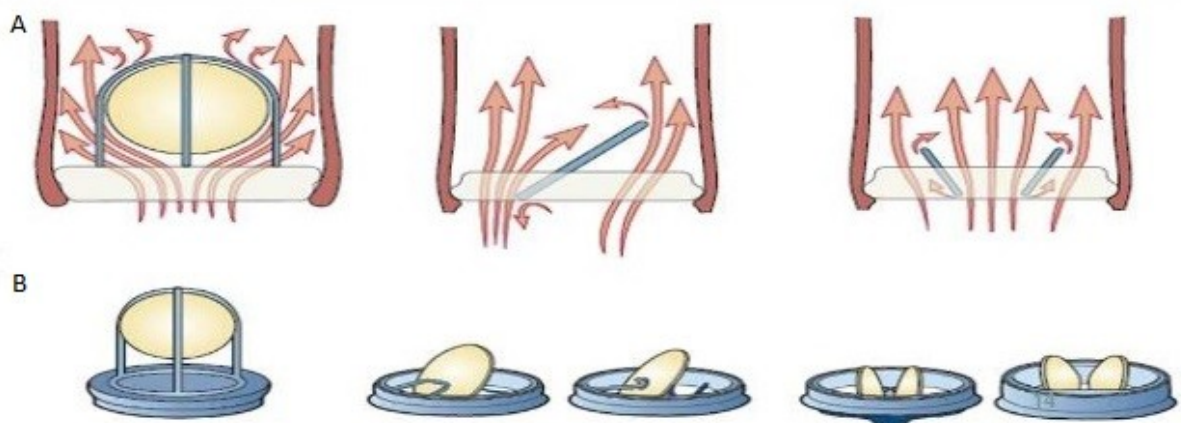


Abbildung 7: A Schema der Hämodynamik; B Schematischer Aufbau der mechanischen Klappen (links: Kugelklappe, mitte: Kippscheibenprothese, rechts: Doppelflügelklappe) (6)

3.2.3 Biologische Prothesen

Biologische Klappenprothesen werden derzeit entweder aus dem Gewebe von Schweineklappen oder aus bovinem Perikard gefertigt. Manchmal wird auch equines bzw. porcines Perikard verwendet. Prinzipiell gibt es die biologischen Klappen im „gestenteten“ oder im „stentless“ Design.

3.2.3.1 „gestentete“ Bioprothesen

Die „gestenteten“ Bioprothesen bestehen aus einem festen Rahmen als zentrale Komponente und drei Streben aus Titan, Polypropylen oder anderen Polymeren, zwischen welchen drei Perikard-Blätter aufgehängt sind. Ein mit Textil überzogener Nahtring bildet die Basis der Klappe und wird bei der Operation in den nativen Aortenannulus genäht. Diese Klappen können wie folgt weiter unterteilt werden nach:

- 1) Art und Anordnung der Perikard-Blätter in Bezug auf den Rahmen
- 2) Erscheinen bei Durchleuchtung mit Röntgen
- 3) Funktion nach der Implantation: supra- oder intraannular

Ad 1): Es können porcine (z.B. Epic) bzw. bovine (z.B. Perimount) Perikardblätter sowohl innerhalb des Rahmens angenäht als auch bovine außerhalb (Mitroflow) des Rahmens angenäht sein. Die Art und die Anordnung legt den „wahren inneren Durchmesser“ der Klappe fest (Abbildung 8A und 8B).

Ad 2): Die Klappe hat entweder einen röntgendichten Nahtring (Abbildung 9 A) und Rahmen (Abbildung 9 B) oder keine der Komponenten ist im Röntgen sichtbar (Abbildung 9 C).

Ad 3): Die Klappe kann entweder supra-annular oder intra-annular implantiert werden (Abbildung 10) (6, 11, 36, 39, 40).

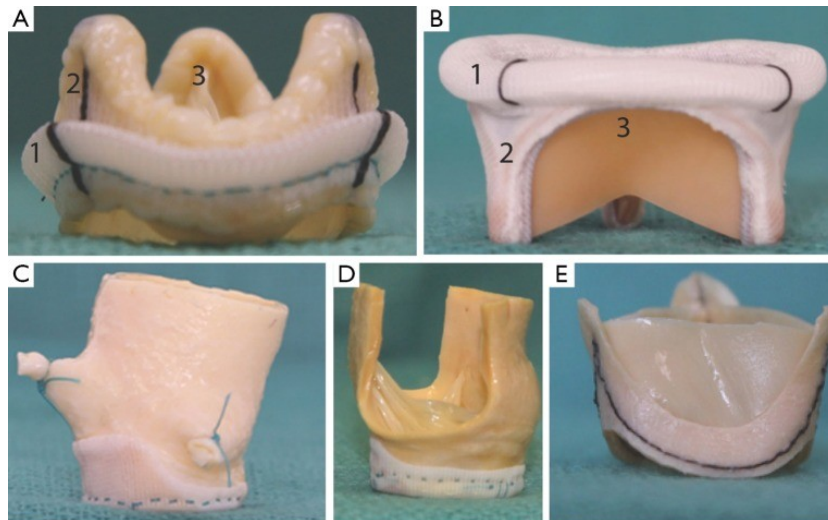


Abbildung 8: Anatomie der bioprothetischen Herzklappen. (A) „gestentete“ Prothese, Epic Supra (St. Jude Medical, St. Paul MN, USA); (B) „gestentete“ Mitralklappenprothese, Perimount (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA); (1) Rahmen; (2) Streben; (3) Perikardblätter; (C) „stentless“ Klappe, Toronto SPV (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA); (D) Freestlye Klappe (Medtronic Inc. Minnesota, MN, USA); (E) Freedom Solo Klappe (Sorin, Mailand, Italien) (39)

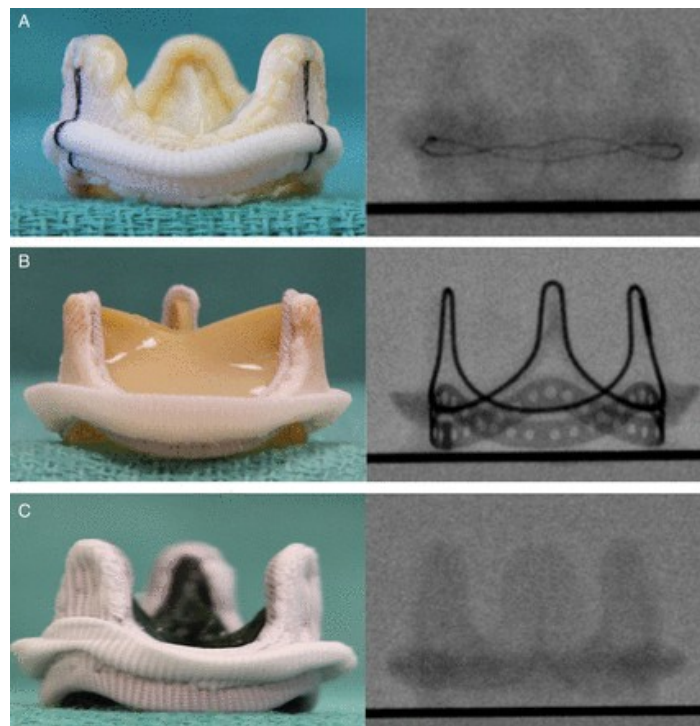


Abbildung 9: Eigenschaften von „gestenteten“ Klappen im Röntgen. (A) Epic Supra Klappe (St. Jude Medical) mit einem röntgendichten Nahtring. (B) Perimount Klappe (Edwards Lifesciences) mit einem röntgendichten Rahmen. (C) Intact Klappe (Medtronic, Inc.) ohne röntgendichte Bestandteile (40)

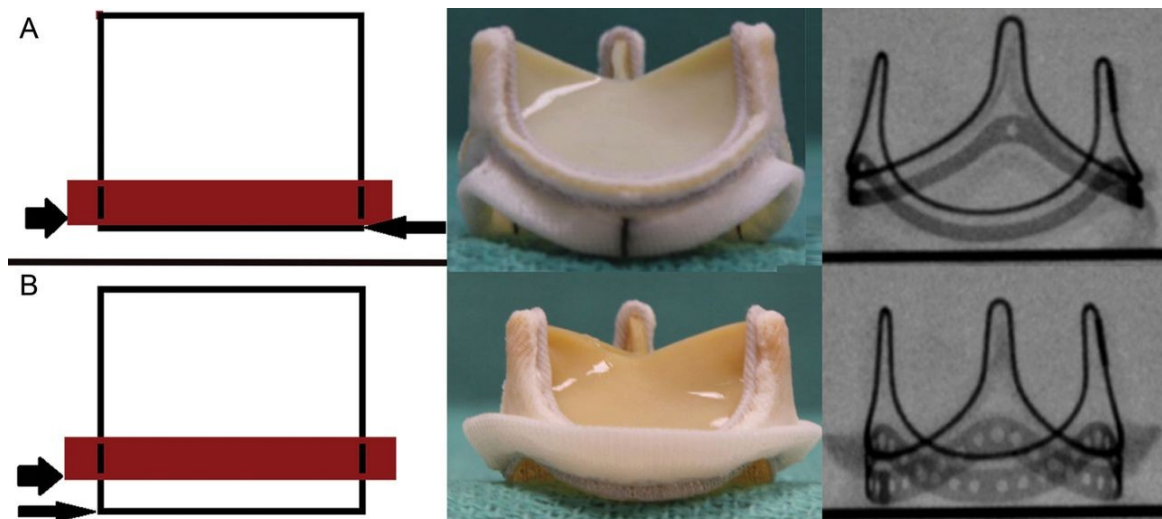


Abbildung 10: Supra- und Intraannulares Klappendesign. Der dünne Pfeil zeigt auf die Position des Rahmens und der dicke Pfeil gibt die Position des Nahrungs an. (A) Im supra-annular Design ist der Nahrungsring der niedrigste Punkt, wie bei der Magna Klappe (Edwards Lifesciences). (B) Im intra-annular Design liegt der Nahrungsring höher als die Klappe, wie in der Perimount Klappe (Edwards Lifesciences) (40)

Eine kontroverse Debatte gibt es immer noch in Bezug auf die Hämodynamik der „gestenteten“ Bioprothesen. Die Auswahl der passenden Prothese berücksichtigt eine möglichst große Öffnungsfläche (und damit den günstigeren Druckgradienten), sowie den äußeren Klappendurchmesser zur Passung in die Aortenwurzel. Die Hersteller verwenden aber zum Labeln der Klappengröße die beiden Parameter nicht einheitlich oder gar nicht. Die Unterschiede in Größe und in den Strategien zur Größenbestimmung der unterschiedlichen Klappenhersteller, sowie der Mangel an Information über die geometrische Öffnungsfläche der Klappe führen tatsächlich so weit, dass ein Vergleich der Klappen in Bezug auf Hämodynamik und Größe fast unmöglich ist. Es ist bekannt, dass Klappen von unterschiedlichen Herstellern mit dem gleichen Größenlabel völlig verschiedene äußere Durchmesser besitzen können, und somit der Vergleich unter biologischen Klappen einem Vergleich zwischen „Äpfeln und Birnen“ ähnelt. Grund dafür sind unter anderem die verschiedenen Anordnungen der Perikard-Blätter. Auch die Form des Rahmens und die Größe des Nahrungsringes ändern die Eigenschaften der Klappe und deren Abmessungen. Dies führt im schlimmsten Fall sogar dazu, dass sich Fehler oder Ungenauigkeiten bei der Größenbestimmung während Operationen massiv auf die spätere Hämodynamik und somit auf das Outcome von PatientInnen auswirken können. Prinzipiell besitzen „gestentete“ Bioprothesen geringere Öffnungsflächen als mechanische Klappen und damit ungünstigere hämodynamische Eigenschaften. Daher ist es unumgänglich, dass der behandelnde Arzt sich dieser Umstände bewusst ist und ein fundiertes Wissen über die

verschiedenen Klappen besitzt, um somit die richtige Wahl für ihre PatientInnen zu treffen (41).

3.2.3.2 „stentless“ Bioprothesen

Um dem Wunsch gerecht zu werden, die hämodynamischen Eigenschaften durch eine Vergrößerung der Klappenöffnungsfläche zu verbessern, wurden die Streben weggelassen, um „stentless“ Klappen zu bilden. Diese verwenden anstelle des Metallgerüsts synthetisches Textil oder eine porcine Aortenwurzel. Heute sind zwei „stentless“-Modelle in Gebrauch: die Toronto Stentless Porcine Valve (SPV) von St. Jude Medical und die Medtronic Freestyle (Abbildung 8C und 8D) (6). „Stentless“ Bioprothesen können auf drei verschiedene Arten implantiert werden. Beim kompletten Aortenwurzelerersatz (Abbildung 11 D) wird ein Teil der Aorta der PatientInnen exzidiert und an deren Stelle derselbe Teil einer porcinen Aorta durch eine proximale und distale Naht gesetzt. Die Reimplantation der Koronararterien ist zusätzlich notwendig. Bei einer anderen Technik, der Inklusionstechnik, wird eine porcine Aortenwurzel in die native Aortenwurzel implantiert, welche dann als zusätzliche Stütze Verwendung findet (6). Die Abgänge der porcinen Koronararterien werden entfernt, um Platz für die nativen Koronarien zu lassen. Diese Methode verlangt sowohl eine distale und proximale Naht, als auch eine Naht entlang der Koronarostien. Die Medtronic Freestyle Klappe wird beispielsweise häufig auf eine dieser beiden Arten verpflanzt. Für die subkoronare Implantation (Abbildung 11 B und 11 C) wird die Klappe unterhalb der Koronarostien in die Aorta gesetzt und kann damit eine Obstruktion des Blutflusses verursachen. Andererseits ist letztgenannte Methode um ein vielfaches einfacher als die anderen beiden, da nur eine oder maximal zwei Nähte benötigt werden (11, 37, 42).

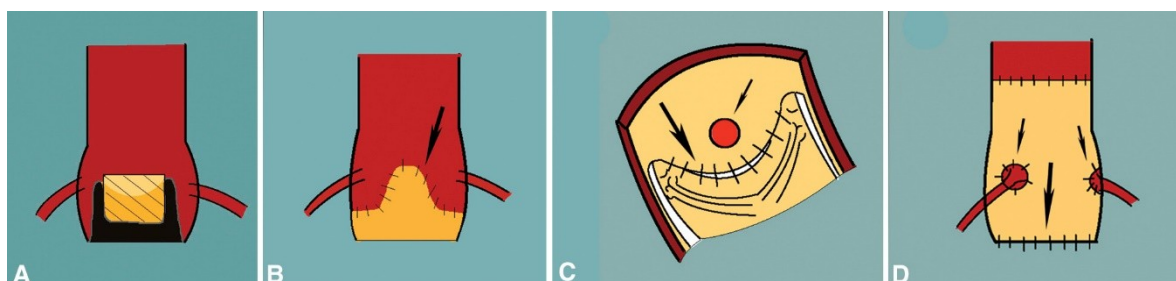


Abbildung 11: Beziehung der Koronarostion zur Prothese. (A) „gestentete“ Prothese; (B) „stentless“ Prothese bei subkoronarer Implantation (Pfeil zeigt auf Nahlinie); (C) Veranschaulichung der Nähe der Koronarostien (kleiner Pfeil) zur Nahtlinie (großer Pfeil) bei subkoronarer Implantation; (D) „stentless“ Prothese beim kompletten Aortenwurzelerersatz mit der Nahtlinie (großer Pfeil) auf Höhe des Annulus und der etwas höher re-implantierten Koronarien (kleiner Pfeil) (42).

3.2.4 Vor- und Nachteile der konventionellen Klappenprothesen

In diesem Kapitel werden die Vor- und Nachteile innerhalb der beiden Prothesenkategorien betrachtet und im Anschluss untereinander verglichen.

3.2.4.1 Mechanische Prothesen

Bei den mechanischen Prothesen ist die Doppelflügelklappe aufgrund der besten hämodynamischen Eigenschaften das Modell der Wahl. Die Hämodynamik einer Klappenprothese wird durch die Flusseigenschaften entlang der Klappe, dem Druckgradienten und der Regurgitation bestimmt. Durch die nahezu vertikale Lage der Flügel in geöffneter Stellung, ergeben sich für Doppelflügelklappen daher weniger turbulente Flusseigenschaften mit einem flacheren Flussprofil gegenüber den Kippscheibenprothesen. Darüber hinaus ergibt sich für die Doppelflügelklappen eine höhere effektive Öffnungsfläche als bei Einscheibenprothesen. Auch hinsichtlich des Druckgradienten sind die Doppelflügelprothesen den Einscheibenprothesen überlegen. Lediglich bei der Regurgitation scheinen die Einscheibenklappen besser zu sein. Für die Wahl des genauen Typus der insgesamt bevorzugten Doppelflügelprothese sind oft eher subjektive Kriterien Ausschlag gebend, da sich die Prothesen weder in Herstellung, in ihrer hämodynamischen Eigenschaft noch im Funktionsprinzip wesentlich unterscheiden (6, 11, 38).

3.2.4.2 Biologische Prothesen

Die Einführung der „stentless“ Bioprothesen in die klinische Praxis hat nicht wie erwartet dazu geführt, dass die „gestenteten“ Prothesen verdrängt wurden. Obwohl zuerst angenommen wurde, dass sich die „stentless“ Prothesen bei einigen klinischen Parametern als besser erweisen würden, konnte in klinischen Follow-Up-Studien kein Vorteil gegenüber den „gestenteten“ Prothesen gezeigt werden. Es besteht ein Konsens, dass die „stentless“ Prothesen durch ihre größere effektive Öffnungsfläche einen besseren koronaren Fluss gewährleisten und auch niedrigere trans-valvuläre Druckgradienten gegenüber den „gestenteten“ Prothesen haben (Abbildung 11 A). Damit besitzen sie ein besseres hämodynamisches Profil. Jedoch ist die Mortalität sowie die Verschleißanfälligkeit bei beiden Klappen gleich. In randomisierten Studien konnte das verifiziert werden. Insbesondere beim vollständigen Aortenwurzelersatz zeigen sich bei „stentless“ Prothesen bessere Flusseigenschaften als bei allen anderen genannten biologischen Prothesen. Die biomechanischen Eigenschaften der „stentless“ Klappen sind

wegen ihrer Dehnbarkeit denen von „gestenteten“-Klappen ebenso überlegen. In Anbetracht der klinischen Parameter haben beide biologischen Prothesentypen eine ähnliche Leistungsfähigkeit. In vielen Fällen bevorzugt man aufgrund der unkomplizierteren Implantation aber die „gestenteten“ Prothesen. Da die „stentless“-Modelle trotz allem aber bessere hämodynamische und biomechanische Eigenschaften besitzen, sind sie besonders für erfahrene ChirurgInnen eine gute Option (6, 37).

3.2.4.3 Mechanisch vs. Biologisch

Der Trend geht aktuell stark in Richtung Bioprothesen und weg von den mechanischen Prothesen. Zwischen 1999 und 2002 ging in den USA der Anteil eingebauter mechanischer Prothesen von 41% auf 33% zurück, während der Anteil implantierter Bioprothesen von 50% auf 65% gestiegen ist (6). Bei einem angestrebten Aortenklappenersatz sollte die Wahl der Klappe immer für jeden/jede PatientIn individuell durchgeführt werden. Dabei spielen das Alter, anatomische Überlegungen, Lebensstil, Lebenserwartung, das relative Risiko einer Antikoagulation und die Risikofaktoren einer Blutung eine Rolle (11, 36).

Für mechanische Klappen gilt in erster Linie, dass sie eine nahezu unbegrenzte Funktionsdauer aufweisen. Es wurden zwar Fälle von Materialermüdung beschrieben, derartige Vorkommnisse sind heutzutage unter den aktuell eingesetzten Modellen aber extrem selten. Insbesondere durch Verarbeitung hochwertiger Materialien, wie pyrolytisches Carbon und Titan wird das Auftreten von Abnutzungserscheinungen nahezu ausgeschlossen. Die Funktionsdauer von biologischen Klappenprothesen ist demgegenüber infolge von Degeneration und Verkalkung eingeschränkt. Nach bioprothetischem Aortenklappenersatz beträgt die Wahrscheinlichkeit einer strukturellen Klappendysfunktion nach 15 Jahren ca. 7-10% und die Reoperationsrate 38%. Nach 10 Jahren müssen sich bereits 20% der PatientInnen einer erneuten Klappenoperation unterziehen (38). Als strukturelle Degeneration einer Klappe versteht man jede Art der Funktionsänderung einer implantierten Klappe als Resultat einer intrinsischen Abnormalität an der Klappe, die eine Stenose oder Regurgitation verursacht. Der strukturelle Verschleiß ist derzeit eine unvermeidbare Komplikation aller biologischen Klappenprothesen, wenn der/die PatientIn lange genug lebt. Zwischen der ersten und zweiten Generation der bioprothetischen Klappen gibt es sicherlich eine Verbesserung im Hinblick auf die Funktionsdauer. So bleiben die neueren Klappen in 90% der Fälle bis zu 12 Jahre ohne nennenswerte Verschleißerscheinungen. Die Verschleißrate steigt jedoch jenseits der 15 Jahre post-operativ massiv an (6). Im Bereich der Hämodynamik zeigen die

derzeit verwendeten mechanischen und biologischen Klappenprothesen ein exzellentes Profil und unterscheiden sich darin nur geringfügig voneinander. Daher lässt sich anhand dieser Kriterien keine Präferenz für einen der beiden Typen ableiten (38).

Nach einem Herzklappenersatz unterliegen PatientInnen einem erhöhten Risiko, eine thrombembolische Komplikation im Sinne einer systemischen Embolie oder einer Klappenthrombose zu erleiden. Mit einer mechanischen Klappe ist das Risiko eines solchen Events höher als mit einer bioprothetischen Klappe, da bei der mechanischen unphysiologischere Blutflüsse vorherrschen. Es kommen Bereiche mit sowohl hohen als auch niedrigen Flussgeschwindigkeiten vor. Die dadurch erzeugten Scherkräfte erhöhen die thrombozytische Aktivität, was für dieses Patientenkollektiv eine lebenslange Antikoagulation notwendig macht, um thrombembolische Ereignisse auszuschließen. Demnach ist der größte Nachteil eines mechanischen Aortenklappenersatzes die Notwendigkeit der lebenslangen Antikoagulation und den damit verbundenen Komplikationen. Tatsächlich lassen sich 75% aller Komplikationen bei mechanischen Aortenklappen auf Klappenthrombosen, thrombembolische Ereignisse und Blutungen zurück führen (38, 43–45).

Die richtige Antikoagulation unter Verwendung des „International Normalized Ratio“ (INR) als Kontrollparameter, PatientInnen-Schulungen und INR-Selbstbestimmung haben aber zu einer erheblichen Senkung der postoperativen Morbidität und Mortalität geführt (38). Die Antikoagulationstherapie richtet sich in erster Linie nach dem Prothesentyp und nach den Risikofaktoren eines/einer PatientIn für hämorrhagische oder thrombembolische Komplikationen. Das verbleibende Risiko eines thrombembolischen Events ist bei PatientInnen mit mechanischer Prothese 1-2% und 0,7% bei biologischer Prothese (36). Das Auftreten von Blutungen und thrombembolischen Ereignissen ist somit stark mit der antikoagulativen Therapie verbunden und das Risiko dafür lässt sich durch eine optimale Einstellung deutlich senken (36). Betreffend der notwendigen Antikoagulation nach AVR mit mechanischen Prothesen, sollte auch die große Zahl an PatientInnen berücksichtigt werden, die nach AVR mit biologischer Klappe ebenso eine orale Antikoagulation benötigen. In diesen Fällen liegt der Grund häufig im Auftreten von Vorhofflimmerarrhythmie. Zusammenfassend sollte die Wahl der Prothese unter Berücksichtigung der multiplen Faktoren erfolgen, die die PatientInnen individuell betreffen. Zu diesen Faktoren zählen das Alter bei der Implantation, die Compliance zur lebenslangen Antikoagulation, Risikofaktoren für Blutungen, Lebenserwartung, Lebensstil und die individuelle Präferenz (36).

Das Risiko, eine infektiöse Endokarditis (IE) zu entwickeln, ist für PatientInnen mit einer Klappenprothese circa 50-fach höher gegenüber der Normalbevölkerung. Die IE führt trotz konsequenter Antibiotika-Therapie und chirurgischer Therapie zu hohen Mortalitätsraten. Es können sowohl mechanische, als auch biologische Klappen davon betroffen sein. Die IE-Rate ist nach einem Jahr post-operativ in beiden Gruppen gleich. Über längere Zeit gesehen scheint die Inzidenz der IE bei biologischen Klappen etwas erhöht zu sein. Dieser Umstand wird damit erklärt, dass degenerierte Klappen an sich einen Risikofaktor für die Entwicklung einer IE darstellen und biologische Klappen viel schneller degenerieren als mechanische. Die Therapie bei IE ist ein erneuter Klappenersatz (36).

Die Wahl zwischen mechanischen und biologischen Prothesen wird hauptsächlich dadurch bestimmt, dass mechanische Prothesen eine dauerhafte orale Antikoagulation notwendig machen. Die Erfindung einer Prothese ohne obligate Antikoagulation würde die Prothesenwahl deutlich verändern. Die ewige Suche nach der idealen Prothese geht somit aber weiter (36).

3.3 „Sutureless“- und „Rapid-Deployment“ Aortenklappenersatz

3.3.1 Entwicklung der „Sutureless-Prothesen“

Der Aortenklappenersatz mit mechanischen oder biologischen Klappenprothesen ist die Standardtherapie bei schwerer symptomatischer Aortenstenose. Mit der steigenden Zahl an Komorbiditäten der immer älter werdenden PatientInnen geht die Tendenz zu biologischen Klappen, um eine lebenslange Antikoagulation zu vermeiden. Viele klinische Studien zeigen bei den biologischen Prothesen exzellente Ergebnisse in der Hämodynamik und verbesserte Haltbarkeiten über eine Zeit von bis zu 20 Jahren. Trotz allem ist die Implantation dieser „gestenteten“ Klappen oftmals eine Herausforderung, insbesondere wenn der Aortenannulus sehr klein und stark kalzifiziert ist. Hinzu kommt die unvorteilhafte Hämodynamik durch das Stent-Gerüst. Zur Verbesserung einiger Parameter wurden daraufhin die „stentless“ Klappen eingeführt. Beide Klappentypen wurden im Kapitel zuvor schon genauer charakterisiert. Die Implantation von „stentless“ Klappen ist jedoch um ein Vielfaches komplizierter und aufwendiger, als die von „gestenteten“ Prothesen. Die kompliziertere Prozedur führt dann unwiderruflich zu verlängerten Aortenklammzeiten und Herzlungenmaschinenzeiten und zu insgesamt längeren OP-Zeiten (46, 47). Die immer älter und somit häufig kränker werdende Population mit stark verkalkten Klappen und Gefäßen, sowie zusätzlich oftmals mit Diabetes, hat die

Entwicklung von weniger invasiven Methoden in der Chirurgie vorangetrieben. Das primäre Ziel ist die Senkung des operativen Risikos durch geringere Invasivität. Die zuvor schon beschriebenen minimal-invasiven Methoden des MIAVR (MS und RAT) sind zwar sicher durchführbar und haben gegenüber der Mediansternotomie (FS) in manchen Bereichen sogar bessere Outcomes (Intensivaufenthalt, Schmerzen, Kosmetik, etc), sind aber durch das kleinere OP-Feld technisch viel aufwendiger durchzuführen und mit längeren Klemm- und OP-Zeiten verbunden. Da längere CPB- und Klemmzeiten der Aorta spezielle Risikofaktoren für Morbidität und Mortalität in der Herzchirurgie darstellen, muss man deshalb bei minimal-invasiven Prozeduren mit tendentiell schlechteren post-operativen Outcomes rechnen. Durch die längeren Eingriffszeiten bei minimal-invasiven Prozeduren relativieren sich die Vorteile gegenüber dem konventionellen Ansatz erheblich. Eine Verkürzung der Eingriffszeiten wäre daher für den Erfolg des MIAVR von größter Wichtigkeit. Daraufhin führten einige technische Fortschritte zur Entwicklung eines neuen Klappentyps, der die gute Hämodynamik der „stentless“ Prothesen behielt, ohne aber Schwierigkeiten bei der Implantation zu verursachen. Diese neue Generation von Klappenprothesen sind die „sutureless“ oder „rapid deployment“ Klappen (SUAVR= Sutureless AVR oder RDAVR= Rapid Deployment AVR). Sie lassen sich im Aortenannulus mit zum Teil weniger als drei Nähten fixieren und sind wie gängige biologische Klappenprothesen aus Perikard gefertigt. Diese Nahtlosklappen sind daher eine vielversprechende Option zur Vereinfachung des minimal-invasiven Klappenersatzes mit gleichzeitiger Reduzierung des Operationsrisikos, das aus den verlängerten AKZ und CPB-Zeiten resultiert (19, 33, 48, 49).

