

Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Direktor: Prof. Dr. med. Jochen Cremer

EVALUIERUNG VON  
RESEKTIONSINSTRUMENTEN BEI LASER- UND  
WASSERSTRAHLGESTÜTZTER RESEKTION  
VON PORCINEN UND HUMANEN  
AORTENKLAPPEN IM MODELL

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

vorgelegt von  
ANNE TANCK  
aus Eckernförde

Kiel, 2013

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Georg Lutter

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Felix Braun

Tag der mündlichen Prüfung: 09.09.2013

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 09.09.2013

gez.: Prof. Dr. med. Jochen Cremer  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1. Der kathetergestützte Herzklappenersatz	4
1.2. Resektion	5
1.3. Zugangsmöglichkeiten	6
1.4. Zielsetzung der Arbeit	7
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>8</b>
<b>2.1. Resektionsverfahren</b>	<b>8</b>
2.1.1. Hochdruckwasserstrahlskalpell	8
2.1.2. Laser	10
<b>2.2. Resektionsstudien</b>	<b>12</b>
2.2.1. Freie Führung	12
2.2.2. Führung mittels Endoskop	13
2.2.2.1. In vitro Studien	13
2.2.2.2. In situ Studien	16
2.2.2.3. In vivo Studien	20
2.2.3. Führung mittels mechanischem Mikroaktorsystem	21
2.2.3.1. In vitro Studien	24
2.2.4. Führung mittels Inlay-Katheter und pseudoelastischem Mikroaktorsystem	28
2.2.4.1. In vitro Studien	29
2.2.4.2. In situ Studien	31
2.2.4.3. In vivo Studien	31
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>33</b>
<b>3.1. Resektionsverfahren</b>	<b>33</b>
3.1.1. Hochdruckwasserstrahlskalpell	33
3.1.2. Laser	33
<b>3.2. Resektionsstudien</b>	<b>34</b>
3.2.1. Freie Führung	34
3.2.2. Führung mittels Endoskop	35
3.2.2.1. In vitro Studien	35
3.2.2.2. In situ Studien	37

3.2.2.3. In vivo Studien	39
3.2.3. Führung mittels mechanischem Mikroaktorsystem	40
3.2.3.1. In vitro Studien	40
3.2.4. Führung mittels Inlay-Katheter und pseudoelastischem Mikroaktorsystem	42
3.2.4.1. In vitro Studien	42
3.2.4.2. In situ Studien	43
3.2.4.3. In vivo Studien	43
<b>4. Diskussion</b>	<b>45</b>
<b>4.1. Resektionsverfahren</b>	<b>45</b>
4.1.1. Hochdruckwasserstrahlskalpell	45
4.1.2. Laser	46
<b>4.2. Resektionsstudien</b>	<b>48</b>
4.2.1. Freie Führung	49
4.2.2. Führung mittels Endoskop	50
4.2.3. Führung mittels mechanischem Mikroaktorsystem	52
4.2.4. Führung mittels Inlay-Katheter und pseudoelastischem Mikroaktorsystem	53
<b>4.3. Schlussfolgerung</b>	<b>54</b>
<b>5. Limitationen</b>	<b>56</b>
<b>6. Aktueller Stand und Zukunftsaussichten</b>	<b>57</b>
<b>7. Zusammenfassung</b>	<b>59</b>
<b>8. Anhang</b>	<b>60</b>
8.1. Abkürzungsverzeichnis	60
8.2. Literaturverzeichnis	61
<b>9. Danksagung</b>	<b>68</b>
<b>10. Lebenslauf</b>	<b>69</b>

## 1. Einleitung

Die degenerative kalzifizierte Aortenklappenstenose ist das häufigste erworbene Klappenvitium des Erwachsenen in den westlichen Ländern (Iung 2003). Indikationen zur Operation stellen höhergradige Klappenstenosen und/oder –insuffizienzen dar. Diese beruhen auf degenerativen, rheumatischen oder angeborenen Herzklappenerkrankungen mit sekundärer Fibrose und Kalzifizierung (Siewert 2006 a). Die Zunahme der Anzahl kalzifizierter Aortenklappenstenosen korreliert mit dem Älterwerden, so dass die Steigerung der Lebenserwartung der Bevölkerung dazu führt, dass besonders viele Patienten von dieser Erkrankung betroffen sein werden (Nkomo 2006, Kahlert 2008).