Bis vor kurzem gab es drei verschiedene Modelle dieser Klappen. Neben der „3F Enable“ (Medtronic, Minneapolis, USA), die aufgrund zu geringer Marktanteile vom Markt genommen wurde, sind noch die „Perceval“ (Sorin, Saluggia, Italien) und die „Intuity Elite“ (Edwards Lifesciences, Irvine, USA) erhältlich (Abbildung 12). Die 3F Enable und die Perceval haben einen Metallrahmen aus Nitinol. Der Memory-Effekt des Nitinol ermöglicht die Positionierung und Fixierung der Klappe ohne eine einzige Naht im Fall der Perceval und einer Naht bei der 3F Enable. Bei diesen beiden Klappen spricht man von „sutureless“- oder Nahtlosklappen, weil sie maximal eine Naht benötigen. Die Intuity verwendet dagegen einen anderen Mechanismus. Er basiert auf einem Edelstahlgerüst, welches durch ein Ballonkathetersystem expandiert werden kann. Bei der Intuity sind dabei drei Fixationsnähte notwendig, daher spricht man bei diesem Klappentyp von einer „rapid-deployment“-Klappe. Beide Klappentypen vereinfachen und beschleunigen die

Implantation und sind durch die verkürzten AKZ- und HLM-Zeiten als vorteilhaft gegenüber den normalen biologischen Klappenprothesen zu bezeichnen (sowohl bei MIAVR als auch bei CAVR) (48, 50).

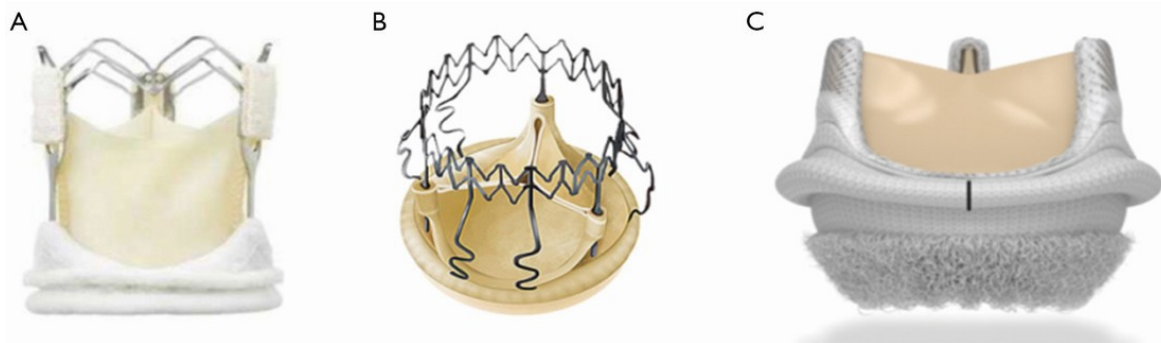


Abbildung 12: Die drei verschiedenen „Sutureless“-Prothesen. (A) 3F Enable (Medtronic, Minneapolis, USA); (B) Perceval S (Sorin, Saluggia, Italien); (C) Intuity Elite (Edwards Lifesciences, Irvine, USA) (48)

3.3.2 Methode des „sutureless“ Aortenklappenersatzes

Der Klappenersatz mit „sutureless“- oder „rapid-deployment“-Klappen erfordert ebenso wie konventionell mit mechanischen oder biologischen Prothesen chirurgische Einschnitte, die entweder anhand einer FS oder bei minimal-invasiven Eingriffen anhand MS bzw. RAT durchgeführt werden können. Genauso wie beim traditionellen Klappenersatz verlangt der Einsatz von „sutureless“-Prothesen die Verwendung einer HLM und die Okklusion der Aorta. Was die Operationstechnik angeht, wird die kranke Klappe bei beiden Ansätzen herausgeschnitten, was vor allem bei den „sutureless“-Prothesen eine genaue Positionierung erlaubt und das Risiko für paravalvuläre Lecks minimiert. Der bedeutende Unterschied zwischen den „sutureless“- bzw. „rapid-deployment“-Klappen und den herkömmlichen Bioprothesen ist, wie zuvor schon angeschnitten, dass erstere mit maximal drei Nähten zur Größenbestimmung, Positionierung und zum Einsetzen auskommen. Das schlägt sich in kürzeren Operationszeiten nieder, insbesondere wenn minimal-invasive Methoden zum Erreichen der Aortenklappe angewendet werden (48).

3.3.3 Prothesentypen

3.3.3.1 Perceval- Prothese

Die Perceval-Prothese besteht aus einer biologischen Komponente aus bovinem Perikard, das zur Minimierung des Kalzifikationsrisikos behandelt wurde und einem selbst-

expandierenden Metallgerüst aus Nitinol (äquiatomare Legierung aus Nickel und Titan). Das Gerüst besteht aus zwei Ringen auf der proximalen („outflow“ Ring) und distalen („inflow“ Ring) Seite und neun Verbindungsstreben. Diese haben zum einen die Aufgabe, die Klappe in sich zu stützen, und zum anderen, fest in ihrer Position in der Aortenwurzel zu halten. Dadurch ergibt sich die besondere Eigenschaft der Klappe ohne chirurgische Nähte auszukommen. Das Design des Gerüsts imitiert die Anatomie der Aorta und aufgrund der großen Elastizität kann es auch den Bewegungen der Aorta folgen. Dabei wird zusätzlich die mechanische Beanspruchung der Klappentaschen verringert. Zur Positionierung wird die Prothese auf einen kleineren Durchmesser komprimiert, ohne dass dabei die Taschen der Klappe beschädigt werden. Die Perceval wird im komprimierten Zustand bis zur korrekten Position unter direkter Sicht des/der ChirurgIn abgesenkt und dehnt sich dann selbst bis zum ursprünglichen Durchmesser aus. Einmal platziert und entfaltet, ist sie im Aortenannulus und der Aorta fixiert, ohne sich weiter auszudehnen oder zu bewegen (47, 50, 51).

Chirurgisch wird bei der Implantation die Aorta mittels transverser Aortotomie am distalen Abschnitt des sinotubulären Übergangs, ungefähr 3-3,5 cm über dem Annulus eröffnet, um einen Teil der Aorta ascendens oberhalb der Klappenprothese darzustellen. Die native Aortenklappe wird herausgeschnitten und der Kalk an der Implantationsstelle entfernt. In Anbetracht der Protheseneigenschaften ist eine komplette Entfernung des Kalks im Aortenannulus eigentlich nicht notwendig, dennoch ist ein regelmäßiges Profil des Annulus für eine optimale Anpassung der Prothese, sowie zur Minimierung des Risikos eines paravalvulären Lecks von Vorteil. Zur Bestimmung der Klappengröße wird nach Entfernung des Kalks der Durchmesser des Annulus mit Hilfe von vorgegebenen Sizers bestimmt. Die Prothese gibt es in drei verschiedenen Größen (klein, mittel, groß). Bei einem Annulus-Durchmesser von 19-21 mm wird „klein“, bei 21-23 mm „mittel“ und bei >23mm „groß“ gewählt. Durch den Annulus werden am Fußpunkt eines jeden Sinus drei Führungsnähte gelegt. Das Implantationssystem wird anhand der Führungsnähte in die richtige Position gebracht und die Klappe eingesetzt. Nach dem Einsetzen der Klappe werden die Nähte und das Implantationssystem entfernt, ein Ballon in die Klappe eingesetzt und für 30 Sekunden auf 3 atm aufgeblasen. Anschließend wird die Aorta mit herkömmlicher Technik verschlossen (Abbildung 13). In einer prä-operativen Echokardiographie-Untersuchung werden die anatomischen Verhältnisse an der Klappe untersucht und PatientInnen für die Implantation einer Perceval-Prothese für tauglich

erklärt, falls das Verhältnis vom Durchmesser des sinotubulären Übergangs zu Annulus Durchmesser kleiner oder gleich 1/3 ist (47, 52).

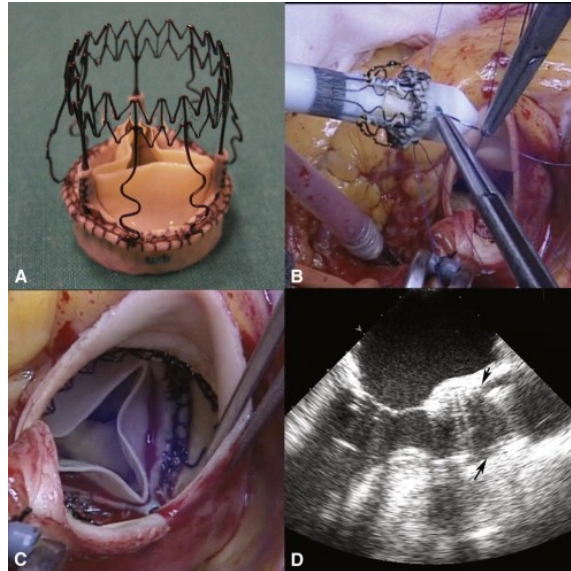


Abbildung 13: (A) Perceval „Sutureless“-Prothese, sichtbar sind die Perikardblätter und das Nitinol-Gerüst. (B) Die Prothese zusammengefaltet auf dem Implantationssystem; Führungsnähte zur genauen Positionierung der Klappe. (C) Die Klappe eingesetzt in korrekter Position. (D) ein intraoperatives TEE zeigt die Perceval (Pfeile) korrekt positioniert im Aortenannulus und der Aortenwurzel (52)

3.3.3.2 Die 3F ENABLE-Prothese

Die 3F Enable-„sutureless“-Prothese besteht einerseits aus einer ATS 3F Enable „stentless“ Prothese, die mit dem Ziel der möglichst exakten Imitation der nativen Aortenklappe entwickelt wurde und andererseits aus einem im Einflussbereich mit Polyester überdeckten Nitinol-Gerüst, in das diese „stentless“-Prothese eingenäht ist. Die nach außen gerichteten radialen Kräfte des sich selbst entfaltenden Nitinol-Gerüsts sorgen für die Fixierung der Prothese in der richtigen Position. Die ATS 3F Enable Prothese setzt sich aus drei identischen Stücken aus equinem Perikard zusammen, die zur Erhaltung der Gewebstabilität und Flexibilität, sowie zur Minimierung der Immunogenität und Thrombogenität mit Glutaraldehyd vorbehandelt wurden. Die besonderen Eigenschaften des Nitinol und die Flexibilität der vorbehandelten Perikardblätter ermöglichen es, dass die Prothese innerhalb von Minuten intra-operativ gefaltet und korrekt positioniert werden kann. Beim Einsetzen kehrt die Prothese zu ihrer ursprünglichen Form und Größe zurück und die nach außen gerichteten radialen Kräfte, die dem „Memory-Metall“ Nitinol inhärent sind, halten die Klappe fest an ihrer Zielposition. Aufgrund von Fällen, bei denen die

Klappe verrutscht ist, werden jetzt bei der Implantation zur Unterstützung der Platzierung und Fixation im Aortenannulus zwei permanente Nähte empfohlen. Der Polyester-Überzug im Einflussbereich der Prothese begünstigt das Einwachsen von Gewebe und trägt damit zur Langzeitstabilisation der Prothese bei (50, 51, 53, 54).

Der chirurgische Zugang erfolgt hier ebenso mittels transverser Aortotomie ungefähr 2cm überhalb des sinotubulären Übergangs. Anschließend wird die Aortenklappe inspiziert, da eine bikuspidale Klappe als Ausschlusskriterium für diese Operation gilt. Gleichzeitig werden Fehlbildungen der Koronarostien und Missverhältnisse zwischen Annulus und sinotubulären Übergang registriert. Nachdem die native Aortenklappe unter direkter Sicht herausgeschnitten und der Aortenannulus gesäubert wurde, misst man mit speziell gefertigten Sizers den Durchmesser des Annulus. Die ermittelte Größe entspricht der wahren Größe des Annulus, während der äußere Durchmesser der Prothese etwas größer ist, um eine spätere Fixierung zu garantieren. Da der Halt der Klappe durch radiale Kräfte des Nitinol-Gerüsts nach außen gesichert wird, muss hier auf eine exakte Größenbestimmung geachtet werden. Wenn das Implantat zu klein gewählt wird, kann es zu paravalvulären Lecks und Verrutschen kommen. Anders herum kann eine zu groß gewählte Klappe möglicherweise gar nicht eingesetzt werden. Die Prothese muss vor dem Einsetzen drei Mal für zwei Minuten in NaCl-Lösung gespült werden, währenddessen eine Führungsnaht in den Annulus gelegt wird. Nach dem Spülen wird die Klappe in kalter physiologischer Kochsalz-Lösung biegsam gemacht, vorsichtig unter Wasser gefaltet und auf ein Implantationssystem gebracht. Die Führungsnaht wird jetzt im oberen Bereich des Polyester-Überzugs angebracht, korrespondierend mit der späteren Position im Annulus. Anschließend wird die Prothese unter Vermeidung einer Drehung abgesenkt und eingesetzt. Bevor das Einsetzen durch Spülung mit warmer Kochsalz-Lösung, bei der sich das Nitinol-Gerüst wieder ausdehnt, abgeschlossen werden kann, muss die Klappe exakt positioniert werden. Bei einer Fehlpositionierung kann der Vorgang durch erneutes Spülen mit kalter Kochsalz-Lösung rückgängig gemacht werden, bis die Klappe korrekt sitzt. Die Führungsnaht wird jetzt entfernt und nach Zunähen der Aorta, die korrekte Positionierung intra-operativ mit transösophagealer Echokardiographie evaluiert (53).

3.3.3.3 Die Intuity EDWARDS Prothese

Das INTUITY Klappensystem ist eine Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna Ease Bioprothese aus Perikard und einem aus rostfreien Stahl gefertigten und dann mit Stoff

überzogenen Rahmen, der in den Einflussbereich der Prothese integriert ist. Der Rahmen wird bei der Implantation mit einem Ballon expandiert. Die Klappe selbst gehört zur Familie der „gestenteten“ Bioprothesen und besteht aus drei bovinen, mit Glutaraldehyd vorbehandelten Perikardblättern, die auf ein flexibles Draht-Gestell aus Kobalt und Chrom montiert sind. Außen ist der Rahmen mit gewebten PTFE und im Annulus mit Polyethylenterephthalat bedeckt. Zur Implantation werden drei Führungsnähte am tiefsten Punkt eines jeden Sinus und in die dazu korrespondierenden, schwarz markierten tiefsten Punkte des Nahtrings der Prothese gelegt. Die Klappe wird mit Hilfe der drei Führungsnähte und drei Tourniquets im Aortenannulus positioniert (Abbildung 14A). Der Stent soll genau unterhalb des Annulus platziert werden, was vor dem Einsetzen genau überprüft werden muss. Die Klappe wird mit Hilfe eines Implantationssystems eingesetzt, in welches der Ballon zum expandieren des Rahmens angebracht ist (Abbildung 14B). Wenn sich die Prothese in der richtigen Position befindet, expandiert der Ballon den Rahmen im Bereich des links-ventrikulären Ausflussbereichs und zwischen Annulus und Rahmen besteht ein dichter Abschluss. Der expandierbare Rahmen ist zusammen mit dem Nahtring für die Positionierung und Stabilisierung der Klappe verantwortlich. Wenn der Rahmen gesetzt ist, werden das Implantationssystem und der Klappenhalter als eine Einheit entfernt und die drei Führungsnähte fest geknüpft. Aus diesem Grund spricht man hier auch von einer „rapid-deployment“-Prothese, da im Vergleich zu den „sutureless“-Prothesen einige wenige Nähte gebraucht werden. Die Aortotomie wird im Anschluss standardmäßig verschlossen. Die Klappe zeigt in Studien ein exzellente Hämodynamik und ist in Sachen Haltbarkeit mit der „gestenteten“ Bioprothese von Edwards vergleichbar (50, 51, 55–57).

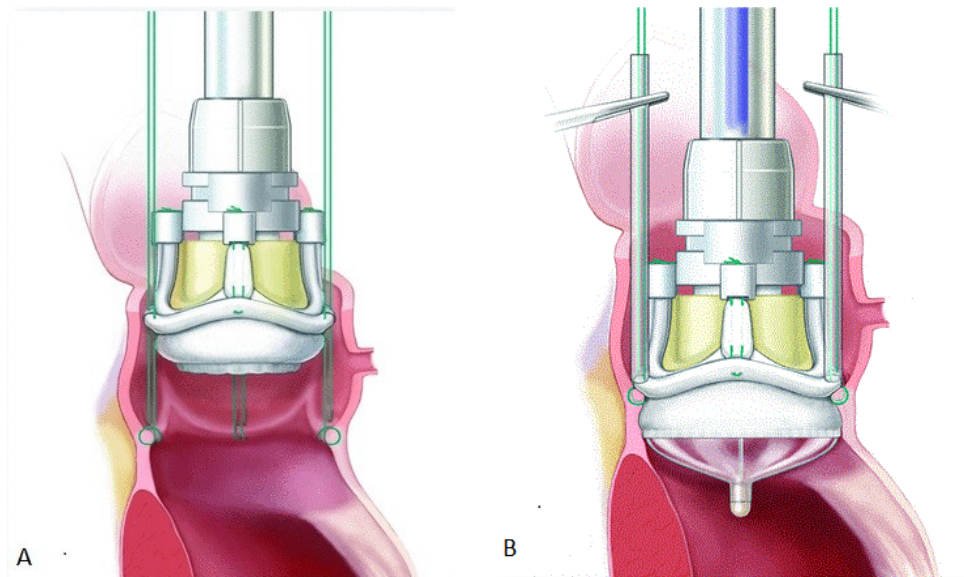


Abbildung 14: (A) Führungsnähte am Grund eines jeden Sinus werden durch den Nahtring der Klappe gelegt und dann mit Tourniquets angeschlungen. Die Klappe wird abgesenkt und mit einer vor- und rückwärts Bewegung platziert, während ein Gegenzug über die Tourniquets stattfindet. (B) Die Tourniquets der Führungsnähte werden fixiert und ein Ballonkatheter wird über den Haltgriff eingebracht. Nach zehn Sekunden Inflation des Ballons mit dem richtigen Druck, ist die Klappe eingesetzt. (56)

3.3.4 Vor- und Nachteile von „sutureless“-Prothesen

Der größte Vorteil des SUAVR liegt in der Reduktion von Aortenklemmzeit und der Zeit an der Herzlungenmaschine, da jede Verlängerung o.g. Zeiten in der Herzchirurgie zu einer Erhöhung des Risikos für post-operative Mortalität und Morbidität führt. Dieser nachteilige Effekt wirkt sich umso mehr bei PatientInnen aus, die durch ein hohes Alter und schwerwiegende Begleiterkrankungen gezeichnet sind. Dadurch, dass bei den „rapid-deployment“- und „sutureless“-Prothesen auf umständliches Annähen der Klappe verzichtet werden kann, sind AKZ und HLM-Zeiten um einiges kürzer. Besonders PatientInnen mit erhöhtem Risiko, die sich einer größeren Operation mit Klappenersatz an mehreren Klappen oder einem kombinierten Eingriff mit koronarem Bypass unterziehen müssen, bei der eine erhöhte Ischämiezeit zu erwarten ist, können von der kürzeren Implantation der Aortenklappe profitieren. Daher eignet sich SUAVR besonders, die OP-Dauer und Klemmzeiten bei komplexen und kombinierten Eingriffen zu reduzieren und damit das Outcome bei PatientInnen mit hohem OP-Risiko zu vermindern. Ein weiterer Aspekt ergibt sich in der technisch anspruchsvollen Aufgabe beim MIAVR, Nähte bei einem eingeschränkten OP-Bereich zu platzieren und zu knüpfen. Die Verwendung von Nahtlos-Klappen vereinfacht daher die MIAVR-Prozedur, indem keine Nähte durch das kleine OP-Feld platziert werden müssen. Es hat sich gezeigt, dass MIAVR zumindest

gleiche Ergebnisse wie CAVR erzielt und darüber hinaus einige weitere Vorteile mit sich bringt (kürzerer ICU- und Krankenhausaufenthalt, bessere Kosmetik, etc.). Deswegen ist es gut möglich, dass durch den Einsatz von „sutureless“-Klappen beim MIAVR und dadurch verkürzte kritische OP-Zeiten besonders bei schwer kranken PatientInnen gute Ergebnisse erzielt werden. Der Einsatz von „sutureless“-Klappen ermöglicht die Vorteile des MIAVR ohne die negativen Effekte der langen OP- und Klemmzeiten zu nutzen. Die Implantation von „sutureless“- oder „rapid-deployment“-Klappen ist auch für ChirurgInnen relativ schnell erlernbar und statistisch mit einer kurzen Lernkurve verbunden. Genauso wie beim CAVR wird beim SUAVR-Ansatz die kalzifizierte Aortenklappe herausgeschnitten und die Prothese unter direkter Sicht am still stehenden Herzen eingesetzt. Diese Vorgehensweise dürfte das Risiko einer fehlerhaften Implantation und das daraus folgende Risiko von paravalvulären Lecks reduzieren. Das Auftreten von paravalvulären Lecks scheint mit der Lernkurve zusammen zu hängen und signifikant mit der Zeit weniger zu werden (48, 56, 58).

Die Leistungsfähigkeit der „sutureless“- und „rapid-deployment“-Prothesen im Bereich der Hämodynamik ist ein weiterer Aspekt ihrer Funktionalität für PatientInnen mit valvulärer Aortenklappenstenose. Reduzierte Durchschnitts- und Spitzengradienten und ein verbesserter transvalvulärer Fluss, sowie größere effektive Öffnungsflächen deuten auf erfolgreiche Interventionen via SUAVR hin. Es fehlt zwar an Daten, die Aussagen über Haltbarkeit und hämodynamische Leistungsfähigkeit auf längere Zeit gesehen, ermöglichen, im perioperativen Setting ergaben sich jedoch durchwegs exzellente Ergebnisse. Folglich profitieren in erster Linie PatientInnen mit hohem Risiko vom SUAVR, eine zum CAVR viel versprechende Alternative mit hervorragenden hämodynamischen Eigenschaften, die zudem eine Vereinfachung für den MIAVR-Ansatz darstellt (48, 58).

Es gibt jedoch auch einige Vorbehalte gegenüber der Verwendung von „sutureless“-Prothesen beim Aortenklappenersatz. Einerseits ist SUAVR zur technischen Vereinfachung des Aortenklappenersatzes entwickelt worden, die Implantationstechnik unterscheidet sich aber deutlich von der des CAVR und benötigt die Überwachung der ChirurgInnen in deren Lernphase.

Die Größenbestimmung der Klappe ist absolut entscheidend bei diesem Typ von Klappe, da der/die ChirurgIn nicht wie beim CAVR den Annulus an die Form des Nahtrings anpassen kann. Es ist unbedingt notwendig, zuerst auch sicher zu gehen, dass der Annulus keine sichtbaren Defekte oder von der zylindrischen Form abweichende Verzerrungen

durch die Dekalzifizierung erlitten hat, da in diesem Fall mit paravalvulären Lecks oder Rupturen des Annulus zu rechnen ist. Wenn die Größe nicht ideal passt, sind paravalvuläre Lecks, Verrutschen der Klappe und Dehiszenzen der Aortenwurzel die daraus folgenden schwerwiegenden Komplikationen. SUAVR ist trotz aller Vereinfachung noch immer ein chirurgischer Eingriff mit HLM, der auch mit möglichen Komplikationen und einem Trauma für die PatientInnen verbunden ist. Weiters sind „sutureless“-Prothesen, wie alle anderen Prothesen auch, anfällig dafür, dass Stützen des Stent-Gerüsts sich dauerhaft nach innen biegen und auf diese Weise paravalvuläre Lecks verursachen. Aus diesen Gründen ist die Größenbestimmung immer noch ein kritischer Schritt bei der Implantation von „sutureless“-Prothesen.

Es wurde zudem das Auftreten von Reizleitungsstörungen nach SUAVR beschrieben, woraufhin die davon betroffenen PatientInnen einen permanenten Schrittmacher, aufgrund eines totalen AV-Blocks, benötigten.

Darüber hinaus fehlt es immer noch an Langzeitdaten für SUAVR, so dass die Haltbarkeit und Anfälligkeit für Degeneration dieser neuen Klappen bisher noch unbekannt ist. Daher sind Langzeitstudien dringend erforderlich, um genauere Aussagen über die Leistungsfähigkeit der Klappen treffen zu können (48, 59).

3.4 Katheterbasierter Aortenklappenersatz (TAVI)

Im Verlauf dieser Arbeit wurde schon mehrmals angesprochen, dass schwere symptomatische Aortenstenosen einen lebensbedrohlichen Zustand darstellen, wenn sie unbehandelt bleiben. Die herkömmliche Therapie ist der chirurgische Aortenklappenersatz (SAVR). Eine Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität, sowie ein längeres Überleben können dadurch erreicht werden. Ungeachtet dessen benötigt der chirurgische Aortenklappenersatz einen kardiopulmonalen Bypass und damit ist, während die Aorta geklemmt ist, eine gewisse Ischämiezeit des Myokards zwingend verbunden. Für große Eingriffe dieser Art sind jedoch eine Vielzahl an PatientInnen nicht geeignet, da sie oft schon in einem schlechten allgemeinen Zustand sind und durch die vielen Begleiterkrankungen das peri-operative Risiko stark erhöht ist. Faktoren wie hohes Alter, Gebrechlichkeit, links-ventrikuläre Dysfunktion und weitere Komorbiditäten schließen eine große OP meist kategorisch aus. Durch die Einführung von perkutanen Ansätzen zur Behandlung von Aortenstenosen und dem damit verbundenen niedrigeren Risiko haben sich die Behandlungsoptionen in diesem Patientenkollektiv stark erweitert. Der

Klappenersatz via Katheter, der sogenannte TAVI-Ansatz (Transcatheter Aortic Valve Implantation) oder TAVR-Ansatz (Transcatheter Aortic Valve Replacement) hat sich für PatientInnen, die als inoperabel oder Hochrisiko für SAVR eingestuft wurden, zu einer attraktiven Behandlungsalternative entwickelt. In diesem Kapitel soll das TAVI-Konzept genauer betrachtet werden und auf die Geschichte, die verschiedenen Klappen und die Schwierigkeiten dieser Methode eingegangen werden (60–62).

3.4.1 Geschichtlicher Überblick

Hywel Davies beschrieb 1965 als Erster die Verwendung einer perkutan implantierten Herzklappe in einer Studie, in welcher bei Hunden die Klappe über die Femoralarterie eingesetzt wurde. Diese Klappe mit der Form eines Fallschirms wurde in der Aorta Ascendens platziert und verhinderte den Rückfluss des Blutes zum Herzen (60, 61, 63). Einige Jahre darauf, 1971 führte Spyridon Moulopoulos drei neue auf Katheter montierte Klappensysteme ein. Zwei davon bestanden aus insufflierbaren Ballons und das dritte aus einem Konstrukt, das einem Regenschirm sehr ähnlich war. Das Ziel war in allen drei Fällen die Verhinderung des Blutrückstromes während der Diastole und die Behandlung der AINS. Während der Ballon in der Diastole über ein extrakorporales System aufgeblasen werden muss, um den Rückstrom zu verhindern, öffnet sich die Klappe im Regenschirm-Design während der Diastole bzw. schließt während der Systole passiv (60, 61, 64). Ein ähnliches System entwickelte Steven Philipps 1976 (61, 65). Henning Anderson entwickelte 1992 eine künstliche Klappe mit einem durch einen Ballon expandierbaren Stent. Diese neue transluminale Katheter-Technik erlaubte zum ersten Mal die perkutane Implantation einer Klappenprothese. Obwohl Anderson mit diesem an Schweinen getesteten Modell eine exzellente Hämodynamik mit Verringerung der transvalvulären Druckgradienten und trivialer Regurgitation zeigen konnte, ist bei einem Drittel der Schweine ein beeinträchtigter Koronarfluss festgestellt worden. Eine Zulassung für die Erprobung am Menschen wurde daher nicht erteilt (60, 61, 66). Erst Philipp Bonhoeffer führte im Jahr 2000 die erste perkutane Implantation einer Klappe bei einem 12-jährigen Jungen mit Pulmonalstenose durch. Diese bovine Venenklappe aus der V. jugularis war jedoch nicht für den Ersatz der Aortenklappe geeignet, da diese fragilen Klappen dem Systemdruck in Aortenposition nicht standhalten würden (60, 61, 67). Die erste richtige TAVI-Prozedur am Menschen wurde im April 2002 von Alain Cribier mit einer durch einen Ballon expandierbaren Klappe durchgeführt und öffnete damit neue Horizonte in der Behandlung der strukturellen Herzklappenerkrankungen. Behandelt

wurde ein 57-jähriger inoperabler Patient mit schwerer Aortenstenose in kardiogenem Schockzustand mit einer Ejektionsfraktion von 12%. Der klinische Status des Patienten verbesserte sich einige Stunden nach der Prozedur deutlich, so dass sich der Patient sogar außerhalb des Bettes bewegen konnte (60, 61, 68). Die erste sich selbst expandierende Klappe aus drei bovinen Perikardblättern und einem Nitinolgerüst wurde 2004 bei einem Menschen implantiert. Bei einer 73-jährigen Patientin mit schwerer Aortenstenose wurde sie über die A. iliaca communis retrograd verpflanzt (60, 61, 69). Somit begann die Ära der TAVI-Prozeduren. Aus den ballon-expandierbaren Klappen entwickelte sich die Linie von Edwards Lifesciences (Irvine, CA, USA). Die selbst-expandierbaren Klappen führten zur Core Valve-Linie von Medtronic (Irvine, CA, USA). Die kommerzielle Genehmigung für TAVI-Prozeduren wurde 2007 in Europa und 2011 in den USA erteilt (61).

3.4.2 TAVI-Zugänge

Gegenwärtig sind der transfemorale, transapikale, transaxilläre und der transaortale Zugang als TAVI-Zugang erprobt. Der transcarotidale und transcavale Zugang haben sich als machbar erwiesen, es gibt jedoch zu wenige Daten über deren Sicherheit und Wirksamkeit. Der gebräuchlichste und bevorzugte Zugang ist der transfemorale Ansatz, bei dem ein retrograder Zugang über die A. iliaca communis vorgesehen ist. Es ist der einzige Ansatz, der die Möglichkeit einer kompletten perkutanen Prozedur ohne chirurgische Einschnitte bietet. Kleiner werdende Katheterhüllen führten dazu, dass der Zugang inzwischen ausschließlich über die A. femoralis erfolgt.

Der transapikale Ansatz beinhaltet die direkte Punktion der anterolateralen Wand des linken Ventrikels via linksseitiger Minithorakotomie. Dieser Zugang ermöglicht einen direkten Weg zur Aortenklappe unter Umgehung der peripheren Zirkulation und ohne Größenlimit für das Applikationssystem. Bei PatientInnen mit schwerer peripherer Gefäßerkrankung kann somit der Weg über die A. femoralis bis zum Herzen vermieden werden. Nachteilig an diesem Ansatz sind mögliche Komplikationen wie Blutungen an der apikalen Eintrittspforte, mechanische Schädigungen des Myokards, Verletzungen der Mitralklappe, die Notwendigkeit einer endotrachealen Intubation und Schmerzen durch den chirurgischen Einschnitt. Es ist ein invasiverer Eingriff, der Vorteile für PatientInnen mit schwerer Gefäßerkrankung bietet.

Beim transaortalen Zugang erfolgt eine direkte Punktion der Aorta ascendens entweder über eine partielle Sternotomie oder eine rechtsseitige Thorakotomie. Genauso wie beim transapikalen Zugang, ist dieser Zugang nicht durch die Größe der Katheterhülle limitiert.

Er bietet zudem eine kurze Strecke zur Aortenklappe. Nachteilig ist, dass Verkalkungen der Aorta ascendens eine sichere Punktion verhindern, sowie das Auftreten von Wundschmerzen. Der transaortale Zugang bietet in seltenen Fällen einen Ausweg für PatientInnen mit kleinen oder krankhaft veränderten peripheren Gefäßen in Kombination mit anatomisch nicht möglichen transapikalen Zugang.

Der transaxilläre oder transsubclaviale Zugang erfolgt retrograd über die A. axillaris bzw. die A. subclavia. Normalerweise wird aufgrund anatomischer Überlegungen die linke A. axillaris bzw. A. subclavia den Gefäßen auf der rechten Seite bevorzugt, da hierbei ein günstigerer Winkel zur Positionierung der Transkatheter-Klappe bei der Implantation entsteht. Erfahrungen aus der Klinik zeigen, dass nur eine vertikal eingestellte Aorta ascendens günstig für die Verwendung der rechten A. subclavia ist. Eine extrem horizontale Einstellung der Aorta ascendens favorisiert einen Zugang über die linke A. subclavia und wird sogar einem transfemorale Zugang bevorzugt. Die genaue Evaluierung des Durchmessers und der Kalzifizierung der Zugangs-Arterie, sowie der Ausschluss relevanter Stenosen müssen vor dem Eingriff durchgeführt werden. Der Zugang erfolgt nach chirurgischer Freilegung der Arterie durch Punktion, obwohl auch perkutane Verfahren beschrieben sind. Der kurze Weg zur Klappe ist wiederum ein Vorteil, während bei Verletzungen der A. subclavia lebensgefährliche Blutungen entstehen können (61, 70).

3.4.3 TAVI-Prothesen

3.4.3.1 Edwards Sapien Prothese

Im Jahre 2003 übernahm das Unternehmen „Edwards Lifesciences“ das Konzept der Ballon-expandierbaren transkatheter Klappensysteme von „Percutaneous Valve Technology, Inc.“ und führte zur Verbesserung einige Modifikationen dieser ersten transkatheter Klappen durch. Zur Reduktion der Perikardblättdicke und zur Steigerung der Haltbarkeit wurde bovines anstatt equines Perikard eingesetzt. Diese Klappe aus bovinem Perikard ist in einen Ballon-expandierbaren Stent aus rostfreiem Stahl (erste Generation) oder aus Chrom-Kobalt (Sapien XT, Sapien 3) montiert. Die erste Generation dieser Klappe wurde 2011 zugelassen, ist heute aber vom Markt. Es gab zwei Größen dieser Prothese mit 23 und 26 mm und der Zugang erfolgte transfemorale, transapikal oder transaortal mit Katheterdicken (sheath size in French=Fr) von 22-26 Fr. Für diese Katheter

waren beim transfemoralem Zugang große Gefäße bei den PatientInnen nötig. Der Wechsel auf ein Chrom-Kobalt Gerüst ermöglichte ein offeneres Rahmen-Design mit weniger und dünneren Streben ohne Verlust an radialen Kräften. Ein weiterer Vorteil des neuen Designs ist, dass sich die Klappe besser „crimpen“, also zusammenfallen lässt. Obwohl sich das Material der Perikardblätter im Vergleich zur SAPIEN THV (erste Generation) nicht verändert hat, wurde dennoch an deren Dynamik gefeilt. Die Blätter nehmen jetzt eine halb-geschlossene Position ein, was zu einem früheren Schließen während der Diastole führt. Diese Klappe der zweiten Generation ist die SAPIEN XT und wurde 2014 für inoperable Hochrisiko-PatientInnen mit Aortenstenose zugelassen. Sie konnte mit kleineren Sheaths (16, 18, 20 Fr) punkten und erlaubte auch PatientInnen mit kleineren Arterien einen transfemoralem Zugang. Zudem gab es die SAPIEN XT auch in der Größe 29. Das Nachfolgermodell, die SAPIEN 3 (zugelassen im Juni 2015) gibt es sogar mit einer 20 mm Klappe, einem „Versiegelungs-Cuff“ zur Reduktion von AINS und einem kleineren Kathetersystem, da „Sheath“-Größen von 14 und 16 Fr benötigt werden. Abbildung 15 zeigt die Edwards SAPIEN 3, die TAVI-Prothese der neuesten Generation von Edwards Lifesciences (61, 62, 70).

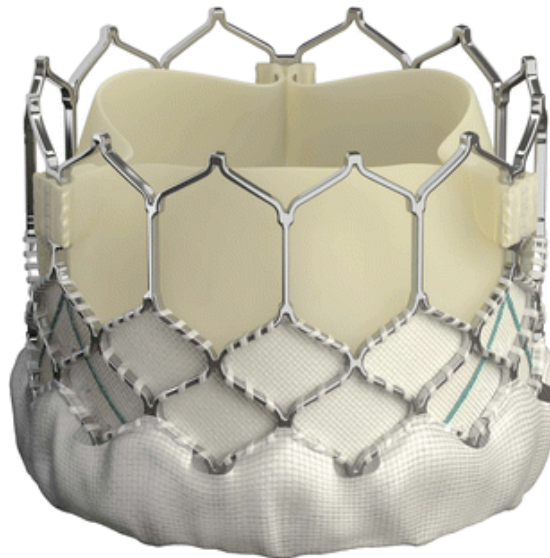


Abbildung 15: Edwards SAPIEN 3 TAVI-Prothese (61)

3.4.3.2 „Medtronic Core Valve“- Prothese

2006 wurde die Core Valve Transkatheter Herzklappe für den klinischen Gebrauch vorgestellt (Medtronic Inc, Minneapolis, Minnesota, USA). Diese Prothese baut auf die Technologie des selbst-expandierenden Stents und wird in einer supra-annularen Position verankert. Der Rahmen besteht, wie schon bei einigen anderen in dieser Arbeit beschriebenen Klappen, aus Nitinol mit den günstigen Eigenschaften hoher Elastizität,

einem Memory-Effekt und hohen radialen Kräften. Bei niedrigen Temperaturen kann der Nitinol-Rahmen stark verkleinert werden (gecrimped) und auf einen Katheter aufgebracht werden. Wenn die Prothese dann bei Körpertemperatur vom Katheter ausgekoppelt wird, nimmt sie ihre frühere Form und Größe in kürzester Zeit an. Die in erster Generation verwendeten Klappen aus bovinem Perikard wurden ab der zweiten Generation von porcinem Perikard abgelöst. Diese dreiblättrigen Perikardklappen sind in das Nitinol-Gerüst eingearbeitet. Der Nitinol-Rahmen mit der einschichtigen porcinen Perikardklappe lässt sich bis auf eine Katheter Sheath-Größe von 18 Fr crimpen und das für alle verfügbaren Klappengrößen von 23 bis 31 mm. Der Rahmen ist in einem besonderen Design gefertigt, das drei verschiedene Zonen mit unterschiedlicher radialer Kraft und Krümmungsgrad aufweist. Im distalen Anteil herrschen hohe radiale Kräfte und dienen zur optimalen Verankerung der Prothese im Annulus. Der mittlere Teil hat eine konkave Konfiguration, um den Kontakt zum Sinus und den Abgängen der Koronarien zu vermeiden. Der proximale Anteil wird in der Aorta ascendens platziert und hilft die Prothese rechtwinklig zur nativen Klappe zu zentrieren. Die 2014 für inoperable und Hochrisiko-PatientInnen zugelassene Core Valve lässt sich transfemoral, transaortal und transaxillär verpflanzen. Im Juni 2015 wurde die Core Valve Evolute R (Abbildung 16) eingeführt, die gegenwärtig die einzige repositionierbare Klappe in den USA ist. Die Core Valve Evolute R ist ebenso für „Valve-in-Valve“ Prozeduren zugelassen, bei denen degenerierte Bioprothesen ersetzt werden. Das supra-annulare Design führt bei der Core Valve zu einem größeren effektiven Ausflusstrakt als in der original chirurgisch verpflanzten Bioprothese und hat niedrigere Gradienten als die für diese Behandlung zugelassene SAPIEN XT (61, 62, 70).



Abbildung 16: Die Medtronic CoreValve Evolut R (61)

3.4.3.3 Lotus-Klappe

Die Lotus-Klappe besteht aus drei bovinen Perikard-Blättern, die per Hand in einen Nitinol-Rahmen genäht sind. Der Rahmen besteht aus einem einzelnen geflochtenem Nitinol-Draht, dessen Enden mit einem röntgendichten Marker aus Tantal versehen sind (Abbildung 17). Der Marker ist auf mittlerer Höhe des Rahmens eingearbeitet und dient als fluoroskopische Hilfe für eine akkurate Positionierung der Klappe. Die Klappe verwendet einen einzigartigen mechanischen Mechanismus zur Expansion. Die Implantation erfolgt über eine Verkürzung der Prothese anhand dreier gleichmäßig am Rahmen verteilter Spannbolzen, die zusammengeschnallt werden und die Prothese komprimieren. Während die Prothese auf die Höhe von 19 mm komprimiert wird, expandiert sie radial bis zu einem Durchmesser von 23, 25 oder 27 mm. Die bei der Verkürzung der Prothese frei werdenden radialen Kräfte und die Expansion halten sie schlussendlich in deren vorbestimmter Position. Eine Membran aus Polymer umgibt den unteren Teil der Lotus-Prothese und dient der Verhinderung einer perivalvulären Regurgitation. Nach Absetzen der Klappe vom Katheter funktioniert sie sofort und reduziert das Auftreten einer hämodynamischen Instabilität. Die Prothese ist vollständig repositionierbar und kann wieder auf den Katheter gebracht werden, auch nachdem sie komplett expandiert und eingesetzt wurde. Bevor sie letztendlich abgesetzt wird, ist dadurch ein Assessment der expandierten Prothese mit Fluoroskopie, Angiographie und Echokardiographie, möglich. Das Lotus-System mit 23mm benötigt ein femorales Sheath mit 18 Fr, das 27mm-System 20 Fr (61, 62).



Abbildung 17: Die Lotus-Klappe (Boston Scientific)(61)

3.4.3.4 „Direct Flow Medical“ – Prothese

Direct Flow Medical-TAVI-Prothese (DFM) besteht aus einem metallfreien in Kunststoff gefassten Rahmensystem, in das eine bovine Perikardklappe eingenäht ist (Abbildung 18). Das Hohlraumsystem besteht aus zwei kommunizierenden Ringen und wird mittels sequentieller Befüllung der Ringe verankert. Das Material ist zusätzlich mit dem umgebenden Gewebe compliant, so dass ein Einwachsen von Gewebe möglich ist. Die Klappe wird zur Positionierung in den linken Ventrikel abgesenkt und der untere Ring mit einem Kontrastmittel befüllt. Dann wird die Prothese langsam höher gezogen, bis sie den nativen Annulus bedeckt. Dann wird der obere Ring befüllt. Wenn eine optimale Position erreicht ist, wird unter konstantem Druck das Kontrastmittel durch ein Polymer ersetzt, welches über mehrere Stunden aushärtet. Nach der initialen Expansion kann die Prothese während der kompletten Prozedur noch weiter angepasst werden. Das Befüllen der Prothese geschieht über drei Kabel, die am Rahmen angebracht sind. Die DFM gibt es in den Größen 23, 25, 27 und 29 mm, wobei ein 18 Fr Sheath für transfemorale Zugänge Verwendung findet (61, 62).



Abbildung 18: Die Direct Flow Medical TAVI-Prothese (61)

3.4.4 Vor- und Nachteile des TAVI

Die TAVI-Methode bietet den Vorteil für PatientInnen, die als inoperabel oder hochriskant für einen Klappenersatz eingestuft wurden, einen Zugang zu einer neuen Herzklappe zu bekommen.

Trotz der vielen Vorteile beim TAVI gibt es immer noch einige Nachteile bei dieser Methode. Die cerebrovaskulären Events (Stroke, TIA), die vaskulären Komplikationen (Dissektionen, periphere Embolisationen), die erhöhte Regurgitation werden weiter einen Diskussionsstoff bieten, wie die zu einem geringen Prozentsatz auftretenden Klappen-Fehlpositionierungen und der periprocedurale Myokardinfarkt. Die post-interventionellen Arrhythmien mit wechselnden Raten an Herzschrittmachener-Implantationen bedürfen einer Verbesserung betreffend des Prothesendesigns (61).

4 Risk-Scores und aktuelle Guidelines zur Planung der Operation bzw. Intervention

Ein erhöhtes Operationsrisiko ist in erster Linie bei Herz assoziierten Risikofaktoren wie bestehender Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonus, Vorhofflimmern, bestehender KHK und frühere Operationen am Herzen gegeben. Aber auch nicht Herz assoziierte Risikofaktoren wie COPD, Niereninsuffizienz und periphere Artherosklerose erhöhen das Operationsrisiko und können zu schlechten post-operativen Ergebnissen führen. Einer der wichtigsten Faktoren zur Risikoabschätzung einer Operation ist jedoch das Alter der PatientInnen. Umso älter die PatientInnen sind, desto schlechter ist das spätere Outcome. Nichts desto trotz profitieren die meisten PatientInnen von einem operativen Klappenersatz und erfreuen sich einer deutlich besseren Lebensqualität ohne die zuvor einschränkenden Symptome. Das längerfristige Befinden hängt aber davon ab, wie stark die Herzaktivität bereits eingeschränkt war, ob irgendwelche Komplikationen mit der Prothese auftreten und inwiefern Begleiterkrankungen vorhanden sind (KHK, linksventrikuläre Arrhythmien, linksventrikuläre Dysfunktion).

Um schlussendlich das Risiko einer Operation und deren Mortalität besser abschätzen zu können, gibt es verschiedene „Risk-Scores“, basierend auf einem numerischen Punktesystem, die sowohl kardiologische als auch nicht-kardiologische Parameter einbeziehen und über einen Algorithmus das Risiko einer Operation berechnen. Der „Society of Thoracic Surgeons predicted risk of Mortality“ (STS-PROM)-Score und „The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation“ (EuroSCORE)-Score sind die gängigen Systeme zur Risikoeinschätzung bei Herzoperationen. Während der STS-PROM-Score zuverlässiger bei der Vorhersage des operativen Outcomes nach einem Klappenersatz bei Hochrisiko-PatientInnen scheint, neigt er jedoch dazu die Mortalität zu unterschätzen. Das generelle Problem beider Scores besteht darin, dass die Vorhersagekraft im Hochrisiko-Bereich stark eingeschränkt ist und die Aussagekraft ermittelter Werte in Bezug auf Langzeit-Ergebnisse und Morbidität größtenteils sehr niedrig ist. Es wird zum Beispiel die Qualität und die Erfahrung eines Behandlungszentrums nicht mit einbezogen. Natürlich haben PatientInnen ein geringeres Mortalitätsrisiko, wenn das behandelnde Zentrum auf Klappenersatz spezialisiert ist. In der Praxis müssen klinische Parameter, als auch die Kombination von Risk-Scores zur Risiko-Einordnung der PatientInnen verwendet werden. Dieses Vorgehen erlaubt es auch Risikofaktoren mit einzubeziehen, die nicht in den Risk-Scores auftauchen, aber im klinischen Alltag oft relevant sind. Zu diesen zählen

eine bereits durchgeführte Bypass-OP, Porzellanaorta, Lebersklerose und andere demografische Faktoren wie Ernährungsstatus, Gebrechlichkeit und allgemeine Schwäche (3).

Eine Alternative zum chirurgischen Klappenersatz, der immer noch als Gold-Standard gilt, ist die inzwischen sehr häufig verwendete TAVI-Prozedur. Vor allem für ein bestimmtes PatientInnen-Kollektiv scheint diese Prozedur gegenüber der herkömmlichen Herangehensweise Vorteile zu haben. PatientInnen im Hochrisiko-Sektor, die bereits als inoperabel eingestuft wurden, können somit Zugang zu einer neuen Herzklappe erhalten. Darüber hinaus scheint die durchaus attraktive Variante einer neuen Herzklappe ohne Operation mit Sternotomie und Herzlungenmaschine auch für PatientInnen mit geringerem OP-Risiko zunehmend interessanter zu werden, da sich auch die Komplikationsrate nach TAVI deutlich reduziert hat. Die letztendliche Wahl der Behandlungsstrategie sollte aufgrund der vielen Faktoren, die das Outcome und die Mortalität bestimmen, von einem interdisziplinären Team aus KardiologInnen, ChirurgInnen und AnästhesistInnen entschieden werden. Der Vorschlag des Teams muss dann natürlich auch mit den Wünschen des/der PatientIn und der Familie nach einer angemessenen Beratung abgestimmt werden (3, 61, 62).

Die AHA/ACC Guidelines von 2014 und die ESC Guidelines von 2012 empfehlen bei PatientInnen mit AVR-Indikation und niedrigen bis mittleren Operationsrisiko einen chirurgischen AVR. PatientInnen bei denen eine TAVR oder ein Hochrisiko-SAVR in Erwägung gezogen wird, soll ein interdisziplinäres „HEART TEAM“ in die Entscheidungsfindung mit einbezogen werden. Das „HEART TEAM“ besteht aus SpezialistInnen mit Expertise im Bereich der Herzklappenerkrankungen, der kardialen Bildgebung, der interventionellen Kardiologie, der Herzanästhesie, sowie der Herzchirurgie. TAVR wird bei PatientInnen mit AVR-Indikation und einem untragbaren Risiko zum SAVR empfohlen. Zudem sollte das prognostizierte Überleben nach der TAVI mehr als 12 Monate sein. TAVI gilt auch als sinnvolle Alternative zum SAVR bei PatientInnen mit einer AVR Indikation und hohem OP-Risiko. In den AHA/ACC Guidelines von 2017 (7) hat sich die Indikation betreffend des TAVR dahingegen verändert, dass inzwischen auch für PatientInnen mit mittlerem Risiko ein TAVR empfohlen wird.

Als inoperabel gelten PatientInnen, die ein Risiko von mehr als 50% haben nach einer AVR zu versterben oder irreversible Schäden davon zu tragen. Ebenso dürfen nicht mehr als drei Organsysteme krankhaft geschädigt sein und keine anatomischen Faktoren einen

herzchirurgischen Eingriff ausschließen. Hohes Risiko ist definiert als ein nach STS-PROM errechnetes Risiko von größer 8% während der OP zu versterben, durch anatomische Faktoren erhöhtes chirurgisches Risiko oder signifikante Gebrechlichkeit. Ein mittleres Risiko wird PatientInnen mit einem STS-PROM zwischen 4-8% eingeräumt (13, 61, 71).

Die Entscheidung für einen bestimmten Klappentyp sollte ein gemeinsamer Entscheidungsprozess zugrunde gelegt werden, der die Präferenzen der PatientInnen berücksichtigt und die Risiken und Indikationen der Antikoagulation und das potentielle Risiko und die Notwendigkeit einer Re-Operation miteinbezieht. Ein wichtiger Faktor ist aber das Alter, da die Inzidenz des strukturellen Verschleißes einer Bioprothese bei jungen PatientInnen höher ist, aber das Risiko einer Blutung aufgrund der Antikoagulation niedriger bei älteren PatientInnen. Eine Bioprothese wird PatientInnen jeden Alters empfohlen, wenn eine Antikoagulation kontraindiziert, nicht durchführbar oder unerwünscht ist. Ansonsten ist die Implantation einer mechanischen Prothese für PatientInnen unter 50 Jahre sinnvoll, wenn keine Kontraindikation für eine Antikoagulation besteht. Eine biologische Prothese wird für PatientInnen ab 70 Jahren für sinnvoll erachtet. Für das Kollektiv zwischen 50 und 70 Jahren ist die Individuelle Präferenz Ausschlag gebend, nachdem die zuvor beschriebenen Faktoren ausführlich gegeneinander abgewogen wurden. Bei jungen PatientInnen und unerwünschter lebenslanger Antikoagulation kann eine Ross-OP in Erwägung gezogen werden. Dabei wird die Aortenklappe durch einen pulmonalen Autograft ersetzt. Diese Prozedur sollte jedoch von erfahrenen ChirurgInnen durchgeführt werden (7).

B Experimenteller Teil

1 Einleitung: Rationale zum Einsatz einer Direct-Flow

TAVI-Prothese als „sutureless“ Aortenklappenersatz

Die symptomatische Aortenstenose wird konventionell-chirurgisch mit einem Aortenklappenersatz-Eingriff behandelt. Dazu werden entweder mechanische oder biologische Klappenprothesen eingenäht oder es werden als Alternative die sogenannten „sutureless“-Prothesen verwendet. Diese Prothesen besitzen ein sich selbst-aufspreizendes Klappengerüst und werden nach dem Herausschneiden des verkalkten Klappenanteils in die Aortenwurzel nahtlos „hineingesteckt“. Für diese beiden Varianten ist der Einsatz der extrakorporalen Zirkulation erforderlich, ein Nachteil für sehr alte oder multimorbide PatientInnen. Als dritte Therapievariante bietet sich der Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI) an. Über einen transfemorale, transapikalen und transaortalen Zugang oder durch einen Zugang über die Arteria subclavia können diese Prothesen ohne die Verwendung einer Herzlungenmaschine implantiert werden. Diese Methode hat bei weit über 100.000 Implantationen, speziell bei der Population um die 80 Jahre und bei multimorbiden PatientInnen, weltweit Anwendung gefunden. Diese TAVI-Prothesen, die es inzwischen von vielen Herstellern gibt, besitzen einen ähnlichen Aufspreizmechanismus wie die „sutureless“-Prothesen und sind bislang ausschließlich für den aortalen Einsatz gedacht. Im Design unterscheidet sich nun eine TAVI-Prothese, die Direct-Flow-Medical, mit ihrer bovinen Perikard-Herzklappe wesentlich von den anderen Produkten. Diese Prothese ist vollständig metallfrei und besitzt keinen herkömmlichen Aufspreizmechanismus mit einem Memory-Metall. Sie besteht aus zwei hohlen Ringen, die über mehrere Stege miteinander verbunden sind. Zwei dieser Stege kommunizieren mit den Hohlräumen der Ringe. Über einen Katheter wird dieses Produkt nach einem Aufdehnen der Aortenstenose mit Kippbewegungen so implantiert, dass zuerst der knapp unter der Aortenklappenebene liegende Ring in seine Position eingebracht wird. Daraufhin wird unter einem leichten Zug der distale Ring positioniert. Die Funktionalität der Prothese wird nun unter Durchleuchtung und mit einem transösophagealen Ultraschall geprüft. Liegt diese sehr spezielle Aortenklappen-Prothese in ihrer angestrebten Position, werden die Hohlräume der Ringe über die beiden Stege, wo sich vormals eine röntgendichte Flüssigkeit befunden

hat, durch eine Masse, ähnlich einem „Bauschaum“, ersetzt. Bis zu diesem Schritt ist die Prothese repositionierbar. Die Masse härtet rasch aus, die Prothese schmiegt sich den anatomischen Gegebenheiten an. Die klinischen Ergebnisse mit niedrigen paravalvulären Aortensuffizienzen sprechen für sich. Dieses Produkt, das als TAVI-Prothese gute Ergebnisse erzielen konnte, wurde jedoch weder experimentell, noch im Tierversuch oder gar klinisch als „sutureless“-Prothese verwendet. Dies soll nun getestet werden. Die herkömmlichen „sutureless“-Prothesen werden bei geklemmter und dann eröffneter Aorta unter direkter Sicht des Chirurgen implantiert, während die PatientInnen von einer Herzlungenmaschine perfundiert werden. Nach dem Entfernen der verkalkten Taschen der Aortenklappe werden diese Prothesen nahtlos eingesetzt. Es ist völlig unklar, ob sich auch die vollständig metallfreie Direct-Flow-Medical mit ihrem grundsätzlich anderen Design im Vergleich zu den herkömmlichen, metallenen Gerüsten der „sutureless“-Prothesen (pressen sich durch ihr Nitinolgerüst in die Aortenwurzel) als „sutureless“-Prothese verwenden lässt. Der entscheidende Erfolgsfaktor liegt weniger in der Entfaltung der Prothese ohne aufrecht erhaltenem Blutstrom, als vielmehr in der sicheren, unverrückbaren Verankerung, da im Gegensatz zur TAVI-Prozedur die verkalkten Aortenklappentaschen chirurgisch vollständig entfernt werden. Die Prothese kann unter direkter Sicht der ChirurgInnen kontrolliert werden, dennoch könnte dabei die Verankerung der Prothese gestört sein. Ziel des Versuches besteht darin, die Implantierbarkeit der repositionierbaren Direct-Flow-Medical-Prothese als „sutureless“-Aortenklappenprothese in einem Akutversuch bei 10 Schweinen zu überprüfen. Es soll dadurch geklärt werden, ob sich diese TAVI-Prothese grundsätzlich auch als „sutureless“-Prothese eignet.

2 Material und Methoden

2.1 Art und Anzahl der Tiere

Hauschweine mit ca. 75 kg eignen sich gut für diese Versuchsreihe und diese Art von Herzoperation. Dafür gibt es mehrere Gründe: Die Versuchstiergröße entspricht in etwa der von Menschen, die anatomischen Varianten am Herzen sind im Vergleich zum Menschen vernachlässigbar gering, die Herzklappen dieser Schweine sind groß genug, um die kleinsten Prothesen der am Markt befindlichen Herzklappen zu implantieren und der Einsatz einer Herzlungenmaschine ist bei Schweinen problemlos durchführbar. Mit insgesamt zehn Tieren kann der Tierversuch mit hoher Wahrscheinlichkeit so durchgeführt

werden, dass reproduzierbare Aussagen, das Versuchsziel betreffend, möglich sind. Die Vermeidung des Tierversuches und der primäre Einsatz am Menschen ist aus ethischen Gründen unmöglich. Hinsichtlich der Verminderung des Leidens der Tiere ist anzumerken, dass zu einer herkömmlichen humanen Herzklappenoperation kein Unterschied besteht. Eine weitere Verfeinerung der Methode ist nicht möglich, da sämtliche Standards aus dem humanen herzchirurgischen und anästhesiologischen Bereich eingesetzt werden.

2.2 Haltung und Herkunft der Tiere

Die Herkunft der Schweine ist nebensächlich. Noch am Bauernhof wird mit einem Ultraschallgerät ein Vorhofseptumdefekt und ein Morbus Fallot ausgeschlossen. Das Tier wird nach einem Aufenthalt von 10-14 Tagen in der Biomedizinischen Forschung (Hahnhof) in die Sektion für chirurgische Forschung an der Univ. Klinik für Chirurgie verfrachtet. Zuvor soll sich das Tier vom Transport-Stress am Hahnhof erholen. Hier wird dann nochmals ein Herzultraschall durchgeführt.

2.3 Anästhesie

Nachdem die vollständige Gesundheit des Tieres am Hahnhof festgestellt wurde, kommt es in einem Käfig in die chirurgische Forschung und wird anschließend gluteal intramuskulär mit Midazolam 0,5-1 mg/kg, Ketamin 10-15 mg/kg und Azaperon 2mg/kg sediert. 20 Minuten später, sobald das Tier schläft wird es auf den OP-Tisch gehoben. Zur Narkoseeinleitung erhält das Tier einen Bolus Propofol (2 mg/kg) über einen venösen Zugang am Ohr verabreicht. Ab diesem Zeitpunkt sind die Tiere in tiefer Narkose, aus welcher sie nicht mehr erwachen. Mit einem speziellen Spatel wird jetzt in Brust-Bauch-Lage orotracheal mit einem Tubus der Größe 9,0 bis 9,5 mit Mandrin intubiert. Da bisher kein Muskelrelaxans gegeben wurde, atmet das Tier noch eigenständig. Es wird zudem eine speziell angefertigte Maske zur vorangehenden Präoxygenierung des Tieres verwendet. In den Abbildungen 19-21 ist zu sehen, wie das Tier präoxygeniert und intubiert wird. Der Luftweg wird gesichert, eine Magensonde gelegt und das Tier wird in Rückenlage für die Operation fixiert. Jetzt erfolgt die Relaxierung und die Analgesierung mit einem Bolus Nimbex und Fentanyl (200 µg). Die Erhaltung der Narkose wird mit Sevofluran, sowie einem Fentanyl-Perfusor mit einer Dosierung von 20-40 µg/kg/h, was 28-60 ml/h entsprechen und einem Nimbex-Perfusor mit einer Dosierung von 0,6 mg/kg/h,

was 7 ml/h entspricht, erreicht. Druck-kontrolliert wird mit einem Tidal-Volumen von 8ml/kg und einer Atemfrequenz von 25/min ventilert. Der positiv-end-expiratorische Druck liegt bei +5 mmHg. Es wird ein tidales CO₂ von 35 mmHg angestrebt. Um eine Sauerstoff-Sättigung von >95%, mit einem Pulsoxymeter, am Schwanz des Tieres gemessen, zu erzielen, wird ein Sauerstoff/Luft-Gemisch zur Beatmung verwendet, dem Sevofluran als Narkosegas beigemischt ist. Das EKG wird über subkutane Nadel-Elektroden aufgenommen. Der arterielle Blutdruck wird kontinuierlich über eine invasive Druckleitung in der A. carotis monitorisiert. Zusätzlich wird zur Monitorisierung eine Kapnographie installiert. Über den ZVK lässt sich der zentral venöse Druck und die Temperatur des Tieres beobachten. Zur Legung der zentralen Zugänge wird eine Leitungsheparinisierung mit 5000 E Heparin i.v. durchgeführt. Die intravenöse Anästhesia wird über einen über die Vena jugularis eingebrachten Dreilumen-Katheter verabreicht: Fentanyl (20-40 µg/h/kg) und Cisatracurium(Nimbex) (0,6 mg/kg/h) werden kontinuierlich mittels Perfusor verabreicht. Sobald an die Herzlungenmaschine gegangen wird, erhält das Tier zusätzlich einen Bolus von 0,5 mg Fentanyl und eine Vollheparinisierung (20.000 bis 26.000 E). Die Eutanase des Tieres erfolgt mit 10-facher Dosierung Fentanyl, sowie Fenobarbital und KCl. Kleine Abweichungen vom eigentlich geplanten Anästhesieverfahren halten sich die zuständigen AnästhesistInnen und VeterinärmedizinerInnen vor. Das bei den einzelnen Tieren angewendete Verfahren ist den Protokollen im Anhang zu entnehmen.



Abbildung 19: Präoxygenierung des Tieres mit speziell angefertigter Maske



Abbildung 20: Intubation mit speziellem Spatel und Tubus mit Madrin

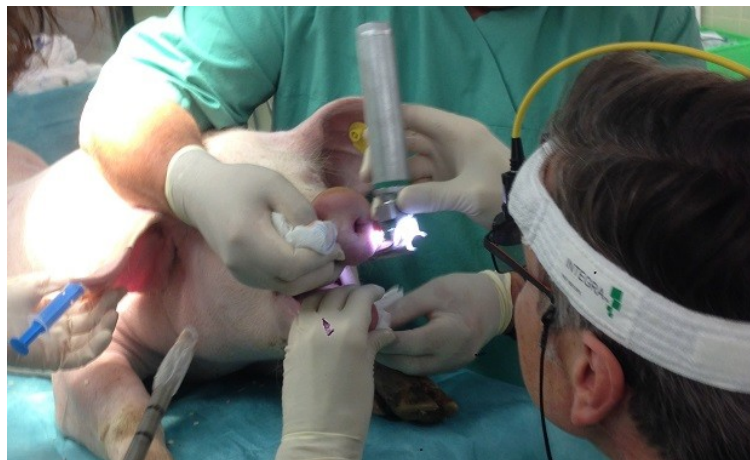


Abbildung 21: Intubationstechnik aus anderer Perspektive; Venöser Zugang am Ohr;

2.4 Operation

Die Herzoperation beginnt nach der Einleitung der Narkose, der Installation des Monitorings und der Fixierung und Lagerung des Tieres auf dem OP-Tisch (Abbildung 22). Dabei wird zunächst die V. jugularis interna und die A. carotis communis aufgesucht und präpariert, um dann einen ZVK und eine arterielle Druckmessleitung zu legen (Abbildung 23). Im Anschluss erfolgt die Eröffnung des Thorax, wobei man vorzugsweise eine links-Thorakotomie durchführt. Bei zu engem Operationsfeld wird auf eine volle Sternotomie gewechselt. Abbildung 24 zeigt, wie der/die ChirurgIn das Sternum präpariert, um dann sternotomieren zu können. Die venöse Kanüle des kardiopulmonalen Bypasses am rechten Herzohr wird vorbereitet. Gleichzeitig wird in der Leiste des Tieres die A. femoralis dexter für den Anschluss des arteriellen Schenkels der Herzlungenmaschine aufgesucht. Das Tier wird nun mit 30000 Einheiten vollheparinisiert, an die

Herzlungenmaschine angeschlossen und die extrakorporale Zirkulation gestartet. In Abbildung 25 sieht man den offenen Brustkorb mit dem Herzen und dem angeschlossenen venösen Schenkel der Herzlungenmaschine. Ein Links-Vent wird in die A. pulmonalis eingebracht. Anschließend wird die Aorta geklemmt und die cardioplegische Lösung verabreicht, ersichtlich in Abbildung 26. Nach Herzstillstand erfolgt die Aortotomie und die Einstellung der Aortenklappe (Abbildung 27). Die Aortenklappe wird exzidiert und die erforderliche Größe der künstlichen Klappe mit Hilfe von Sizern (Größen 23-29 mm) und Hegarstiften (Größen 18-26 mm) ermittelt. Nachdem die Größe festgelegt wurde, wird die Prothese auf die Schleuse gebracht und unter Sicht in Aortenklappenposition gebracht. Abbildung 28 zeigt eine bereits auf die Schleuse montierte Prothese und den dazu passenden Sizer. Die Prothese wird jetzt implantiert. Dazu bringt man die Prothese auf der Schleuse komplett in den linken Ventrikel, insuffliert zuerst nur den unteren Ring des Hohlraumsystems und lässt den oberen zunächst noch frei. Die Prothese wird dann in Aortenklappenposition nach oben gezogen, bis der untere, insufflierte Ring ein Weiterrutschen blockiert. Jetzt erst wird der obere Ring insuffliert. Sobald die Klappe vollständig insuffliert ist, wird noch einmal die Position kontrolliert und sichergestellt, dass die Koronarostien frei sind. Die einzelnen Schritte der Implantation sind noch einmal in den Abbildungen 29-32 zu sehen. Die Aortotomie wird unter Entlüftung verschlossen. Anschließend wird die Aortenklemme langsam geöffnet und versucht, von der extrakorporalen Zirkulation abzugehen (Weaning). Die extrakorporale Zirkulation wird hinsichtlich ihrer Kreislaufunterstützung reduziert und abgeschaltet. Das Herz des Tieres übernimmt wieder die Pumparbeit. Mit einem transösophagealen Herzultraschall und mit einer Aortographie wird die sichere Funktionstüchtigkeit der Prothese überprüft. Dabei wird besonders darauf geachtet, ob paravalvuläre Aorteninsuffizienzen auftreten, deren Vermeidung das Ziel ist. Wenn dies gelingt, versucht man über einen Stresstest, durch Applikation von Catecholaminen einen schnelleren Herzschlag und damit höheren Blutdruck zu erzwingen, um die Belastbarkeit der neuen Klappe zu testen. Anschließend wird die Aorta wieder geklemmt und in die ascendierende Aorta wird solange Kalium appliziert, bis der Herzstillstand eintritt. Zwei Minuten vor der Kaliumapplikation wird Fentanyl in 10-facher Dosierung verabreicht. 15 Minuten nach dem Herzstillstand wird der Tod des Tieres überprüft und das Herz entnommen. Die Position, Größenverhältnisse und Sitz der Klappe können damit nochmal genau überprüft werden. Der Akutversuch ist beendet. Kleine Abweichungen vom eigentlichen OP-Plan können je nach Situation und

nach Einschätzung der verantwortlichen ChirurgInnen getroffen werden. Die genaue Vorgehensweise bei jedem Tier kann den OP-Protokollen im Anhang entnommen werden.



Abbildung 22: Lagerung und Fixierung des Tieres auf dem OP-Tisch

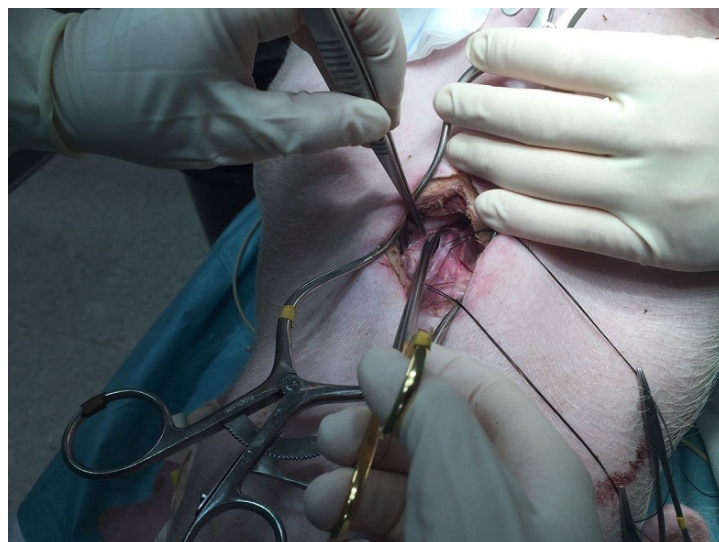


Abbildung 23: Präparierung der A. Carotis Communis und der V. Jugularis Interna



Abbildung 24: Pärparierung des Sternums für die anschließende Sternotomie

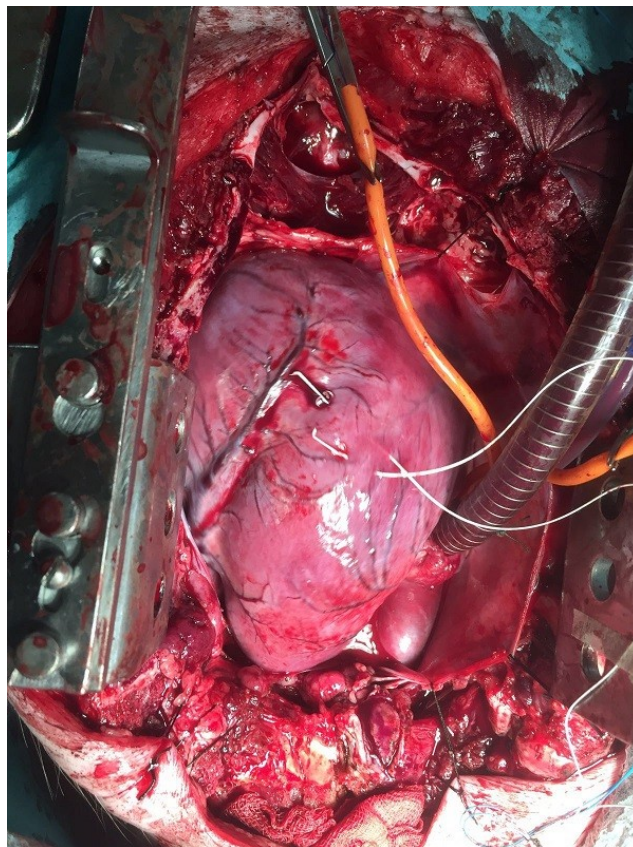


Abbildung 25: Offener Brustkorb und angeschlossene venöse Kanüle der HLM

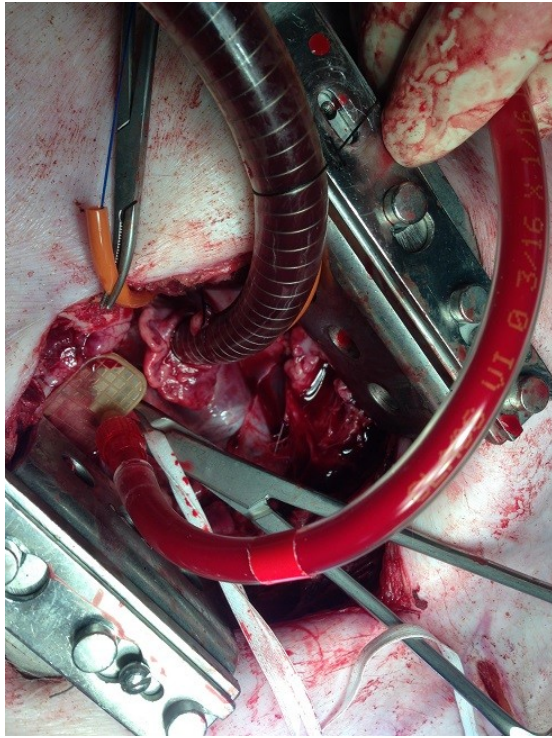


Abbildung 26: Kardioplegiegabe in die Aorta Ascendens

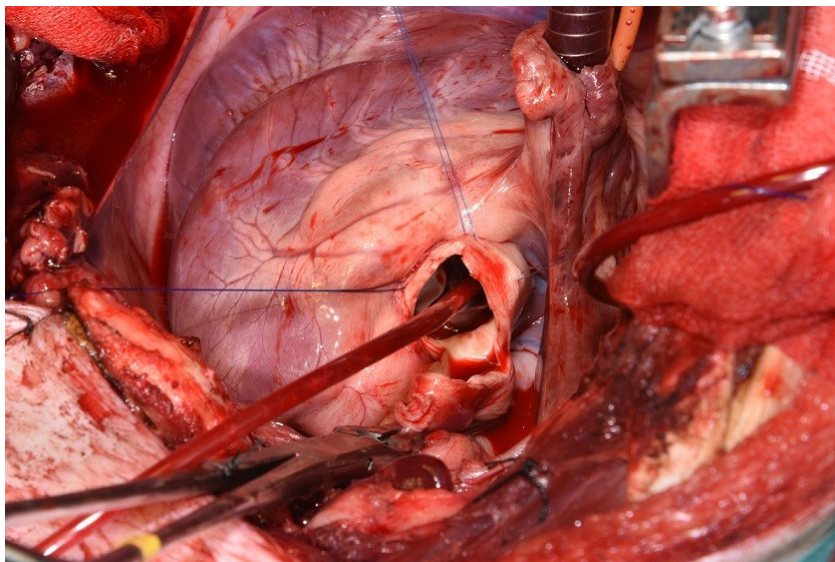


Abbildung 27: Offene Aortotomie und Aufsuchen der nativen Aortenklappe

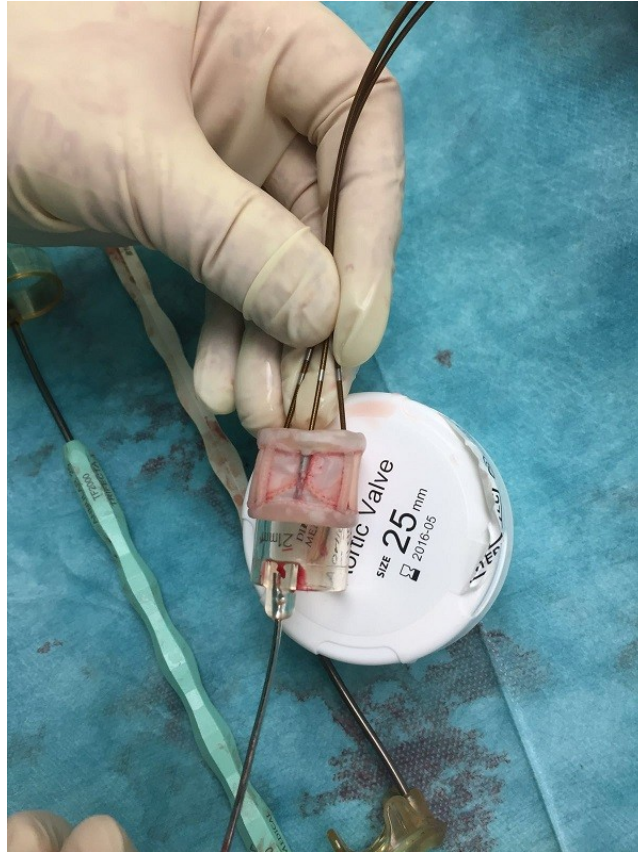


Abbildung 28: Direct-Flow Medical Prothese an Schleuse angeschlossen und der dazu passende Sizer

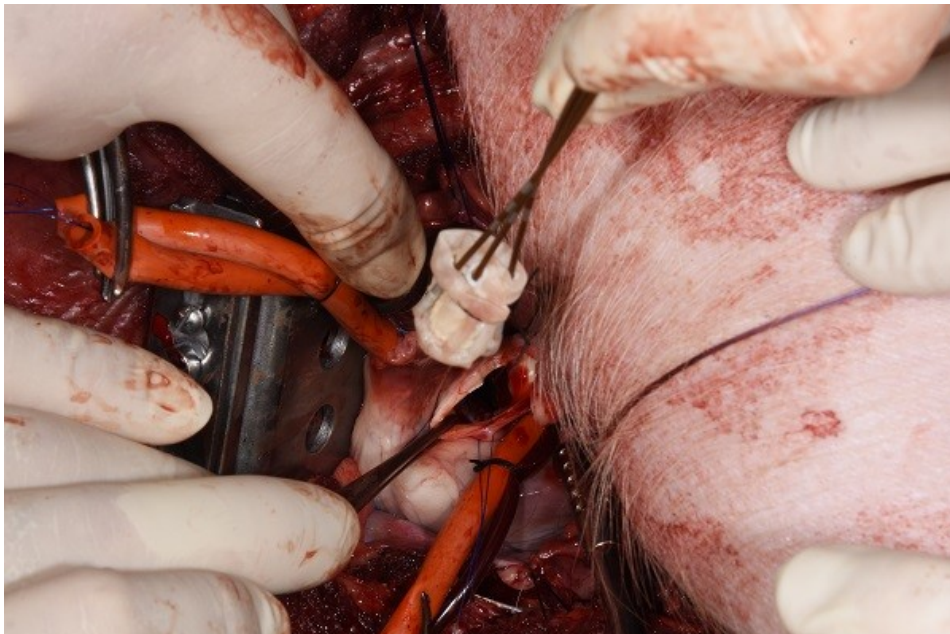


Abbildung 29: Die Klappe wird in Aortenklappenposition gebracht

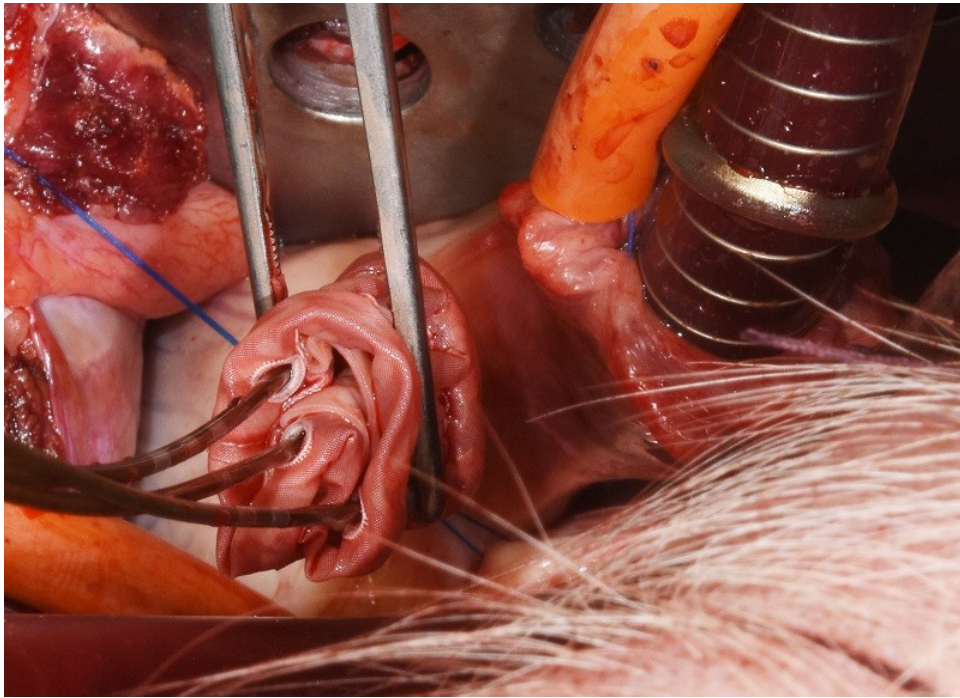


Abbildung 30: Die Klappe wird gefaltet, um sie durch den Aortenannulus zu bringen

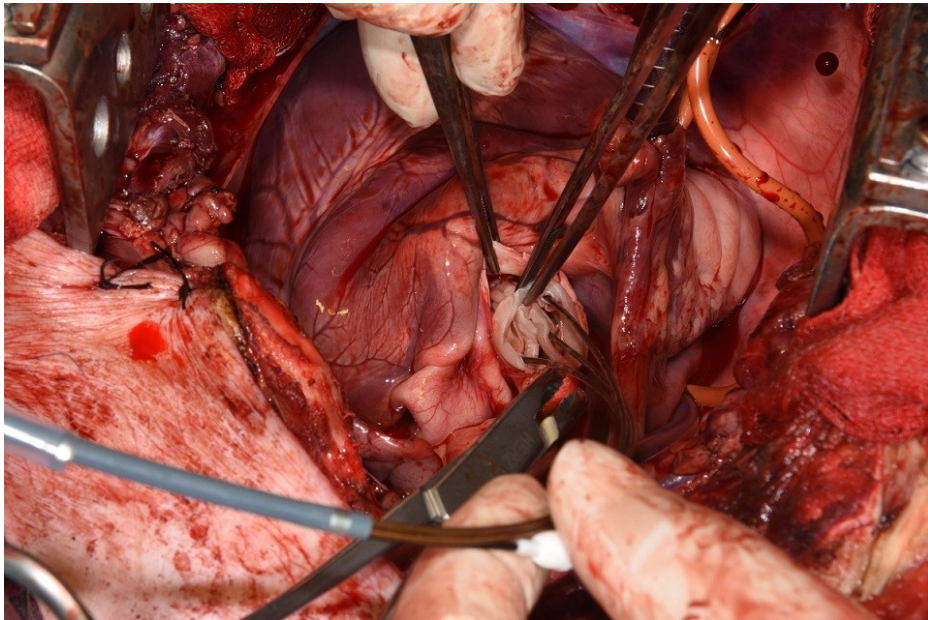


Abbildung 31: Positionierung der Prothese im Aortenannulus 1

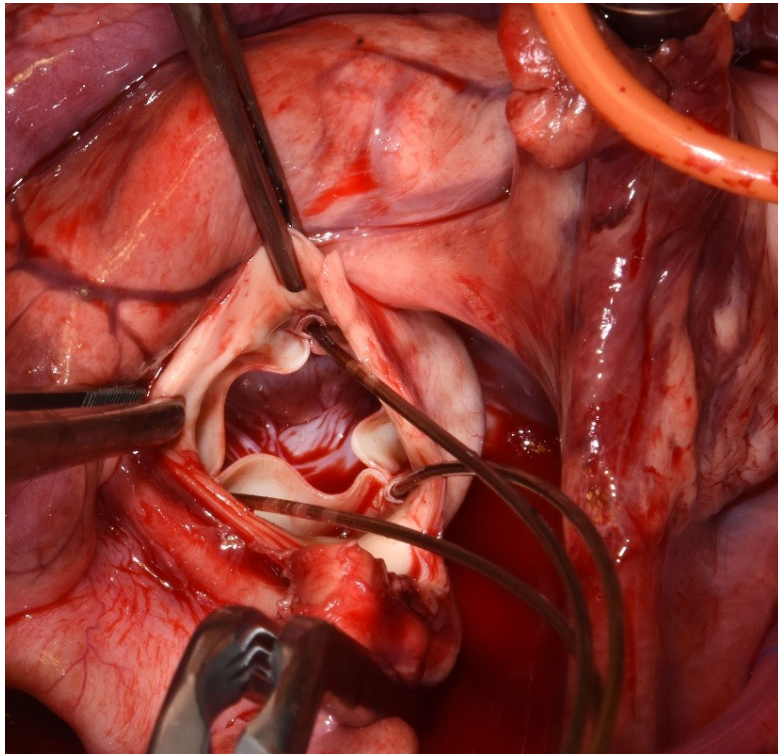


Abbildung 32: Positionierung der Prothese im Aortenannulus 2

3 Ergebnisse-Resultate

3.1 Intraoperative Ergebnisse

Versuchstier (VT) 1 hatte ein Gewicht von 70 kg. Die zu implantierende Klappengröße wird mit Hilfe von standardisierten Sizer ermittelt. Der Sizer mit Größe 23 lässt sich in den Aortenannulus problemfrei einbringen, während eine Nummer größer bereits nicht mehr passt. Daraufhin wird eine Direct-Flow mit Größe 23 implantiert. Beim Abgang vom Bypass disloziert die Prothese in den linken Ventrikel.

Bei VT 2 (79 kg) sind die Sizer 21 und 23 zu klein, während der Sizer 25 sehr gut passt. Die Entscheidung fällt auf eine Prothese der Größe 27. Die Klappe disloziert beim Abgang vom Bypass zwei Mal in den linken Ventrikel.

VT 3 ist mit 66 kg leichter als die beiden Tiere zuvor. Mittels der Sizer wird die richtige Klappengröße ermittelt und eine Prothese der Größe 25 implantiert. Beim Abgang vom Bypass disloziert die Prothese in den linken Ventrikel. Mit Hilfe von Reduktionsnähten versucht man den Annulus jetzt auf Sizergröße 23 zu verkleinern. Die dann implantierte Direct-Flow der Größe 25 disloziert nicht und zeigt eine gute Funktionalität.

Bei VT 4 (72 kg) kommt man bei der Größenbestimmung mit Sizern auf Größe 25. Die Sizer der Größen 21 und 23 sind definitiv zu klein für den Annulus. Es wird eine Reduktionsnaht auf Sizergröße 23 angelegt, bevor man die Prothese der Größe 27 implantiert. Aufgrund einer Beschädigung der Prothese während der Aortotomienahnt muss dann auf eine Prothese der Größe 25 ausgewichen werden. Beim Abgang vom Bypass kann aufgrund der durch die Prothese verlegten linken Koronararterie und des in Folge entstehenden Herzstillstandes keine Aussage über die Funktionalität der Klappe getroffen werden.

Die bei VT 5 (76 kg) mit Sizern erfolgte Größenbestimmung ergibt, dass die Sizer 23 und 25 zu klein sind und dagegen 27 zu groß ist. Nach Anlegen der Reduktionsnaht auf Sizergröße 23, wird eine 25er Direct-Flow implantiert. Die Klappe disloziert jedoch sofort bei Öffnung der Aortenklamme, da die Reduktionsnaht gerissen ist. Eine erneute Reduktionsnaht auf Sizergröße 21 erbringt nach Implantation eine Dislokation in die Aorta ascendens.

Die Ausmessung mit Sizern ergibt bei VT 6 (70 kg) einen nativen Aortenannulus von 25mm, jedoch sehr knapp bemessen. Die implantierte Prothese der Größe 29 disloziert beim Abgehen vom Bypass in den linken Ventrikel.

Bei VT 7 (85 kg) ergibt die Größenbestimmung mit Sizern einen Annulus von 27 mm. Es wird eine Reduktionsnaht mit Hilfe eines Hegarstiftes der Größe 25 um den Aortenannulus gelegt. Die implantierte Prothese der Größe 29 disloziert sofort. Der Annulus wird daraufhin durch eine Reduktionsnaht um einen Hegarstift der Größe 24 verkleinert. Die selbe Prothese wird anschließend noch einmal implantiert. Nach Abgehen vom Bypass hält sich die Prothese stabil in ihrer Position und hält einem pharmakologisch induzierten Stresstest mit systolischen Blutdrücken von über 160 mmHg stand.

Die Größenbestimmung des Aortenannulus erfolgt bei den VT 8 (64 kg), 9 (55 kg) und 10 (52 kg) ausschließlich mit Hegarstiften. Dabei ergibt sich bei VT 8 und 9 ein Annulusdurchmesser von 24 mm und bei VT 10 von 26 mm. Bei allen drei Tieren wird eine Direct-Flow der Größe 29 implantiert. Im Stresstest kann bei VT 8-10 ein sicherer Halt der Prothese gezeigt werden.

Intraoperativ wurde bei allen Versuchstieren die geringe Distanz zwischen Klappenebene und Koronarabgängen festgestellt. Zusätzlich wurde die Prothese in allen Versuchen auf höhere Drücke als die vom Hersteller angegeben aufgepumpt.

3.2 Sonografische Ergebnisse

Bei VT 1 kann nach längerer Defibrillation mittels Ultraschall die Position und der Sitz der implantierten Prothese evaluiert werden, wobei sich die Darstellung der Aortenklappe zunächst als schwierig erweist. Erst der Einsatz eines transösophagealen Ultraschalls bringt die erwünschten Bilder. Dabei stellt sich heraus, dass sich die implantierte Klappe nicht an ihrer angestrebten Position befindet, sondern tief in den linken Ventrikel disloziert ist. Es ist nun nachvollziehbar, dass die Prothese mittels Standard-Ultraschall an ihrer eigentlichen Position nicht auffindbar ist.

Bei VT 2 kann nach Implantation der Prothese und Öffnen der Aortenklappe ein sich rasch dilatierender linker Ventrikel mit Hilfe eines transösophagealen Ultraschalls (TEE) auf die Dislokation der Prothese in den linken Ventrikel zurückgeführt werden. Beim wiederholten Versuch der Implantation kann im simultan durchgeführten TEE, nach Öffnen der Aortenklappe eine zunächst korrekte Position der Prothese gezeigt werden. Im weiteren Verlauf ist die Dislozierung der Prothese in den linken Ventrikel direkt im Ultraschall zu beobachten.

Bei VT 3 kann, nach erstmaligem Versuch des Shrinkens, im Ultraschall ein stabiler Halt der Prothese mit regelrechter Bewegung der Klappentaschen ohne nennenswerte Insuffizienzen gezeigt werden. Lediglich ein kleiner paravalvulärer Fluss ist zu erkennen.

Nach der Euthanasie des VT 4, lässt sich im Ultraschall eine Schiefelage der Prothese feststellen. VT 5 liefert keine sonografischen Ergebnisse.

Bei VT 6 beginnt man mit einer präoperativen Ausmessung der Aortenklappe mittels TEE und kommt auf einen Klappendurchmesser von 2 cm. Nach Implantation kann die korrekte Position der Klappe ebenso gezeigt werden, wie die Dislozierung der Prothese in den linken Ventrikel nach Abgehen vom Bypass.

Bei VT 7 ergibt ein intraoperativer TEE vor der Sternotomie einen Klappendurchmesser von 2 cm und einen daraus errechneten Umfang von 6,28 cm. Das nach der Implantation und verschlossenen Aortotomie durchgeführte TEE zeigt einen stabilen Halt und eine gute Funktion der Klappe. Auch nach Abgehen vom Bypass kann im TEE keine Veränderung der Position und keine Insuffizienz nachgewiesen werden. Die Prothese hält absolut dicht und zeigt auch im Stresstest bei bis zu 160 mmHg Blutdruck keine Insuffizienz und keine Dislokation. Bei den VT 8-10 kann auch jeweils die korrekte Position nach Implantation, ohne Zeichen von paravalvulären Insuffizienzen gezeigt werden. Auch bei den erzeugten supraphysiologischen systolischen Blutdruckwerten bleibt die Position der Klappe stabil.

3.3 Post-Mortem Ergebnisse

Nach dem Herausnehmen des Herzens bei VT 1, kann noch einmal die Klappengröße überprüft werden. Die native Klappe hat einen gemessenen Umfang von 6,5 cm (Abbildung 33) und der errechnete Umfang der implantierten Prothese mit Größe 23 liegt bei 7,2 cm. Obwohl die Prothese einen größeren Umfang als die native Klappe besitzt, ist sie in den linken Ventrikel disloziert, wie man in Abbildung 34 erkennen kann.



Abbildung 33: Messung des nativen Klappenumfanges bei VT 1

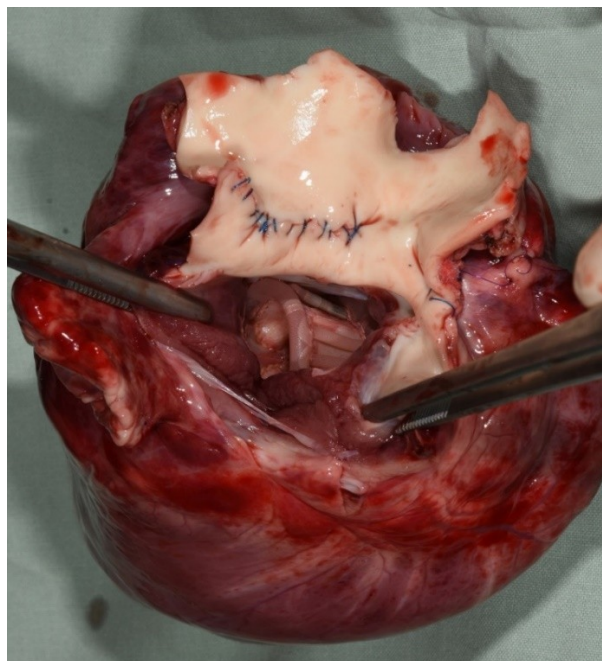


Abbildung 34: eröffnetes Herz mit dislozierter Prothese in den linken Ventrikel bei VT 1

Im Anschluss an die Herausnahme des Herzens bei VT 2 wird der Durchmesser bzw. der Umfang des Aortenannulus ermittelt. Mit einem Maßband kommt man auf circa 6 cm Umfang bei der nativen Klappe (Abbildung 35). Die Direct Flow Medical-Prothese der Größe 27 hat einen Durchmesser von 2,7 cm. Der daraus errechnete Umfang beträgt damit ($2r\pi=2,7\text{xp}\pi$) ungefähr 8,4 cm (Abbildung 36).

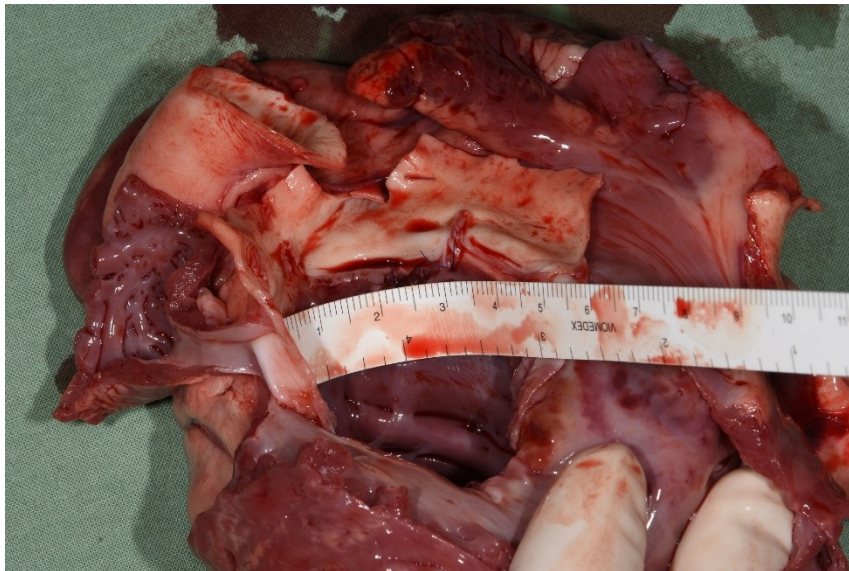


Abbildung 35: Messung des Umfanges der nativen Aortenklappe bei VT 2



Abbildung 36: Messung des Umfanges der Direct Flow Medical TAVI-Prothese

Am Herzpräparat von VT 3 lässt sich erkennen, dass die Prothese trotz starker mechanischer Manipulationen ihre Position gehalten hat (Abbildung 37). Darüber hinaus ist die Klappe ohne Hindernisse frei durchgängig. Ihr Sitz ist jedoch zu weit im Ventrikel, so dass ein Mitralsegel leicht in seiner Funktion behindert wird.

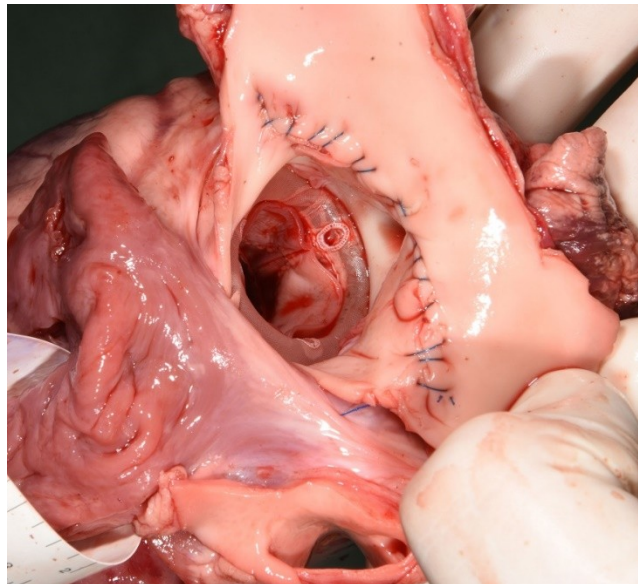


Abbildung 37: fester Sitz der Prothese bei VT 3

Nach dem Herausnehmen des Herzens von VT 4 zeigt sich, dass ein Klappenring den Hauptstamm der linken Koronararterie verschlossen hat und das linke Herz somit von der Blutversorgung abgetrennt war (Abbildung 38). Die Abmessung der nativen Klappe ergibt einen Umfang von 6,5 cm.

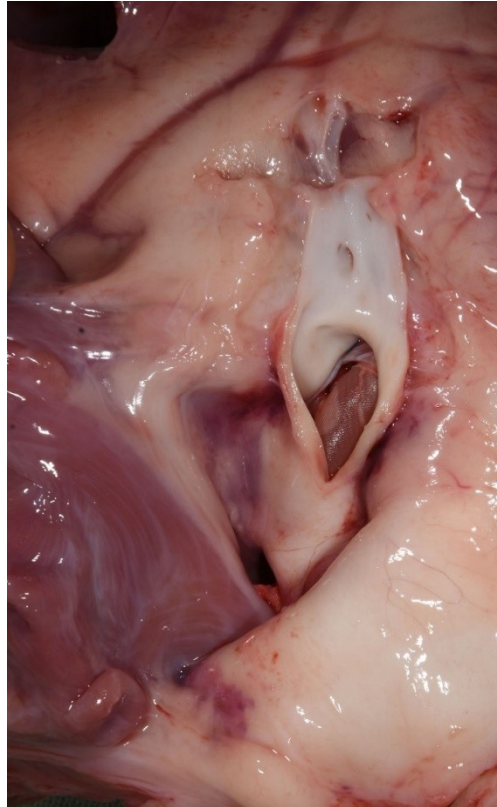


Abbildung 38: Verlegung der linken Koronararterie durch den Klappenring bei VT 4

Nach Herausnahme und Abmessen des Herzens von VT 6 ergibt sich, dass der Annulus einen Umfang von 7,5 cm besitzt (Abbildung 39) und die Aorta Ascendens auf Höhe der Aortotomie 4,5 cm. Die Klappe kann also nicht systolisch dislozieren, sondern disloziert anscheinend schon bei diastolischem Druck in den Ventrikel. Die Klappe der Größe 29 hat einen Umfang von 9,1 cm, sodass sie eigentlich zu groß für den im Umfang 7,5 cm messenden Annulus ist und somit nicht dislozieren dürfte. Ein weiteres Detail zum Einbau der Klappe ist, dass laut Herstellerangaben der Abstand der Klappe zu den Koronarabgängen 1,6 cm betragen muss. Beim Ausmessen am Präparat ergibt sich ein Abstand der Klappenebene zum Hauptstamm von 1,4 cm und zur rechten Koronararterie von 4 mm. Der vor der Operation gemessene Klappendurchmesser von 2 cm entspricht einem Umfang von 62,8 mm, was ungefähr mit dem Annulusdurchmesser korreliert.



Abbildung 39: Abmessung der nativen Klappe bei VT 6

Nach dem Herausnehmen des Herzens von VT 7 erkennt man, dass die Klappe nicht verrutscht ist (Abbildung 40). Der obere Klappenring ist wie bei der Positionierung knapp unterhalb der Koronarostien, welche komplett frei sind (Abbildung 41). Dennoch ist die Klappe zu lang, sodass die Mitralsegel etwas in ihrer Bewegung behindert sind. Zudem erkennt man, dass der Klappenring zu einer prominenten Vorwölbung der Aorta führt. Bei den VTs 8-10 konnte post-mortem die korrekte Position der Prothese jeweils gezeigt werden.

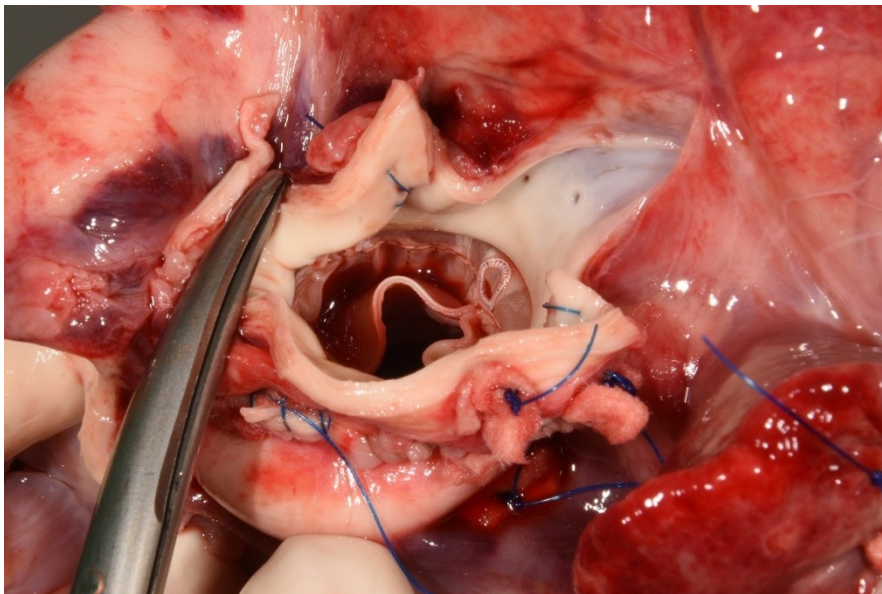


Abbildung 40: Stabile Position der Direct Flow Medical bei VT 7

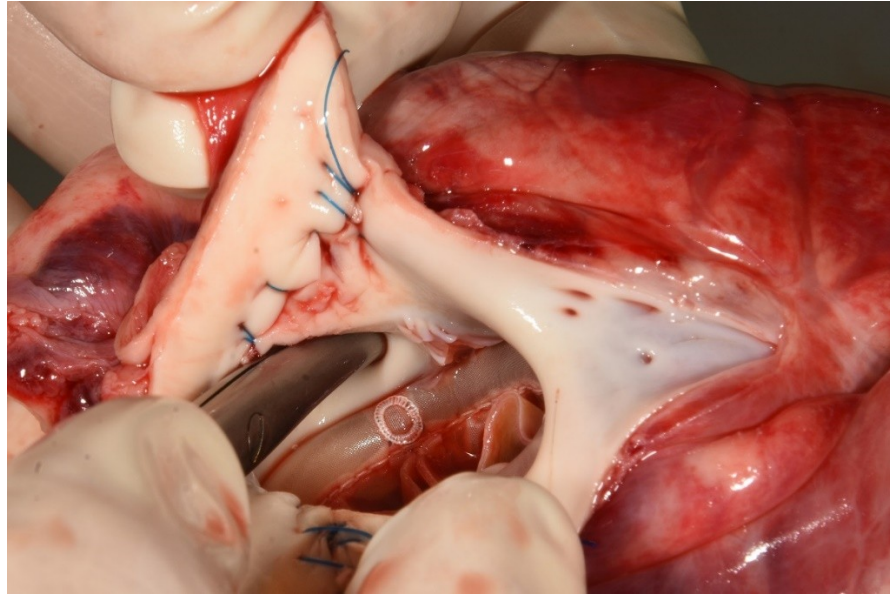


Abbildung 41: Schere zeigt freies linkes Koronarostium bei VT 7

3.4 Statistische Erfassung der Ergebnisse

In diesem Unterkapitel werden die Ergebnisse der Tierversuche in einer statistischen Auswertung zusammengefasst.

Tabelle 2 zeigt, wie bei den jeweiligen Versuchstieren die Größenbestimmung der zu implantierenden Prothese erfolgte.

In 70% der Fälle wurde ein genormter Sizer zur Größenbestimmung verwendet, in den restlichen 30% dagegen ein Hegarstift. Bei den Sizingversuchen mit Hegarstiften dislozierte die Klappe im Anschluss in keinem der Fälle. Bei Größenbestimmung mit Hilfe der Sizer konnte in 71% der Fälle eine Dislokation der Klappe beobachtet werden. Bei 57% der Tiere wird nach der Ausmessung durch Sizer eine Annulusreduktionsnaht angelegt. Drei dieser Reduktionsnähte wurden um einen Sizer angelegt und eine um einen Hegarstift. Eine der Reduktionsnähte um einen Sizer war erfolgreich und die eine um den Hegarstift ebenfalls. Die Klappe ist in diesen beiden Fällen nicht disloziert und hat sich stabil in Position gehalten. Bei Größenbestimmung mit Sizergröße 23 kommt es in 75% der Fälle zur Dislokation, bei Sizergröße 25 und 27 in allen Fällen. Reduktionsnähte auf Sizergröße 23 führen in einem Drittel der Fälle zu einem stabilen Halt der Klappe.

In Tabelle 3 ist die implantierte Klappengröße bei den jeweiligen Versuchstieren angegeben. Die Prothese der Größe 21 wurde in keinem Fall implantiert. Bei der einmaligen Implantation einer Prothese der Größe 23 kommt es zur Dislokation. Die Prothese der Größe 25 wurde in 30% der Fälle erfolgreich implantiert. Die Prothese der

Größe 27 disloziert im einzigen implantierten Fall. Bei Prothesen der Größe 29 zeigt sich in 80% der Fälle ein guter Halt.

Tabelle 4 listet das Gewicht, den gemessenen Aortenannulus, die Größe der implantierten Prothesen und deren Zusammenhänge auf. Im Durchschnitt wogen die Tiere 69 kg. Bei der Untersuchung des Aortenannulus im Verhältnis zur Prothesengröße ergibt sich, dass sich die Prothese nur bei ausreichendem Oversizing in Position hält. In allen Fällen erfolgreich implantierter Prothesen ist der Umfang der Prothese im Minimum um 9% größer als der gemessene Annulus. Der Maximalwert liegt bei 21% (6,5 mm und 15,6 mm). Im Durchschnitt wurde bei den erfolgreichen Versuchen um 16,5% größere Prothesen im

Vergleich zum gemessenen Annulus gewählt. In den erfolgreichen Fällen, bei denen reproduzierbar der Annulus mit Hegarstiften abgemessen wurde, ergibt sich ein noch eindeutigeres Bild. In diesem Kollektiv mit ausschließlich erfolgreichen Implantationen wurde im Schnitt ein Oversizing von 18% betrieben. In drei von fünf erfolgreichen Implantationen betrug der Umfang der Prothese um 20% mehr als der gemessene Aortenannulus. Bei einer Differenz von Prothesenumfang zu Aortenannulus von mehr als 10 mm kommt es in 50% zu einer Dislokation der Prothese. Bei einer Differenz von unter 8 mm kommt es in 60% zur Dislokation.

Bei der Untersuchung zwischen Gewicht des Tieres und der Größe der eingesetzten Prothese ergeben sich folgende Ergebnisse (Tabelle 4).

Das Verhältnis zwischen Körpergewicht zu Prothesendurchmesser ist bei den erfolgreichen Versuchen deutlich niedriger als bei den Versuchen mit Dislokation. Im Durchschnitt liegt das Verhältnis bei den erfolgreichen Operationen bei 2,28 und bei den Misserfolgen bei 2,8.

Untersuchungen, die das Gewicht des Tieres mit den gemessenen Annulusumfängen vergleichen sollen, ergeben folgende Ergebnisse (Tabelle 4). Für diese Berechnungen werden nur die Abmessungen des Aortenannulus post-mortem mittels Maßband herangezogen, die nicht auf diese Weise gemessen wurden sind mit x gekennzeichnet. Das Verhältnis Gewicht zu gemessenem Aortenannulusdurchmesser bewegt sich zwischen 2,9 und 4,2 und zeigt damit eine relativ große Streuung.

#Tier\Sizergröße	21	22	23	24	25	26	27
2					X		
3			X		X		
4			X		X		
5	X		X		X		
6					X		
7				X	X		X
8				X			
9				X			
10						X	

Tabelle 2: Verwendete Sizer bei den jeweiligen Versuchstieren; Erläuterungen: grün: gemessen mit standard Sizer, blau: Reduktionsnaht angefertigt mit Sizer, gelb: Reduktionsnaht angefertigt mit Hegarstift, violett: Sizing mit Hegarstiften; erfolgreiche Implantationen sind grau hinterlegt;

#Tier/Prothese	21	23	25	27	29
1		X			
2				X	
3			X		
4			X		
5			X		
6					X
7					X
8					X
9					X
10					X

Tabelle 3: Implantierte Prothesengröße bei den jeweiligen Versuchstieren; erfolgreiche Implantationen sind grau hinterlegt;

#Tier	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gewicht (kg)	70	79	66	72	76	70	85	64	55	52
gem. U_{Annulus} (mm)	65	60	72	65(72)	66	75	75	75	75	75
D_{Prothese} (mm)	23	27	25	25	25	29	29	29	29	29
U_{Prothese} (mm)	72	84,8	78,5	78,5	78,5	78,5	91	91	91	91
$U_{\text{Prothese}} - U_{\text{Annulus}}$ (mm)	7	24,8	6,5	6,5	12,5	16	15,6	15,6	15,6	9,4
Gewicht/ D_{Prothese}	3	2,9	2,6	2,9	3	2,4	2,9	2,2	1,9	1,8
Gewicht/gem. U_{Annulus}	3,3	4,2	x	3,4	x	2,9	x	x	x	x

Tabelle 4: Versuchsparameter; Erläuterungen: U=Umfang, D= Durchmesser, gem. U_{Annulus} ist der gemessene Umfang des Annulus mit den jeweiligen Methoden (rot: post-mortem mit Maßband, blau: mittels Reduktionsnaht verkleinerter Annulus, grün: mit Hegarstiften); die erfolgreichen Versuche sind farblich hervorgehoben;

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Tiere lassen sich anhand ihres Gewichtes in zwei Gruppen unterteilen: Gruppe I (VT 1- VT 7) mit 66-85 kg und Gruppe II (VT 8 - VT 10) mit 52-64 kg.

In Gruppe I (n=7) wurden konventionelle Sizer der Größe 23 (n=1), 25 (n=5) und 27 (n=1) zur Messung des Aortenannulus verwendet. Bei dem einen Tier, bei dem der Sizer 23 passte, wurde auch eine Prothese der Größe 23 implantiert. Bei den fünf Tieren, bei denen mit einem 25er Sizer der Annulus ausgemessen wurde, implantierte man in drei Fällen auch eine Prothese der Größe 25 und in den anderen beiden Fällen jeweils Prothesen der Größen 27 und 29. Bei dem einen Tier, bei dem der Sizer 27 verwendet wurde, implantierte man eine Prothese der Größe 29. In einigen der Tiere wurden damit zu große Prothesen implantiert. In allen 7 Fällen dislozierte die Prothese während der ersten Herzschläge in den linken Ventrikel, woraufhin bei allen Fällen eine Reimplantation erfolgte. Bei 57% (n=4) der Tiere in Gruppe I wurden dann Annulusreduktionsnähte, für ein gewisses Oversizing angelegt (um Sizer 23: n=3, um Hegarstift 24: n=1). Daraufhin konnte in zwei Fällen eine fest sitzende Prothese registriert werden. Eine der Reduktionsnähte um einen Sizer war erfolgreich, die eine um den Hegarstift ebenfalls (Tabelle 2). Im letzteren Fall konnte die Stabilität der Prothese in einem pharmakologisch induzierten Stresstest bis zu 160 mmHg systolisch bestätigt werden.

In Gruppe II (n=3) mit durchschnittlich kleineren Tieren, wurde die Ausmessung des Aortenannulus mit Hegarstiften (24er Hegar: n=2, 26er Hegar: n=1) durchgeführt. Aufgrund des elastischen Gewebes, konnten mit den Hegarstiften größere Annulusdurchmesser gemessen werden, als mit konventionellen Sizern möglich gewesen wäre. In allen drei Tieren wurde eine Prothese der Größe 29 implantiert. In Gruppe II zeigte sich durchwegs eine fest sitzende Prothese, was sich auch in pharmakologisch induzierten hypertensiven Stresstests von Druckwerten von bis zu 200 mmHg systolisch verifizieren lies. In den post-mortem Sektionen wurde in allen Fällen der Gruppe II die korrekt sitzenden Prothesen gezeigt. Im Vergleich der beiden Gruppen ergab sich in Gruppe I eine Dislokationsrate von 71% und in Gruppe II von 0%.

Genauere Analysen ergaben, dass bei erfolgreicher Implantation in beiden Gruppen im Durchschnitt um 16,5% Oversizing betrieben wurde. Innerhalb der Gruppe II wurden sogar um 18% größere Prothese verwendet. Im Verhältnis zwischen Körpergewicht und verwendeter Prothese, zeigt sich auf eine andere Art das erfolgreich betriebene Oversizing. Bei den erfolgreichen Versuchen war das Verhältnis stets kleiner als bei den Misserfolgen

(2,3:2,8). Die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Körpergewicht und Annulusumfang ergab jedoch keine Korrelation.

Bei allen zehn Tieren war der Prozessablauf betreffend des perioperativen und anästhesiologischen Managements perfekt standardisiert wiederholbar und die Implantation der DFM gut durchführbar.

4 Diskussion

Die Rationale des durchgeführten Tierversuches war die Erprobung einer TAVI-Prothese als „sutureless“ Aortenklappenersatz. Diese Überlegung gab es auf diese Weise noch nie und bedurfte einer experimentellen Erprobung. Die aktuell auf dem Markt erhältlichen „sutureless“-Prothesen (Perceval und Intuity EDWARDS) bestehen ausnahmslos aus einem Metallgerüst. Die im Tierversuch getestete Direct-Flow-Medical-Prothese, die bisher nur als TAVI-Prothese implantiert wurde, kommt durch ihren speziellen Bau ohne Metallgerüst aus. Durch den Verzicht auf Metall im Prothesen-Design lassen sich mögliche Langzeitvorteile ableiten. Die Ringe der Prothese können sich eventuell besser an die native Substanz anschmiegen, was einer anatomischeren Implantation entsprechen würde. Mögliche Vorteile ergeben sich auch durch die nicht mögliche Benetzbarkeit, da kein Nitinol als Metallgerüst verwendet wird. Darüber hinaus verhält sich die Direct-Flow-Medical im Gegensatz zu den beiden anderen „sutureless“-Prothesen aufgrund des metallfreien Designs weniger starr im linksventrikulären Ausflusstrakt und führt dadurch zu einer besseren Hämodynamik. Die beiden Ringe der DFM lassen sich sowohl separat als auch beliebig oft füllen und wieder entleeren. Damit ist die Prothese besser und einfacher repositionierbar als die anderen „sutureless“-Modelle.

Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass die DFM durch ihren Bau weniger weit in die Aorta ascendens ragt und somit eine tiefere Aortotomie ermöglicht. Durch das Zwei-Ring-Design der Direct-Flow-Medical besteht zudem eine subvalvuläre Verankerung der Prothese, was bei keiner der anderen „sutureless“-Prothesen der Fall ist. Ein optimalerer Halt der Prothese ist langfristig zu erwarten.

Das Zwei-Ring-Design birgt jedoch auch den Nachteil des vermehrten Kontaktes zum anterioren Mitralsegel. Der mögliche Druck auf das anteriore Mitralsegel und dessen Behinderung in seiner Bewegung ist als Schwachpunkt der DFM zu werten. Trotzdem kann die Prothese einen perfekten Langzeitverlauf bei TAVI-PatientInnen aufweisen.

Der große Vorteil, der sich für PatientInnen bei Verwendung der DFM als „sutureless“-Prothese im Vergleich zur TAVI-Implantation ergeben würde, ist die bei „sutureless“-Implantationen standardmäßig durchgeführte Entfernung des gesamten verkalkten Klappenapparates und des Detritus. Zusätzlich zu den spezifischen Vorteilen, die sich aus dem Design der DFM ergeben, lassen sich weitere positive Aspekte aus dem „sutureless“-Ansatz ableiten. Die Entfernung des gesamten verkalkten Klappenapparates ermöglicht die Implantation von Prothesen mit größeren Durchmessern und damit größeren Klappenöffnungsflächen. Folglich entstehen über der Prothese weniger hohe Druckgradienten, was zur Schonung des Herzens beitragen würde. Das Risiko für Stroke wird minimiert, da Kalkfragmente unter Sicht entfernt werden. Auch das Auftreten von paravalvulären Lecks und damit Insuffizienzen kann durch die komplette Dekalzifizierung des Klappenringes stark verringert werden. Bei chirurgischen Klappenersatzoperationen sind post-operative Aorteninsuffizienzen eher Raritäten, im Gegensatz zu den bekannt hohen Insuffizienzraten bei TAVI-Prothesen. Ebenso ist anzunehmen, dass die post-operativ notwendigen Schrittmacherraten bei Implantation unter Sicht deutlich niedriger sind als bei den TAVI-Implantationen. Bei „sutureless“-Operationen ist zudem kein präoperatives CT-Sizing notwendig und damit von großem Vorteil für PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion. Indem eine „sutureless“-Prozedur anstelle der für die Prothese eigentlich vorgesehenen Implantation via Katheter durchgeführt wird, lassen sich theoretisch einige der weiter oben beschriebenen Nachteile des TAVI eliminieren. Im Speziellen ermöglicht das Design der Direct-Flow-Medical, im Gegensatz zu den anderen „sutureless“-Prothesen, die Implantation mit der „sutureless“-Methode. Zumindest in den Überlegungen schien dieses Konzept für einen Benefit der PatientInnen zu sprechen.

In den Versuchsreihen zur Testung der Implantierbarkeit der DFM als „sutureless“-Prothese ergaben sich jedoch, im Bezug auf das Tiermodell, einige Nachteile. Schon in den ersten Versuchen wurde festgestellt, dass die Aortenwurzel, zumindest bei den zur Verfügung stehenden jungen Schweinen, extrem elastisch ist. Daraus ergab sich im Verlauf der Versuchsreihen eine hohe Dislokationsrate. Dem Problem der elastischen Aortenwurzel wurde mit extremen Oversizing begegnet, mit dem Nachteil eines hohen Druckes auf das umgebende Gewebe. Die Insufflation der Prothese auf Druckwerte, die weit über den Vorgaben des Herstellers lagen, dürfte für das umgebende Gewebe zusätzlich negative Implikationen gehabt haben. Insbesondere durch den subvalvulären Ring war ein Druck auf das anteriore Mitralsegel in post-mortem-Sektionen feststellbar. Teilweise war sogar die Bewegungsfähigkeit deutlich eingeschränkt. Der obere

Prothesenring führte im Bereich der Aortenwurzel zu einer extremen, von außen bereits sichtbaren Vorwölbung. Trotz des im Stressversuch feststehenden Prothesenmodells, kann sich bei diesem auf die Aortenwand drückenden, oberen Klappenring und dem auf das anteriore Mitralsegel drückenden, unteren Klappenring kein langfristiger Implantationserfolg einstellen. Die Nachteile des Tierversuchs aufgrund der extremen Elastizität der Aortenwurzel wären bei humanem Einsatz nicht gegeben. Nachdem die DFM als TAVI-Klappe sehr erfolgreich mit einem hohen procedural Success implantiert werden kann, müsste sich diese Erfolgsrate somit auch auf die „sutureless“-Prozedur übertragen lassen. Ein weiterer Nachteil des Schweinmodells, der sich während der Versuche ergeben hat, ist der bei Schweinen geringe Abstand der Koronarabgänge zum Annulus. Die vom Hersteller der Prothese vorgegebenen Abstände von Aortenannulus zu den Koronarostien konnten in keinem der Fälle eingehalten werden. Die aufgetretenen Verlegungen des Hauptstammes der linken Koronarie sind somit wenig verwunderlich. Allerdings spricht gerade in diesem Fall viel für die DFM als „sutureless“-Prothese, da eventuelle Ostiumobstruktionen oder zu weit intraventrikuläre Implantationen sehr einfach durch gute Neupositionierungen behoben werden können.

Betreffend der intraoperativen Ausmessungen (Sizing) des nativen Aortenannulus ergaben sich verschiedene zu diskutierende Aspekte. Aufgrund der extremen Elastizität der Aortenwurzel bei jungen Schweinen führten die ersten Sizingversuche mit Standard-Sizern fast ausnahmslos zu Dislokationen der Prothese. Erst beim Umstieg auf Hegar-Stifte zur Größenbestimmung konnte reproduzierbar die Annulusweite gemessen werden. Jedoch wurde der Annulus bis zum Maximum aufgedehnt und daraufhin die größte Prothese implantiert. Die erfolgreichen Ergebnisse zeigen damit, dass bei ausreichendem Oversizing die Prothese zwar halten kann, die oben beschriebenen Nachteile jedoch in Kauf genommen werden müssen. Zudem sind die während der Versuche durchgeführten Messungen des Aortenannulus aufgrund variierender Methoden nicht reproduzierbar genug, um konkrete Aussagen über die tatsächlichen Werte des Aortenannulus zu treffen. Tendenziell ist davon auszugehen, dass größere Tiere einen größeren Aortenannulus besitzen, jedoch können solche Werte naturgemäß variieren, wie in einigen Fällen festgestellt wurde. Daher kann das Gewicht des Tieres allein nicht für eine Größenabschätzung des Annulus herangezogen werden. Eine exakte intraoperative Abmessung der Verhältnisse war daher obligat. Dass die Prothesen der Größe 29 in einem Großteil der Fälle positive Ergebnisse zeigten, liegt in erster Linie wahrscheinlich daran, dass sie schlichtweg zu groß für den nativen Annulus der Tiere waren. Das damit

praktizierte Oversizing führte dann zum Erfolg. Mit den Hegarstiften konnte zusätzlich der Annulus genug aufgedehnt werden, um einer zu groß gewählten Prothese Raum zu schaffen.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass sämtliche Dislokationen mit Sicherheit auch auf den fehlenden Kalk der vollständig gesunden Aortenklappen junger Schweine zurückzuführen sind. Die Imitation des Kalkes mit Reduktionsnähten um den Annulus führte zwar in vereinzelten Fällen zum Erfolg, jedoch lässt sich diese Vorgehensweise wohl schwer auf die humane Anwendung übertragen. In einem der ersten Versuche konnte damit aber der prinzipiell mögliche Halt der Klappe gezeigt werden.

Limitation:

Die Limitation des Tierversuches zur Überprüfung der Machbarkeit der Implantation der Direct-Flow-Medical TAVI-Prothese als „sutureless“-Aortenklappenersatz besteht auf der einen Seite durch die technische Einschränkung des Tier-OPs und auf der anderen Seite durch das Tier-Modell „Schwein“ selbst.

Die Tatsache, dass prä-operativ keine CT-Scans des Tieres möglich waren, schränkt die Beurteilung der genauen Anatomie bei Schweinen erheblich ein. Genaue prä-operative Abmessungen, wie Abstand der nativen Klappe zu den Koronarostien, waren somit nicht möglich und konnten nur intra-operativ abgeschätzt werden. Eine post-operative angiographische Kontrolle wäre für die Beurteilbarkeit der Prothesenlage von Vorteil gewesen. Dies war jedoch ebenso wenig möglich. Darüber hinaus konnte bei den erfolgreichen Implantationen kein Langzeitverhalten getestet werden. Die dafür nötigen Kapazitäten an intensivmedizinischer Betreuung post-operativ waren im Rahmen dieses Akutversuches nicht umsetzbar.

Das Tiermodell betreffend wurde bereits weiter oben im Text auf die besondere Elastizität der Aortenwurzel bei Schweinen eingegangen. Ebenso ist an dieser Stelle die etwas andere Beziehung der Koronarabgänge zur Klappenebene bei Schweinen im Vergleich zum Menschen zu nennen. Die anatomischen Unterschiede zwischen Schwein und Mensch mögen zwar auf Kleinigkeiten beruhen, können jedoch im Falle präzise durchzuführender Implantationen entscheidend sein. Die Umsetzbarkeit des Schweinversuches auf humane Implantationen ist dadurch sehr unsicher. Das unterschiedliche Gewicht der Tiere zwischen 50 und 85 kg führte zudem zu verschiedenen Größen des Aortenannulus, so dass keine reproduzierbaren Versuche bezüglich der Messung und Implantation durchgeführt werden konnten.

In der Zusammenfassung zeigt sich die technische Machbarkeit mit einem Prozessablauf, der betreffend des perioperativen, chirurgischen und anästhesiologischen Managements perfekt standardisiert wiederholbar war. Der Nachteil war die erhöhte Dislokationsrate im Vergleich zu den Ergebnissen der DFM als TAVI-Prothese, die sich aufgrund des Tiermodells mit gesunden Aortenklappen ergibt. Die Induktion zur Erzielung einer Aortenstenose ist im Tierversuch nicht reproduzierbar. Erfolgsversprechend wäre nach geringfügiger Designveränderung der Prothese, der Einsatz der Direct-Flow-Medical als „sutureless“-Prothese im Rahmen einer Aorteninsuffizienz. Insbesondere, da für diesen Einsatzbereich die klinisch anwendbaren Prothesen anderer Hersteller stark limitiert sind. Die Durchführung dieses Tierversuches war somit entscheidend für den Informationsgewinn, dass sich die theoretischen Überlegungen auch in der Praxis prinzipiell umsetzen lassen. Die Erkenntnisse aus den Versuchsreihen können herangezogen werden, um zusammen mit dem Hersteller der Direct-Flow-Prothese ein Re-Design des Medizinproduktes zu diskutieren und umzusetzen. Im Zuge des Re-Designs wird besonders auch auf die Aspekte der Implantation bei einer Aorteninsuffizienz Bedacht genommen. Da wie bereits erwähnt im humanen Einsatz die Verwendung sowohl von sutureless-Prothesen, als auch von TAVI-Prothesen gerade bei der Aorteninsuffizienz äußerst limitiert ist, wird die Entwicklung eines optimierten Produktes von den Studienteilnehmern weiter vorangetrieben.

5 Literaturverzeichnis

1. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005 Juni; 111(24):3316-3326.
2. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *The Lancet*. 2009 März; 373(9667):956–66.
3. Vahanian A, Otto CM. Risk stratification of patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2010 Februar; 31(4):416–23.
4. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994 August; 90(2):844-853.
5. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Januar; 22(1):1-23.
6. Hurst JW, Walsh RA, Fuster V, Fang JC, editors. *Hurst's the heart manual of cardiology*. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 2013. p 1709-1765.
7. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 September; 70(2):252–89.
8. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. 1982 November; 66(5):1105–10.
9. Nadeau-Routhier C, Marsit O, Beaudoin J. Current Management of Patients with Severe Aortic Regurgitation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017 Februar; 19(2):9.
10. Mann DL, Braunwald E, editors. *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 10th ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders; 2015. p 1458-1468.
11. Topol EJ, Califf RM, editors. *Textbook of cardiovascular medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p 366-384.
12. Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ, editors. *Hurst's the heart*. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017. p 1196-1210.
13. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP3, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Juni; 63(22):2438–88.
14. Muneretto C, Bisleri G, Moggi A, Di Bacco L, Tespili M, Repossini A et al. Treating the patients in the 'grey-zone' with aortic valve disease: a comparison among conventional surgery, sutureless valves and transcatheter aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015 Januar; 20(1):90–5.
15. Henne-Bruns D, Barth E, editors. *Chirurgie*. 4., aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. p 894-907.
16. Schmitto JD, Mokashi SH, Cohn LH. Minimally-Invasive Valve Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 August; 56(6):455–62.

17. Glauber M, Ferrarini M, Miceli A. Minimally invasive aortic valve surgery: state of the art and future directions. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2015 Januar; 4(1):26–32.
18. Cosgrove DM, Sabik JF. Minimally invasive approach for aortic valve operations. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1996 August; 62(2):596–7.
19. Phan K, Tsai Y-C, Niranjana N, Bouchard D, Carrel TP, Dapunt OE et al. Sutureless aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2015 März; 4(2):100–11.
20. Rosengart TK, Feldman T, Borger MA, Vassiliades TA Jr, Gillinov AM, Hoercher KJ et al. Percutaneous and minimally invasive valve procedures: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Clinical Cardiology, Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2008 April; 117(13):1750–67.
21. Ramlawi B, Bedeir K, Lamelas J. Aortic Valve Surgery: Minimally Invasive Options. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2016 Januar-März; 12(1):27–32.
22. Miceli A, Murzi M, Gilmanov D, Fugà R, Ferrarini M, Solinas M et al. Minimally invasive aortic valve replacement using right minithoracotomy is associated with better outcomes than ministernotomy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014 Juli; 148(1):133-7.
23. Karimov JH, Santarelli F, Murzi M, Glauber M. A technique of an upper V-type ministernotomy in the second intercostal space. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Dezember; 9(6):1021–2.
24. Glauber M, Miceli A, Bevilacqua S, Farneti PA. Minimally invasive aortic valve replacement via right anterior minithoracotomy: early outcomes and midterm follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Dezember; 142(6):1577–9.
25. Phan K, Xie A, Di Eusanio M, Yan TD. A Meta-Analysis of Minimally Invasive Versus Conventional Sternotomy for Aortic Valve Replacement. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014 Oktober; 98(4):1499–511.
26. Brown ML, McKellar SH, Sundt TM, Schaff HV. Ministernotomy versus conventional sternotomy for aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *The American Association for Thoracic Surgery*. 2009 März; 137(3):670–9.
27. Murtuza B, Pepper JR, Stanbridge RD, Jones C, Rao C, Darzi A et al. Minimal access aortic valve replacement: is it worth it? *The Annals of Thoracic Surgery*. 2008 März; 85(3):1121–31.
28. Khoshbin E, Prayaga S, Kinsella J, Sutherland FW. Mini-sternotomy for aortic valve replacement reduces the length of stay in the cardiac intensive care unit: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2011 November; 1(2):e000266.
29. Murzi M, Cerillo AG, Miceli A, Bevilacqua S, Kallushi E, Farneti P, et al. Antegrade and retrograde arterial perfusion strategy in minimally invasive mitral-valve surgery: a propensity score analysis on 1280 patients. *European Journal of cardio-thoracic Surgery*. 2013 Februar; 43:167-172.
30. Cooley DA. Minimally invasive valve surgery versus the conventional approach. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1998 September; 66(3):1101–5.

31. Murzi M, Cerillo AG, Bevilacqua S, Gilmanov D, Farneti P, Glauber M. Traversing the learning curve in minimally invasive heart valve surgery: a cumulative analysis of an individual surgeon's experience with a right minithoracotomy approach for aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Juni; 41(6):1242–6.
32. Phan K, Xie A, Tsai Y-C, Black D, Di Eusanio M, Yan TD. Ministernotomy or minithoracotomy for minimally invasive aortic valve replacement: a Bayesian network meta-analysis. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2015 Januar; 4(1):3–14.
33. Al-Sarraf N, Thalib L, Hughes A, Houlihan M, Tolan M, Young V et al. Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients. *International Journal of Surgery*. 2011 Oktober; 9(1):104-9.
34. Jin XY, Pepper JR. Do stentless valves make a difference? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2002 Juli; 22(1):95–100.
35. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H et al. Linee guida per il trattamento delle valvulopatie (versione 2012). Task Force congiunta per il Trattamento delle Valvulopatie della Societa Europea di Cardiologia (ESC) e dell'Associazione Europea di Chirurgia Cardiotoracica (EACTS). *G Ital Cardiol (Rome)*. 2013; 14(3):167–214.
36. Reineke D, Gisler F, Englberger L, Carrel T. Mechanical versus biological aortic valve replacement strategies. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016 Januar; 14(4):423–30.
37. Funder JA. Current status on stentless aortic bioprosthesis: a clinical and experimental perspective. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 April; 41(4):790–9.
38. Waclawiczek H-W, editor. *Standards in der Chirurgie 2000: 110 Tabellen*. München, Bern, Wien, New York: Zuckschwerdt; 2000.p 110-114.
39. Noorani A, Radia R, Bapat V. Challenges in valve-in-valve therapy. *Journal of Thoracic Disease*. 2015 September; 7(9):1501–8.
40. Noorani A, Attia R, Bapat V. Valve-in-valve procedure: importance of the anatomy of surgical bioprostheses. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2014 Oktober;
41. Doenst T, Amorim PA, Al-Alam N, Lehmann S, Mukherjee C, Faerber G. Where is the common sense in aortic valve replacement? A review of hemodynamics and sizing of stented tissue valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 November; 142(5):1180–7.
42. Bapat V, Davies W, Attia R, Hancock J, Bolter K, Young C et al. Use of balloon expandable transcatheter valves for valve-in-valve implantation in patients with degenerative stentless aortic bioprostheses: Technical considerations and results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 September; 148(3):917-24.
43. Nishimura RA, Otto CM, RO, Carabello BA, Erwin JP3, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC Guideline 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. *Circulation*. 2014 Juni; 129(23):e521-643.
44. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien S, Booth ME, Dokholyan RS et al. Long-term safety and effectiveness of mechanical versus biologic aortic valve prostheses in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *Circulation*. 2013 April; 127(16):1647–55.
45. Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (7):CD003464.

46. Martens S, Ploss A, Sirat S, Miskovic A, Moritz A, Doss M. Sutureless aortic valve replacement with the 3f Enable aortic bioprosthesis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009 Juni; 87(6):1914–7.
47. Folliguet TA, Laborde F, Zannis K, Ghorayeb G, Haverich A, Shrestha M. Sutureless pericardial aortic valve replacement: results of two European centers. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012 Mai; 93(5):1483–8.
48. Di Eusanio M, Phan K. Sutureless aortic valve replacement. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2015 März; 4(2):123–30.
49. Dalen M, Biancari F, Rubino AS, Santarpino G, Glaser N, Praetere H de et al. Aortic valve replacement through full sternotomy with a stented bioprosthesis versus minimally invasive sternotomy with a sutureless bioprosthesis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49(1):220–7.
50. Gersak B, Fischlein T, Folliguet TA, Meuris B, Teoh KH, Moten SC et al. Sutureless, rapid deployment valves and stented bioprosthesis in aortic valve replacement: recommendations of an International Expert Consensus Panel. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 März; 49(3):709–18.
51. Di Eusanio M, Phan K, Bouchard D, Carrel TP, Dapunt OE, Di Bartolomeo R et al. Sutureless Aortic Valve Replacement International Registry (SU-AVR-IR): design and rationale from the International Valvular Surgery Study Group (IVSSG). *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2015 März; 4(2):131–9.
52. D'Onofrio A, Messina A, Lorusso R, Alfieri OR, Fusari M, Rubino P et al. Sutureless aortic valve replacement as an alternative treatment for patients belonging to the "gray zone" between transcatheter aortic valve implantation and conventional surgery: a propensity-matched, multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 November; 144(5):1010–6.
53. Martens S, Ploss A, Sirat S, Miskovic A, Moritz A, Doss M. Sutureless Aortic Valve Replacement With the 3f Enable Aortic Bioprosthesis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009 Juni; 87(6):1914-7.
54. Martens S, Sadowski J, Eckstein FS, Bartus K, Kapelak B, Sievers HH et al. Clinical experience with the ATS 3f Enable® Sutureless Bioprosthesis. *European Journal of cardiothoracic Surgery*. 2011 September; 40(3):749-55.
55. Barnhart GR, Accola KD, Grossi EA, Woo YJ, Mumtaz MA, Sabik JF et al. TRANSFORM (Multicenter Experience With Rapid Deployment Edwards INTUITY Valve System for Aortic Valve Replacement) US clinical trial: Performance of a rapid deployment aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Februar; 153(2):241-51.
56. Borger MA, Dohmen P, Misfeld M, Mohr FW. Minimal invasive implantation of an EDWARDS INTUITY rapid deployment aortic valve. *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2013; 2013:mmt011.
57. Kocher AA, Laufer G, Haverich A, Shrestha M, Walther T, Misfeld M et al. One-year outcomes of the Surgical Treatment of Aortic Stenosis With a Next Generation Surgical Aortic Valve (TRITON) trial: a prospective multicenter study of rapid-deployment aortic valve replacement with the EDWARDS INTUITY Valve System. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Januar; 145(1):110-5;

58. Phan K, Tsai Y-C, Niranjana N, Bouchard D, Carrel TP, Dapunt OE et al. Sutureless aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2015 März; 4(2):100–11.
59. Fleissner F, Molitoris U, Shrestha M, Martens A. Stent distortion after sutureless aortic valve implantation: a new complication seen with a novel surgical technique. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015 März; 20(3):436–8.
60. Bourantas CV, Serruys PW. Evolution of transcatheter aortic valve replacement. *Circ Res*. 2014 märz; 114(6):1037–51.
61. Malaisrie SC, Idriss A, Flaherty JD, Churyla A. Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Curr Atheroscler Rep*. 2016 Mai; 18(5):27.
62. Fanning JP, Platts DG, Walters DL, Fraser JF. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): valve design and evolution. *Int J Cardiol*. 2013 Oktober; 168(3):1822–31.
63. Davies H. Catheter-mounted valve for temporary relief of aortic insufficiency. *The Lancet*. 1965; 285(7379):250.
64. Mouloupoulos SD, Anthopoulos L, Stamatelopoulos S, Stefadouros M. Catheter-Mounted Aortic Valves. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1971 Mai; 11(5):423–30.
65. Phillips SJ, Ciborski M, Freed PS, Cascade PN, Jaron D. A temporary catheter-tip aortic valve: hemodynamic effects on experimental acute aortic insufficiency. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1976 Februar; 21(2):134–7.
66. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J*. 1992 Mai; 13(5):704–8.
67. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *The Lancet*. 2000 Oktober; 356(9239):1403–5.
68. Cribier A, Elchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F et al. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation*. 2002 Dezember; 106(24):3006–8.
69. Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B et al. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005 Dezember; 66(4):465–9.
70. Stortecky S, Buellfeld L, Wenaweser P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation: the procedure. *Heart*. 2012; 98 Suppl 4:iv44–51.
71. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Oktober; 42(4):1–44.

Anhang –Protokolle

Anästhesieprotokolle

Versuchstier 1:

Der erste Akutversuch wird am 04.07.2016 an einem männlichen Hausschwein mit einem Gewicht von circa 70 kg und einer Größe von 120 cm durchgeführt.

Das Tier wird um 7:25 Uhr mit 35 mg Midazolam, 1000 mg Ketamin und 140 mg Azaperon intramuskulär sediert und anschließend zur Intubation in Bauchlage auf dem Operationstisch gelagert. Zur Narkoseeinleitung erhält das Tier einen Bolus von 100 mg Propofol über die rechte Ohrvene und wird nach ausreichender Präoxygenierung mit einer speziellen Maske und einem Tubus der Größe 9,0 orotracheal intubiert. Zur Erhaltung der Narkose werden Fentanyl als Bolus und kontinuierlich in einer Dosierung von 60 ml/h, Nimbex als Bolus und kontinuierlich in einer Dosierung von 7 ml/h, sowie dem Luft-Sauerstoff-Gemisch beigefügten Sevofluran in einer Konzentration von 1,5 bis 1,8 Vol%, verabreicht. Der PEEP wird auf 5 cmH₂O festgelegt. Für die Operation wird das Tier in Rückenlage fixiert. Zu Beginn der Operation wird zusätzlich ein Bolus von 0,2 mg Robinul i.v. gegeben. Für das Monitoring wird zunächst eine arterielle Blutdrucksonde in die linke Arteria carotis communis gelegt. Über die linke V. jugularis wird ein zentralvenöser Katheter angeschlossen, mit welchem der zentralvenöse Druck und die Temperatur kontinuierlich gemessen werden. Das weitere Monitoring umfasst ein EKG, ein Pulsoximeter am Schwanz des Tieres sowie eine Kapnographie am Beatmungsgerät. Während der Operation werden dem Tier zwei 350 ml Ringer/Elomel über den ZVK zugeführt. Das Tier hat während der Operation durchgängig stabile Vitalwerte mit einer Atemfrequenz von 17/min, einer Körpertemperatur zwischen 36,6 °C und 37,5 °C und einer Sauerstoffsättigung, die stets über 95% liegt. Die Herzfrequenz kann konstant zwischen 70/min und 80/min gehalten werden. Der ETCO₂ pendelt sich zwischen 40 und 50 mmHg ein. Vor dem Gang an die Herzlungenmaschine um 9:52 Uhr erhält das Tier um 9:40 Uhr zunächst 21.000 Einheiten Heparin und um 9:45 Uhr weitere 10.000 Einheiten. Um 10:19 Uhr wird die Aorta abgeklemmt und 1000 ml Kardioplegie gegeben. Die Aortenklemme wird um 10:54 Uhr geöffnet. Das eintretende Kammerflimmern wird versucht mit einem Bolus Brevibloc 10 mg einzudämmen. Um 13:00 Uhr wird das Tier nach Protokoll euthanasiert. Die Bypasszeit betrug 185 min, die Aortenklemmzeit 38 min und die Reperfusionzeit 125 min.

Versuchstier 2:

Der Akutversuch mit Versuchstier 2 wurde am 05.07.2016 am Vormittag durchgeführt. Es handelte sich wiederum um ein männliches Hausschwein mit einem Gewicht von 79 kg und einer Größe von 130 cm.

Das Tier wird um 7:45 Uhr mit 70 mg Midazolam, 1000 mg Ketamin und 140 mg Azaperon intramuskulär sediert. Um 7:55 Uhr beginnt nach Legen eines Venflons in die Ohrvene und Präoxygenierung mit spezieller Maske die Einleitung der Narkose mit einem 100 mg Bolus Propfol i.v. Das in Bauchlage gelagerte Tier wird nun mit einem Tubus der Größe 9,0 intubiert. Die Intubation gestaltet sich ein wenig kompliziert, so dass das Tier leicht cyanotisch wird. Es muss reintubiert werden. Für die Erhaltung der Narkose wird dem Sauerstoff-Luft-Gemisch kontinuierlich zwischen 1,8 und 2,6 Vol% Sevofluran beigemischt. Der FiO_2 liegt stetig bei 80%, der PEEP bei 6 cmH₂O. Zusätzlich wird zunächst ein Bolus Nimbex (Cisatracurium) von 0,25mg/kg und dann über den einen Perfusor kontinuierlich 8 ml/h gegeben. Für die Schmerzkontrolle wird Fentanyl in einer Dosierung von 70 ml/h ebenfalls mit einem Perfusor verabreicht. Zusätzlich erhält das Tier kurz vor der Operation einen Bolus Robinul 0,2 mg i.v. Für die Operation wird das Tier nun in Rückenlage fixiert. Das verwendete Monitoring besteht aus einem EKG, einer von der Chirurgie gelegten invasiven Blutdrucksonde in der linken A. carotis communis, sowie einem zentralvenösen Katheter in der linken V. jugularis, über den der zentralvenöse Druck und die Körpertemperatur gemessen werden. Zur Messung der Sauerstoffsättigung ist am Schwanz des Tieres ein Pulsoximeter angeschlossen. Über das Narkosegerät ist eine Kapnographie angeschlossen. Vor dem Hautschnitt wird dem Tier ein weiterer Bolus Fentanyl verabreicht. Während der Operation können die Vitalparameter konstant gehalten werden. Der Puls pendelt sich zwischen 60/min und 70/min ein, während die Sauerstoffsättigung durchwegs über 95% liegt. Die Körpertemperatur bleibt konstant bei 37,5°C. Das Narkosegerät liefert konstante Werte für den ET CO_2 von 45-50 mmHg. Das Tidalvolumen liegt bei ca. 500 ml bei einer Atemfrequenz von 18/min. Es wird Druckkontrolliert und einem Druck von 20 cmH₂O beatmet. Um 8:30 Uhr wird beim Legen des ZVK und der invasiven Blutdrucksonde zunächst 5000 E Heparin verabreicht. Beim Gang an die Herzlungenmaschine um 9:30 Uhr gibt man zuvor in kurzen Abständen weitere 25000 E und 10000 E Heparin i.v. Die Aorta wird um 9:35 Uhr okkludiert, dabei wird kurzzeitig eine erniedrigte Sauerstoffsättigung von 93% gemessen. Die Klappe wird um 10:15 Uhr gesetzt. Nach einigen Komplikationen mit Wiedereröffnen der Aortotomie,

erneutem Setzen der Klappe und Defibrillationen wird das Tier um 11:30 Uhr nach Protokoll euthanasiert. Die während der Operation genommenen Blutgaswerte sind ohne Befund. Die Bypasszeit beträgt 107 min, die Aortenklemmzeit 39 min und 54 min (in Summe 93 min) und die Reperfusionzeit 8 min. Es werden 1300 ml Kardioplegie beim ersten Mal und 1000 ml beim zweiten Mal verabreicht.

Versuchstier 3:

Der Akutversuch mit Versuchstier 3 wird am 05.07.2016 am Nachmittag durchgeführt. Bei Versuchstier drei handelt es sich um ein männliches Hausschwein mit einem Gewicht von 66 kg und einer Größe von 120 cm.

Das Tier wird um 11:50 Uhr mit einer intramuskulären Injektion aus 50 mg Midazolam, 1000 mg Ketamin und 120 mg Azaperon sediert, anschließend auf den OP-Tisch gehoben und in Bauchlage für die Intubation positioniert. Um 11:58 Uhr beginnt die Einleitung der Narkose über eine Ohrvene mit einem Bolus von 50 mg Propofol, nachdem mit einer speziellen Maske ausreichend präoxygeniert wurde. Die Intubation erfolgt nicht ganz problemlos mit einem Tubus der Größe 9,0. Im Anschluss wird das Tier in Rückenlage gebracht und für die Operation fixiert. Die Erhaltung der Narkose erfolgt mit einem Bolus Fentanyl und einem Bolus Nimbex und diese dann fortlaufend über einen Perfusor (Fentanyl 60 ml/h und Nimbex 8 ml/h), sowie dem Luft-Sauerstoff-Gemisch beigefügtem Sevofluran in einer Konzentration von 1,5 bis 2,0 Vol%. Am Narkosegerät wird eine druckkontrollierte Beatmung eingestellt mit einem Tidalvolumen von durchschnittlich 540 ml, einer Atemfrequenz von 12/min und einem FiO₂ von 80%. Der Beatmungsdruck wird auf 20 cmH₂O und der PEEP auf 6 cmH₂O eingestellt. Als Monitoring stehen ein EKG und ein am Schwanz des Tieres befestigtes Pulsoximeter zur Verfügung. Darüber hinaus wird von chirurgischer Seite eine invasive Blutdrucksonde in die linke A. carotis communis gelegt und ein ZVK in linke V. jugularis gelegt. Somit können Blutdruck, Temperatur und zentralvenöser Druck kontinuierlich gemessen werden. Eine Kapnographie am Narkosegerät zeichnet den ETCO₂ auf. Dieser liegt durchgängig zwischen 40 und 45 mmHg. Während der Operation hat das Tier durchwegs einen Puls, der sich zwischen 60/min und 75/min bewegt. Zu Beginn der Operation wird, wie oben beschrieben, vor dem Hautschnitt ein Bolus Fentanyl gegeben und 5000 IE Heparin i.v. Um 12:45 Uhr, bevor an die HLM gegangen wird, erhält das Tier weitere 22.000 IE Heparin i.v. Um 13:15 Uhr bekommt es 50µg Neosynephrine i.v. Um 13:15 Uhr wird an die HLM gegangen. Nach verschiedenen Techniken und Versuchen zum Einsatz der Klappe wird das Tier um 15:00

Uhr mit einem Bolus Pentobarbital 40 ml euthanasiert. Die intraoperativ durchgeführte Blutgasanalyse ist ohne Befund. Die Bypasszeit beträgt 90 min, die Aortenklemmzeit zweimal je 29 min und die Reperfusionzeit liegt bei 24 min. Es werden beim ersten Mal 1000 ml und beim zweiten Mal 600 ml Kardioplegie gegeben.

Versuchstier 4:

Der Akutversuch mit Versuchstier 4 wird am 06.07.2016 am Vormittag durchgeführt. Es handelt sich um ein männliches Hausschwein mit einem Gewicht von 72 kg und einer Größe von 120 cm.

Das Tier erhält zur Sedierung um 7:20 Uhr Midazolam 70 mg, Ketamin 1000 mg und Azaperon 140 mg intramuskulär injiziert und wird um 7:40 Uhr mit 100 mg Propofol über eine Ohrvene eingeleitet. Zuvor wird das Tier auf den OP-Tisch gehoben, für die Intubation in Bauchlage positioniert und mit spezieller Maske präoxygeniert. Die Intubation erfolgt unter einigen Schwierigkeiten mit einem Tubus der Größe 9,0. Anschließend wird das Tier in Rückenlage für die Operation am OP-Tisch fixiert. Die Erhaltung der Narkose erfolgt mit Sevofluran in einer Konzentration von 2,0 bis 2,8 Vol%, das dem Luft-Sauerstoff-Gemisch des Narkosegeräts beigemischt wird. Außerdem werden kontinuierlich Cisatracurium in einer Konzentration von 7 ml/h zur Relaxation und Fentanyl in einer Konzentration von 58-65 ml/h zur Schmerzkontrolle verabreicht. Das Narkosegerät wird im Druck-kontrollierten Modus betrieben mit einem Beatmungsdruck von 20 cmH₂O. Es wird ein Tidalvolumen von durchschnittlich 580 ml bei einer Atemfrequenz von 18/min eingestellt. Der FiO₂ liegt bei 80% und der PEEP wird auf 6 cmH₂O gestellt. Vor dem Hautschnitt erhält das Tier zusätzlich einen Bolus Fentanyl und Robinul 0,2 mg i.v. Das verwendete Monitoring beinhaltet ein subkutanes EKG und ein Pulsoximeter am Schwanz des Tieres zur Messung der Sauerstoffsättigung. Über eine von der Chirurgie gelegte arterielle Blutdrucksonde in der linken A. carotis communis lässt sich kontinuierlich der Blutdruck messen. Über einen ZVK, der über die linke V. jugularis interna eingebracht wird, kann die Temperatur und der zentralvenöse Druck gemessen werden. Beim Anbringen der zentralen Zugänge erhält das Tier vorerst 25.000 IE Heparin i.v. Während der Operation erhält das Tier über eine Ohrvene kontinuierlich Elomel. Die Vitalwerte sind durchgängig im Normbereich. Beim Gang an die HLM um 9:08 Uhr ist das Tier bereits voll heparinisiert und es wird auf weiteres Heparin verzichtet. Um 9:10 Uhr wird die Aorta okkludiert und um 9:12 Uhr tritt Asystolie ein. Um 11:00 Uhr wird nach einigen Versuchen des Wiederbelebens und der Ursachenfindung für die Asystolie das Tier

euthanisiert. Die intraoperativ gemessenen Blutgaswerte waren ohne Befund. Die Bypasszeit beträgt 110 min, die Aortenklemmzeit in Summe 91 min und die Reperfusionzeit 13 min. Es werden insgesamt 1600 ml Kardioplegie verabreicht.

Versuchstier 5:

Der Akutversuch mit Versuchstier 5 findet am 06.07.2016 am Nachmittag statt. Es handelt sich um ein männliches Hausschwein mit einem Gewicht von 76 kg und einer Größe von 120 cm.

Um 11:30 Uhr bekommt das Tier zur Sedierung über eine intramuskuläre Injektion Midazolam 74 mg, Ketamin 1000 mg und Azaperon 140 mg verabreicht. Um 11:40 Uhr wird mit 100 mg Propofol i.v. über eine Ohrvene die Narkose eingeleitet, nachdem das Tier zuvor in Bauchlage auf dem OP-Tisch platziert und ausreichend mit spezieller Maske präoxygeniert wurde. Mit einem Tubus der Größe 9,0 kann der Atemweg gesichert werden. Anschließend wird es für die Operation in Rückenlage gebracht und fixiert. Die Erhaltung der Narkose erfolgt mit Sevofluran in einer Konzentration von 2,3 bis 2,8 Vol%, das dem Luft-Sauerstoff-Gemisch des Narkosegeräts beigemischt wird. Zur Relaxation erhält das Tier kontinuierlich Nimbox in einer Konzentration von 8ml/h und zur Analgesie Fentanyl in einer Konzentration von 30-60 ml/h. Das Narkosegerät wird im Volumenkontrollierten Modus betrieben, wobei mit einem Tidalvolumen von 660 ml und einer Atemfrequenz von 16/min beatmet wird. Der PEEP wird auf 6 cmH₂O und der FiO₂ auf 80% eingestellt. Zu Beginn der Operation erhält das Tier Robinul 0,2 mg i.v. Als Monitoring werden ein EKG und ein Pulsoximeter am Schwanz des Tieres eingesetzt. Zudem wird von chirurgischer Seite eine arterielle Blutdrucksonde in der linken A. carotis communis gelegt und ein ZVK über die linke V. jugularis interna zur Messung der Temperatur und des zentralvenösen Druckes angelegt. Beim Anschluss der zentralen Zugänge erhält das Tier direkt 25.000 IE Heparin i.v. Während der Operation bekommt das Tier kontinuierlich Volumen in Form von Elomel über eine Vene. Die Sauerstoffsättigung ist durchgängig bei über 95%, der Puls hält sich konstant im Normwert, ebenso der Blutdruck. Das ETCO₂ stellt sich bei circa 40 mmHg ein. Um 12:50 Uhr wird ohne zusätzliche Heparin-gabe an die HLM gegangen. Um 14:00 Uhr wird das Tier euthanasiert. Die Bypasszeit beträgt 60 min, die Aortenklemmzeit 48 min. Es werden insgesamt 1000 ml Kardioplegie gegeben. Die intraoperativ durchgeführte Blutgasanalyse ist ohne Befund.

Versuchstier 6:

Der Akutversuch mit Versuchstier 6 bei findet am 27.01.2017 am Vormittag statt. Es handelt sich um ein weibliches Hausschwein mit einem Gewicht von 70 kg und einer Größe von 130 cm.

Zur Sedierung erhält das Tier um 7:40 Uhr eine intramuskuläre Injektion, bestehend aus Midazolam 60 mg, Ketamin 700 mg und Azaperon 140 mg. Das Tier wird jetzt auf den OP-Tisch gehoben, in Bauchlage gebracht und präoxygeniert. Über eine Ohrvene werden anschließend 90 mg Propofol zur Narkoseeinleitung injiziert und dann mit einem Tubus der Größe 9,0 der Atemweg gesichert. Anschließend wird das Tier in Rückenlage gebracht und für die Operation fixiert. Zur Erhaltung der Narkose wird Sevofluran in einer Konzentration von 1,9 bis 2,4 Vol% dem Luft-Sauerstoff-Gemisch beigefügt. Das Tier erhält zur Relaxation einen Bolus von 28 mg Cisatracurium und für die Schmerzkontrolle kontinuierlich Fentanyl mit einer Konzentration von 14 ml/h. Das Narkosegerät wird in einem Druck-kontrollierten Modus betrieben bei einem Beatmungsdruck von 15 cmH₂O und einer Atemfrequenz zwischen 12/min und 15/min. Das Tidalvolumen bewegt sich zwischen 610 ml und 650 ml. Der FiO₂ wird auf 61% gestellt und der PEEP auf 5 cmH₂O. Die Kapnographie zeigt ein konstantes ETCO₂ von circa 40 mmHg an. Das verwendete Monitoring besteht zusätzlich aus einem EKG und einem Pulsoximeter zur Messung der Sauerstoffsättigung am Schwanz des Tieres. Von chirurgischer Seite wird eine arterielle Blutdrucksonde in die linke A. carotis communis für eine kontinuierliche Blutdruckmessung gelegt. Über die linke V. jugularis interna wird ein ZVK zur Messung der Temperatur und des zentralvenösen Druckes angeschlossen. Während der Operation sind die Vitalparameter des Tieres größtenteils im Normbereich. Zum Legen der zentralen Zugänge bekommt das Tier um 8:25 Uhr 5.000 IE Heparin i.v. Um 9:00 Uhr wird an die HLM gegangen und hierbei zusätzlich 21.000 IE Heparin i.v. verabreicht (Ziel ACT von > 600s), sowie 0,5 mg Fentanyl und weitere 28 mg Nimbex i.v. Es wird kontinuierlich Volumen in Form von Elomel i.v. verabreicht. Um 10:28 Uhr wird das Tier mit 20 ml Pentobarbital und 50 ml KCl i.v. euthanasiert. Es wird keine Blutgasanalyse durchgeführt. Die Bypasszeit beträgt 80 min, die Aortenklemmzeit 51 min und die Reperfusionzeit 7 min. Es werden 1000 ml Kardioplegie gegeben.

Versuchstier 7:

Akutversuch 7 wird an einem männlichen Hausschwein am 27.01.2017 nachmittags durchgeführt. Das Tier hat ein Gewicht von 85 kg und eine Größe von 135 cm.

Die Sedierung des Tieres beginnt um 11:25 Uhr mit einer intramuskulären Injektion von Midazolam 80 mg, Ketamin 700 mg und Azaperon 160 mg. Sobald das Tier schläft, wird es auf den OP-Tisch gehoben und in Bauch-Lage gebracht. Über eine Ohrvene erfolgt nach Präoxygenierung die Narkoseeinleitung mit 60 mg Propofol i.v. Das Tier wird anschließend mit einem Tubus der Größe 9,5 intubiert und nach Fixierung des Tubus in Rückenlage gebracht. Zur Relaxierung erhält das Tier um 11:45 Uhr einen Bolus Nimbex 16 ml i.v. und zur Analgesierung 4 ml Fentanyl als Bolus und kontinuierlich 16 ml/h i.v. Die Erhaltung der Narkose erfolgt mit Sevofluran, das in einer Konzentration von 1,1 bis 1,4 Vol% dem Sauerstoff-Luft-Gemisch beigemischt wird. Das Narkosegerät wird im Druck-kontrollierten Modus betrieben. Es wird mit einem Beatmungsdruck von 20 cmH₂O beatmet, bei einem Tidalvolumen zwischen 520 ml und 560 ml und einer Atemfrequenz von 18/min bis 20/min. Der FiO₂ wird auf 72% und der PEEP auf 5 cmH₂O gestellt. Das verwendete Monitoring besteht aus EKG und Pulsoximeter am Schwanz des Tieres. Am Narkosegerät ist eine Kapnographie angeschlossen, die kontinuierlich Werte zwischen 40 und 50 mmHg anzeigt. Von chirurgischer Seite wird zur Überwachung des Blutdrucks in die A. carotis communis eine arterielle Druckmessleitung gelegt. Über einen ZVK in der V. jugularis interna kann der zentralvenöse Druck und die Körpertemperatur gemessen werden. Zur Leitungsheparinisierung erhält das Tier um 11:58 Uhr 5000 E Heparin i.v. Während der Operation sind die Vitalparameter im Normbereich, nur die Körpertemperatur ist mit knapp 39°C etwas erhöht. Bevor an die HLM gegangen wird, gibt man dem Tier um 12:20 Uhr zur Vollheparinisierung 24.000 E Heparin i.v. und um 12:30 Uhr weitere 10.000 E Heparin i.v. Die HLM läuft um 12:35 Uhr an und um 12:47 Uhr geht die Aorta zu. Die Aorta geht um 13:37 Uhr wieder auf. Das weiterhin gut funktionierende Herz wird jetzt einem Stresstest unterzogen. Es werden 100 mg Ephedrin, 500 µg Neosynephrine und 0,1 mg Suprarenin i.v. verabreicht. Diese Maßnahmen führen zu einem Blutdruckanstieg auf über 160 mmHg systolisch und einer Tachykardie von über 180/min. Um 14:15 Uhr wird das Tier mit 20 ml Pentobarbital und 40 ml KCl i.v. euthanasiert. Die Bypasszeit liegt bei 79 min, die Aortenklemmzeit bei 53 min und die Reperfusionzeit bei 5 min. Es werden 3100 ml Kardioplegie verabreicht.

Versuchstier 8:

Akutversuch 8 wird an einem männlichen Hausschwein am 23.03.2017 vormittags durchgeführt. Das Tier hat ein Gewicht von 64 kg.

Die Sedierung des Tieres beginnt um 9:15 Uhr mit einer intramuskulären Injektion von Midazolam 45 mg, Ketamin 650 mg und Azaperon 120 mg. Sobald das Tier schläft, wird es auf den OP-Tisch gehoben und in Bauch-Lage gebracht. Über eine Ohrvene erfolgt nach Präoxygenierung die Narkoseeinleitung mit 50 mg Propofol i.v. Das Tier wird anschließend mit einem Tubus der Größe 8,0 intubiert und nach Fixierung des Tubus in Rückenlage gebracht. Zur Relaxierung erhält das Tier um 9:35 Uhr einen Bolus Nimbex 0,4 mg/kg i.v. und zur Analgesierung 30 ml Fentanyl als Bolus und kontinuierlich 25 ml/h i.v. Die Erhaltung der Narkose erfolgt mit Sevofluran das in einer Konzentration von 1,1 bis 1,4 Vol% dem Sauerstoff-Luft-Gemisch beigemischt wird. Das Narkosegerät wird im Druck-kontrollierten Modus betrieben. Es wird mit einem Beatmungsdruck von 20 bis 24 cmH₂O beatmet, bei einem Tidalvolumen zwischen 380 ml und 420 ml und einer Atemfrequenz von 18/min bis 20/min. Der FiO₂ wird auf 71% und der PEEP auf 5 cmH₂O gestellt. Das verwendete Monitoring besteht aus EKG und Pulsoximeter am Schwanz des Tieres. Am Narkosegerät ist eine Kapnographie angeschlossen, die kontinuierlich Werte zwischen 40 und 50 mmHg anzeigt. Von chirurgischer Seite wird zur Überwachung des Blutdrucks in die A. carotis communis eine arterielle Druckmessleitung gelegt. Über einen ZVK in der V. jugularis interna kann der zentralvenöse Druck und die Körpertemperatur gemessen werden. Zur Leitungsheparinisierung erhält das Tier um 9:50 Uhr 5000 E Heparin i.v. Während der Operation sind die Vitalparameter im Normbereich, nur die Körpertemperatur ist mit knapp 39°C etwas erhöht. Bevor an die HLM gegangen wird, gibt man dem Tier um 11:15 Uhr zur Vollheparinisierung 20.000 E Heparin i.v. Die HLM läuft um 11:30 Uhr an und um 11:40 Uhr geht die Aorta zu. Das Tier erhält hier einen Bolus von 10 mg Nimbex und 0,5 mg Fentanyl. Die Aorta geht um 12:15 Uhr wieder auf. Um 13:35 Uhr wird das Tier mit 20 ml Pentobarbital und 40 ml KCl i.v. euthanasiert und wird dabei mit weiteren 0,5 mg Fentanyl analgesiert.

Versuchstier 9:

Akutversuch 9 wird an einem männlichen Hausschwein am 23.03.2017 nachmittags durchgeführt. Das Tier hat ein Gewicht von 55 kg.

Die Sedierung des Tieres beginnt um 13:00 Uhr mit einer intramuskulären Injektion von Midazolam 50 mg, Ketamin 600 mg und Azaperon 120 mg. Sobald das Tier schläft, wird es auf den OP-Tisch gehoben und in Bauch-Lage gebracht. Über eine Ohrvene erfolgt nach Präoxygenierung die Narkoseeinleitung mit 50 mg Propofol i.v. Das Tier wird anschließend mit einem Tubus der Größe 8,0 intubiert und nach Fixierung des Tubus in Rückenlage gebracht. Zur Relaxierung erhält das Tier um **13:11** Uhr einen Bolus Nimbex von 10 ml i.v. und zur Analgesierung kontinuierlich 25 ml/h Fentanyl i.v. Die Erhaltung der Narkose erfolgt mit Sevofluran das in einer Konzentration von 1,7 bis 1,8 Vol% dem Sauerstoff-Luft-Gemisch beigemischt wird. Das Narkosegerät wird im Druckkontrollierten Modus betrieben. Es wird mit einem Beatmungsdruck von 20 cmH₂O beatmet, bei einem Tidalvolumen von circa 500 ml und einer Atemfrequenz von 16/min bis 18/min. Der FiO₂ wird auf 71% und der PEEP auf 5 cmH₂O gestellt. Das verwendete Monitoring besteht aus EKG und Pulsoximeter am Schwanz des Tieres. Am Narkosegerät ist eine Kapnographie angeschlossen, die kontinuierlich Werte zwischen 35 und 40 mmHg anzeigt. Von chirurgischer Seite wird zur Überwachung des Blutdrucks in die A. carotis communis eine arterielle Druckmessleitung gelegt. Über einen ZVK in der V. jugularis interna kann der zentralvenöse Druck und die Körpertemperatur gemessen werden. Zur Leitungsheparinisierung erhält das Tier um 13:20 Uhr 5000 E Heparin i.v. Während der Operation sind die Vitalparameter im Normbereich. Bevor an die HLM gegangen wird, gibt man dem Tier um 13:49 Uhr zur Vollheparinisierung 17.500 E Heparin i.v. Die HLM läuft um 13:55 Uhr an und um 14:05 Uhr geht die Aorta zu. Das Tier erhält hier einen Bolus von 10 mg Nimbex und 0,5 mg Fentanyl. Die Aorta geht um 14:40 Uhr wieder auf und um 14:45 Uhr wieder zu. Das Ende der HLM ist um 15:05 Uhr. Um 15:55 Uhr wird das Tier mit 20 ml Pentobarbital und 40 ml KCl i.v. euthanasiert.

Versuchstier 10:

Akutversuch 10 wird an einem männlichen Hausschwein am 27.03.2017 vormittags durchgeführt. Das Tier hat ein Gewicht von 52 kg.

Die Sedierung des Tieres beginnt um 7:30 Uhr mit einer intramuskulären Injektion von Midazolam 36 mg, Ketamin 600 mg und Azaperon 80 mg. Sobald das Tier schläft, wird es auf den OP-Tisch gehoben und in Bauch-Lage gebracht. Über eine Ohrvene erfolgt nach Präoxygenierung die Narkoseeinleitung mit 50 mg Propofol i.v. Das Tier wird anschließend mit einem Tubus der Größe 8,0 intubiert und nach Fixierung des Tubus in Rückenlage gebracht. Zur Relaxierung erhält das Tier einen Bolus Nimbex 0,4 mg/kg i.v. und zur Analgesierung 2 ml Fentanyl als Bolus und kontinuierlich 20 ml/h i.v. Die Erhaltung der Narkose erfolgt mit Sevofluran das in einer Konzentration von 1,8 Vol% dem Sauerstoff-Luft-Gemisch beigemischt wird. Das Narkosegerät wird im Druckkontrollierten Modus betrieben. Es wird mit einem Beatmungsdruck von 20 cmH₂O beatmet, bei einem Tidalvolumen zwischen 560 ml und einer Atemfrequenz von 17/min. Der FiO₂ wird auf 71% und der PEEP auf 6 cmH₂O gestellt. Das verwendete Monitoring besteht aus EKG und Pulsoximeter am Schwanz des Tieres. Am Narkosegerät ist eine Kapnographie angeschlossen, die kontinuierlich Werte zwischen 35 und 40 mmHg anzeigt. Von chirurgischer Seite wird zur Überwachung des Blutdrucks in die A. carotis communis eine arterielle Druckmessleitung gelegt. Über einen ZVK in der V. jugularis interna kann der zentralvenöse Druck und die Körpertemperatur gemessen werden. Zur Leitungsheparinisierung erhält das Tier um 8:15 Uhr 5000 E Heparin i.v. Während der Operation sind die Vitalparameter im Normbereich. Bevor an die HLM gegangen wird, gibt man dem Tier um 8:30 Uhr zur Vollheparinisierung 16.000 E Heparin i.v. und je eine Bolus Fentanyl (0,5 mg) und Nimbex (20 mg). Die HLM läuft um 9:00 Uhr an und um 9:14 Uhr geht die Aorta zu. Die Aorta geht um 9:55 Uhr wieder auf. Um 10:30 Uhr wird das Tier mit 20 ml Pentobarbital und 40 ml KCl i.v. euthanasiert.

OP-Protokolle

Versuchstier 1

Der Zugang zum Herzen erfolgt abweichend vom eigentlichen Plan über eine rechtsseitige Thorakotomie. Eine Verlängerung des Schnittes ist notwendig, um schließlich ganz zum Herzen zu gelangen und das Herz und die Aorta darzustellen. Die HLM wird wie geplant mit arterieller Kanüle über die A. femoralis und der venösen Kanüle über das rechte Herzohr im rechten Vorhof angeschlossen. Zur Myokardprotektion wird eine kristalloide Kardioplegielösung antegrad appliziert. Nach Abklemmen der Aorta und Aortotomie wird die native Aortenklappe des Versuchstiers exzidiert und anschließend die Größe des Aortenannulus mit den passenden Sizern ermittelt. Nach genauem Abmessen entscheidet man sich für eine DFM der Größe 23. Die Klappe wird zusammengefaltet und in den Ventrikel vorgeschoben, wobei der untere der beiden Hohlringe mit dem Kontrastmittel unter Druck befüllt wird, sodass sich die Klappe einseitig schon entfalten kann. Daraufhin zieht man die Prothese nach oben bis der gefüllte untere Ring am Annulus fest sitzt. Die Klappe kann weiterhin noch genau positioniert werden, bis der obere Ring befüllt wird. Dabei verankert sich die Klappe fest in der Aortenwurzel und passt sich den anatomischen Verhältnissen an.

Nach mehrmaligem Prüfen wird die Aorta wieder zugenäht und die Aortenklemme entfernt. Das Herz sollte nun eigentlich wieder von selbst zu Schlagen beginnen. Hier entstehen jedoch erhebliche Komplikationen. Anstelle von Kontraktionen des Ventrikels ist nur Kammerflimmern am Monitor zu beobachten, was einem Herzkreislaufstillstand gleichzusetzen ist. Mehrmalige Versuche der Defibrillation, sowohl mit den Elektroden direkt am Herzen, als auch extrakorporal, führen jedoch nur kurz zu koordinierten Ventrikelkontraktionen. Am Herzen wird mit bis zu 20 J und extrakorporal mit 270 J defibriert. Die Defibrillation ändert jedoch nichts am Fortbestehen des Kammerflimmerns. Erst nach längerer Zeit gelingt es einen normalen Herzrhythmus mit einem Auswurf zu erreichen. Es lässt sich eine Pulskurve beobachten und damit die Herzaktion verifizieren. Die Anzahl der Defibrillationen und zwischenzeitlichen Herzmassagen ist sehr hoch.

Mittels Ultraschall kann jetzt die Position und der Sitz der implantierten Prothese evaluiert werden, wobei sich die Darstellung der Prothese zunächst als schwierig erweist. Erst der Einsatz eines transösophagealen Ultraschalls bringt die erwünschten Bilder. Dabei stellt

sich heraus, dass sich die implantierte Klappe nicht an ihrer angestrebten Position befindet, sondern tief in den linken Ventrikel disloziert ist. Jetzt ist nachvollziehbar, dass die Prothese mittels Standard-Ultraschall an ihrer eigentlichen Position nicht auffindbar war.

Es stellt sich heraus, dass die implantierte Klappe offensichtlich zu klein ist. Eine Nummer größer wäre die bessere Wahl gewesen. Die Dislozierung der Klappe wurde wahrscheinlich durch die vielen Schocks und Herzmassagen zusätzlich begünstigt.

Im nächsten Versuch soll eine größere Klappe implantiert werden.

Versuchstier 2

Anstelle einer seitlichen Thorakotomie wird bei Versuchstier 2 eine komplette Sternotomie durchgeführt, um das OP-Feld zu vergrößern und bessere Sicht auf die Aorta zu erhalten. Subjektiv betrachtet ist bei Versuchstier 2 das Herz sehr groß und ähnlich der Größe eines menschlichen Herzens.

Nach Anschluss der HLM, wiederum über A. femoralis und rechtes Herzohr, wird die Aorta geklemmt und aortotomiert. Unter Sicht können die drei Taschen der nativen Aortenklappe entfernt werden. Mittels der standardisierten Sizer lässt sich dann die passende Prothesengröße ermitteln. Die Größe 25 des Sizers passt exakt in den Annulus, während 23 und 21 viel zu klein sind. Daraufhin fällt die Entscheidung auf eine Prothese der Größe 27, um ein gewisses Oversizing zu erreichen. Die Prothese wird ebenso wie bei Versuchstier 1 positioniert und anschließend insuffliert. Nach der Prüfung der festen Verankerung der Klappe wird die Aorta wieder verschlossen und die Aortenklemme geöffnet. Sofort füllt sich das Herz mit Blut und dilatiert in kürzester Zeit. Ein rasch durchgeführter TEE zeigt die Dislokation der Klappe in den linken Ventrikel nach Öffnen der Aortenklemme.

Es erfolgt eine erneute Aortotomie zur Bergung der Klappe aus dem Ventrikel und zur Repositionierung, welche nach Insufflation der Prothese wieder zugnäht wird. Beim erneuten Öffnen der Klemme kann bei simultaner Durchführung eines TEE zunächst die korrekte Position der Prothese gezeigt werden, bis sie unter Sicht im Ultraschall wieder in den linken Ventrikel disloziert. Eine dritte Aortotomie zur Bergung der Klappe ist notwendig. Bei der nächsten Positionierung versucht man die Klappe mit drei Nähten in der angestrebten Position zu fixieren, jedoch ergibt sich bei der Insufflation der Prothese, dass beim Setzen der Fixationsnaht das Hohlraumgerüst verletzt wurde. Die Klappe kann somit keinen Druck mehr aufbauen und ist defekt. Da es sich bei Versuchstier 2 um ein großes Schwein mit einem relativ großen Herz handelt und die defekte Klappe die einzige in der

richtigen Größe war, muss der Versuch bei diesem Tier abgebrochen werden. Das Tier wird nach Protokoll euthanasiert. Die Prothese ist eigentlich zu groß für den Aortenannulus, jedoch hält sich die Klappe dennoch nicht in ihrer Position und wird bei geringstem Widerstand in den Ventrikel geschwemmt. Ein möglicher Grund dafür könnte die im Verlauf der Operation gewonnene Erkenntnis sein, dass die Aortenwurzel bei Schweinen viel weicher und elastischer ist als bei Menschen. Die enorme Elastizität könnte der Grund sein, weshalb zu große Klappen keinen richtigen Halt in der Aortenwurzel finden. Während der Operation konnten jetzt auch die Blutgaswerte des Tieres gemessen werden.

Versuchstier 3

Für die Operation erhofft man sich, dass das leichtere Schwein ein kleineres Herz und damit einen kleineren Aortenannulus besitzt. Da die bisherigen Versuche ergeben haben, dass die Klappen eher zu klein als zu groß sind, verspricht man sich, bei einem kleineren Tier mit einer großen Prothese einen besseren Halt zu erreichen.

Die Operation erfolgt, wie bei Versuchstier 2, mit medianer Sternotomie als Zugang zum Herzen. Nach Klemmen der Aorta wird mittels der Sizer die Größe der einzubauenden Prothese evaluiert. Dabei spielt vor allem die Überlegung eine Rolle, wie viel größer die Prothese gewählt werden muss, um nicht zu dislozieren (Oversizing). Es wird die größte zur Verfügung stehende Prothese, eine DFM der Größe 25 ausgewählt und nach Anschluss der HLM über die A. femoralis und das rechte Herzohr positioniert und implantiert. Nach dem Insufflieren der Prothese überprüft man den Halt der Prothese, verschließt die Aorta und öffnet die Aortenklemme. Die Klappe disloziert aber wieder in den Ventrikel. Der Gegenstrom der plötzlich geöffneten Aorta scheint für den Halt der Klappe zu viel zu sein. Ebenso könnte ein gewisser Gegendruck fehlen, der bei leer gesaugtem Ventrikel natürlich fehlt.

Man versucht jetzt den Aortenannulus kleiner zu machen (shrinken auf Sizergröße 23), um wenigstens einen Versuch mit einer stabil sitzenden Klappe zu haben. Dazu legt man eine Naht rund um den Aortenannulus und zieht diese zusammen. In dem verkleinerten Aortenannulus ist die Klappe somit unverrückbar positioniert. Dieses Modell ähnelt jetzt eher dem eines verkalkten Aortenannulus eines erwachsenen alten Menschen.

Nachdem Zunähen der Aorta und dem Öffnen der Klemme zeigt sich keine Dilatation des linken Ventrikels. Zudem verdeutlicht ein Ultraschall den stabilen Halt der Prothese und zeigt keine nennenswerten Insuffizienzen. Lediglich ein kleiner paravalvulärer Fluss ist zu

erkennen. Die Klappentaschen öffnen gut und zeigen auch keine großen Insuffizienzen. Das Herz lässt sich leicht wieder in einen Rhythmus bringen und zeigt prompt einen guten Auswurf aus dem Ventrikel. Das Blutgaslabor zeigt keine Auffälligkeiten.

Da in das Klappenhohlgerüst dieses Mal ein röntgendichtes Medium insuffliert ist, kann zusätzlich mit einem Bildwandler die Position der Klappe bestätigt werden. Im Anschluss wird das Tier euthanasiert und das Herz entfernt.

An Versuchstier 3 kann gezeigt werden, dass die Prothese bei engerem Aortenannulus eine gute Funktion hat.

Versuchstier 4

Anstelle der seitlichen Thorakotomie, wie es im Protokoll steht, wird aus Gründen der besseren Sicht eine mediane Sternotomie durchgeführt. Die Schritte zur Darstellung der Aortenklappe erfolgen dann nach Protokoll. Die native Aortenklappe des Tieres wird entfernt und die optimale Prothesengröße mit Hilfe der Sizer ermittelt. Die Sizergrößen 21 und 23 sind zu klein und rutschen durch den Annulus, Sizergröße 25 passt jedoch. Man entschied sich daraufhin für eine Prothese der Größe 27. Um der DFM einen gewissen Grad an Halt zu verschaffen wird dann der Aortenannulus auf Sizergröße 23 geshrinkt. Hierzu legt man eine Naht um den Annulus, während sich der Sizer mit Größe 23 im Lumen befindet. So ist es möglich den Aortenannulus auf einen kleineren Umfang zu shrinken und in einem gewissen Rahmen den Kalk beim Menschen zu imitieren. Die Implantation der Prothese erfolgt nach dem Shrinken auf die gleiche Weise. Bei der Aortotomienahrt wird die Prothese jedoch so beschädigt, dass sie die Flüssigkeit unter dem Druck nicht mehr halten kann und ausläuft. Gezwungenermaßen muss man dann auf eine Prothese mit Größe 25 ausweichen. Nach der Positionierung und Insufflation der neuen Klappe kann die Aorta diesmal ohne Komplikation verschlossen werden. Beim Öffnen der Aortenklemme hält sich die Prothese zunächst in ihrer Position, jedoch beginnt das Herz nicht wieder zu schlagen. Nach Defibrillation von bis zu 10 J intrakorporal beginnt nur der rechte Ventrikel wieder mit Kontraktionen. Es wird angenommen, dass die linke Koronararterie vom Zufluss abgeschnitten ist und der linke Ventrikel somit nicht perfundiert wird. Das Herz ist nicht mehr zu retten und keine Aussage über die Prothese möglich. Das Tier wird daraufhin nach Protokoll euthanasiert. Im Ultraschall läßt sich sich eine leichte Schiefelage der Prothese erkennen.

Versuchstier 5

Bei der Operation versucht man zunächst über eine Ministernotomie das Herz und die Aorta darzustellen. Nach Anschluss der HLM über Arteria femoralis und rechtes Herzohr kann die Aorta geklemmt und eröffnet werden. Die native Klappe des Schweines wird wie bei den anderen Versuchstieren exziiert und die passende Prothesengröße mittels der Sizer bestimmt. Die Sizer der Größe 23 und 25 sind für den Aortenannulus des Versuchstieres zu klein und rutschen durch. Der Sizer mit Größe 27 ist zu groß und kann nicht platziert werden. Es wird dann die größte vorhandene Prothese mit Größe 25 gewählt. Um der Prothese wiederum ein wenig mehr Halt in der Aortenwurzel zu schaffen, versucht man den Aortenannulus auf Größe 23 zu shrinken. Aufgrund des kleineren OP-Feldes bei der Ministernotomie kann die Shrink-Naht um den Annulus nicht geknüpft werden, woraufhin man den Hautschnitt erweitert und auf eine komplette Sternotomie umschwenkt. Eine erneute Größenbestimmung der Prothese mit Sizer kann die vorigen Ergebnisse bestätigen. Daraufhin wird eine Klappe der Größe 25 implantiert. Sofort nach der Insufflation und der Positionierung disloziert die Prothese jedoch, da die Shrinknaht gerissen ist. Es folgt ein weiterer Versuch den Aortenannulus zu shrinken, was zunächst gelingt, und so die Prothese der Größe 25 implantiert werden kann. Nach Schließen der Aorta und Öffnen der Klemme kann nur eine erneute Dislozierung der Klappe in den linken Ventrikel festgestellt werden. Die anschließende Eröffnung der Aortotomie und Shrinken des Annulus auf Sizergröße 21 erbringt nach Implantation, Verschluss der Aorta und Öffnung der Aortenklemme dieses Mal eine Disklokation in die Aorta Ascendens. Der Versuch wird daraufhin abgebrochen und das Tier euthanasiert.

Versuchstier 6

Vor der Operation wird die Aortenklappe über ein TEE zunächst ausgemessen. Dabei ergibt sich ein Klappendurchmesser von 2 cm. Der kardiopulmonale Bypass wird wie gehabt mit dem venösen Schenkel über das rechte Herzohr und mit dem arteriellen Schenkel über die A. femoralis angeschlossen. Danach wird ein Vent in eine Pulmonalvene gelegt und anschließend die Aorta geklemmt und Kardioplegie antegrad in die Aorta Asc. appliziert. Daraufhin wird die Aorta geöffnet und die native Aortenklappe exziiert. Jetzt wird mit Sizern die Größe der künstlichen Klappe ermittelt. Beim Ermitteln der Prothesengröße ergibt sich, dass die Sizergröße 29 zu groß und 25 zwar zu klein ist, aber gerade noch passend ist. Um eine Rauigkeit auf Klappenebene zu simulieren, wird ein

78mm Klettstreifen in den Aortenannulus eingenäht. Es soll jetzt die Prothese mit der Größe 29 implantiert werden. Diese ist jedoch zu groß für den Annulus mit eingenähtem Klettstreifen, woraufhin dieser wieder entfernt wird. Man entscheidet sich dazu, die Prothese der Größe 29 ohne Klettstreifen zu implantieren und damit ohne vorgetäuschte Rauigkeit. Zuvor wird jedoch der Annulus noch einmal mit dem Sizer der Größe 25 ausgemessen, wobei keine Unterschiede zur vorigen Messung aufgetreten sind. Die daraufhin eingebaute 29er Prothese hält zunächst sehr gut und die Aortotomie wird verschlossen. Das Herz wird mit einem Schock von 10 J wieder zum Schlagen gebracht. Im TEE kann die richtige Position der Klappe nachgewiesen werden. Nach Abgehen vom Bypass disloziert die Klappe jedoch beim ersten eigenen Herzschlag des Tieres. Die Prothese befindet sich wieder im Ventrikel, was ebenfalls durch das TEE dargestellt werden kann. Ein weiteres Vorgehen wird als sinnlos erachtet und das Tier wird euthanisiert.

Versuchstier 7

Die Operation beginnt nach Narkoseeinleitung mit der Präparierung der A. carotis communis und der V. jugularis interna für die invasive Blutdruckmessung und den ZVK. Anschließend beginnt die Sternotomie. Gleichzeitig wird in der rechten Leiste die A. femoralis dexter aufgesucht. Ein intraoperatives TEE ergibt einen Klappendurchmesser von 2 cm, was einem Umfang von 6,28 cm entspricht. Sobald die A. femoralis in der rechten Leiste zugänglich ist, wird die arterielle Kanüle des Bypasses angeschlossen. Dann wird die venöse Kanüle ins rechte Herzohr eingebracht und die HLM nimmt ihren Betrieb auf. Die Aorta ascendens wird angeschlungen und Kardioplegie gegeben, nachdem die Aorta mit einer kleinen Klemme okkludiert wurde. Durch die Manipulation beim Anschlingen der Aorta reißt die V. cava superior ein und es entsteht eine große Blutung. Durch schnelles Absaugen mit dem Sauger der HLM und sofortiges Umstechen der Blutung, kann diese dann gut kontrolliert werden. Es folgt ein erneutes Anschlingen der Aorta und antegrade Kardioplegiegabe über Aorta ascendens, nachdem mit der gleichen Klemme die Aorta okkludiert wurde. Da die Aorta offenbar nicht vollständig abgeklemmt ist, funktioniert die Kardioplegiegabe nur unzureichend. Eine größere Klemme zum vollständigen Schließen der Aorta wird gesucht. Mit der größeren Klemme lässt sich die Aorta vollständig okkludieren. Die Kardioplegie läuft daraufhin gut ins Herz. Nach kurzer Zeit hört das Herz auf zu schlagen. Nach dem Einsetzen des Herzstillstandes erfolgt die Aortotomie und die Exzision der nativen Aortenklappe. Die darauffolgende

Größenbestimmung der Prothese gestaltet sich sehr einfach. Der Sizer mit Größe 27 passt gut. Daraufhin wird auf valvulärer Ebene mit Hilfe von Hegarstiften auf die Größe 25 geshrinkt. Die Klappe wird zusammengefaltet auf der Schleuse in den Ventrikel geschoben und dort insuffliert. Dann wird der obere Klappenring abgelassen und die Klappe aus dem Ventrikel gezogen, bis der untere, noch insufflierte Klappenring blockiert. Jetzt wird der obere Ring wieder insuffliert. Die Klappe sitzt zwar subjektiv sehr fest, rutscht jedoch sofort ohne Blutstrom in den Ventrikel. Das Herausholen der insufflierten Klappe aus dem Ventrikel gestaltet sich etwas schwierig, ist jedoch nach mehreren Versuchen erfolgreich. Es wird erneut gesized. Man entscheidet sich dazu, den Aortenannulus auf eine Größe von 24 zu shrinken. Das geschieht wiederum mit einem Hegarstift. Auf die gleiche Weise wird nun die Klappe mit der Größe 29 implantiert. Die Klappe sitzt jetzt sehr fest und die Aortotomie wird verschlossen. Ein sofort durchgeführtes TEE zeigt einen guten Halt und eine gute Funktion der Klappe. Allerdings wirft das Herz noch kein Blut aus. Nach Abgehen vom Bypass hält die Klappe auch mit Auswurf des Herzens sehr gut. Im TEE zeigt sich keinerlei Veränderung der Position und keine Insuffizienz. Obwohl die Klappe scheinbar ein wenig nach unten gerutscht ist, was man im TEE daran erkennt, dass die Aufhängung der nativen Klappe oberhalb der Prothese erkennbar ist, hält sie trotzdem dicht. Um den systolischen Druck zu erhöhen wird nun gepaced, denn im Moment liegt der systolische Blutdruckwert erst bei 40 mmHg. Auch bei 73 mmHg hält die Klappe dicht. Jetzt versucht man den Blutdruck pharmakologisch zu erhöhen. Der Klappenstresstest mit 100 mg Ephedrin, 500 µg Neosynephrine und 100 mg Suprarenin ergeben, dass sich die Klappe sogar bei 160 mmHg systolisch stabil in Position hält und im TEE keine Insuffizienzen zu erkennen sind. Nach positiven Stresstest wird das Tier euthanisiert.

Versuchstiere 8-10

Bei den Versuchstieren 8-10 wird jetzt standardmäßig ein Hegarstift zum Sizen der Klappen verwendet. Bei den Tieren 8 und 9 wird eine Klappe der Größe 29 implantiert, nachdem mit einem Hegarstift der Größe 24 als passend erachtet wird. Bei Versuchstier 10 kommt man beim Sizen mit einem Hegarstift auf Größe 26. Es wird auch in diesem Fall eine 29er Prothese implantiert.