Goldstandard in der Therapie dieser Aortenklappenerkrankungen ist der offene Herzklappenersatz durch biologische oder mechanische Prothesen. Diese Operation wird derzeit durch eine mediane Sternotomie mit kardioplegischer Stilllegung der Herztätigkeit und extrakorporaler Zirkulation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) in Vollnarkose durchgeführt (Siewert 2006 b). Für den Patienten geht dieser große chirurgische Eingriff, der mit einer intensivstationären Überwachung, sowie einer Verlängerung von Krankenhausaufenthalt und Rehabilitationsphase verbunden ist, mit einer erheblichen Belastung einher. Bei geeigneten Patienten kann der operative Klappenersatz mit geringem Risiko durchgeführt werden (Charlson 2006). Eine bestimmte Risikokonstellation kann den Therapieerfolg des operativen Klappenersatzes allerdings signifikant einschränken. Ist der Patient in einem fortgeschrittenen Lebensalter und bestehen bei ihm zusätzlich weitere Komorbiditäten, wie beispielsweise Niereninsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen und Herzinsuffizienz, führt dies zu einem Anstieg der perioperativen Morbidität und Mortalität (Roques 1999, Bramstedt 2003, Vaquette 2005).

### 1.1. Der kathetergestützte Herzklappenersatz

Seit mehreren Jahren wird an der Entwicklung neuer Techniken für einen kathetergestützten Aortenklappenersatz mittels eines retrograden und transapikalen Vorgehens geforscht (Andersen 1992, Bonhoeffer 2000, Cribier 2002, Lutter 2002, Walther 2007). Hierbei wird ein Kathetersystem in das kardiovaskuläre System eingeführt und anschließend so platziert, dass es eine geeignete Position vor der

Aortenklappe einnimmt. Über dieses System erfolgt primär eine Valvuloplastie der zumeist hochgradig stenosierten Klappe. Hierbei werden die verkalkten Aortentaschen mittels eines Ballons auseinandergedrängt. Durch die anschließende Implantation eines Klappenstents, der in einer speziellen Vorrichtung des Katheters miteingeführt wurde, wird die verkalkte Aortenklappe lediglich zwischen Stentgerüst und Aortenbulbus fixiert und nicht entfernt (Lutter 2004).

## 1.2. Resektion

Die kathetergestützte Klappenimplantation ohne vorherige Resektion birgt die Gefahr der Embolieentstehung, da durch die Valvuloplastie Kalkpartikel der Klappe abgesprengt werden und in den Kreislauf gelangen können (Berry 2007). Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass sich die Klappe bei ihrer Aufdehnung ungleichmäßig an den Aortenannulus anlegt (Zegdi 2008). In der Folge können zwischen implantiertem Klappenstent und aufgedehnter Klappe Zwischenräume, sogenannte paravalvuläre Leckagen, entstehen, welche die Hämodynamik verschlechtern (Cribier 2004, Grube 2006). Eine Verminderung der Klappenöffnungsfläche ist eine weitere beobachtete Folge nach Implantation eines Klappenstents und führt zu einer Reduktion der Auswurfmenge des Herzens pro Zeit (Lutter 2004). Auch besteht bei einer orthotopen Positionierung des neuen Stents die Gefahr, dass es durch die nicht entfernte native Klappe zu einem reduzierten Koronarfluss oder sogar zu einem Verschluss der Koronarostien kommt (Huber 2004, Flecher 2007). Ein weiteres Risiko der alleinigen Implantation besteht in der erhöhten Anzahl von Mitralklappeninsuffizienzen (Hanzel 2005, Webb 2006). Unausgereifte Verankerungsvorrichtungen und inkorrekte Platzierung der Stents können außerdem zu Migration der Klappenstents führen (Boudjemline 2002, Ferrari 2004).

Somit ergeben sich durch die vorherige Entfernung der Klappe eindeutige Vorteile. Die Dilatation der hochgradig kalzifizierten Klappe entfällt, was zu einer Reduktion des Embolierisikos führt. Da sich der Klappenstent frei entfalten kann und in seiner Funktion nicht durch die verkalkte Klappe beeinträchtigt wird, ist eine suffiziente Auswurfleistung des Herzens gegeben. Die Resektion kann möglicherweise eine Reduktion der Mitralklappeninsuffizienzen bewirken. Außerdem werden die Koronarostien nicht durch altes Klappengewebe blockiert und können somit

durchblutet werden, dies stellt einen weiteren Punkt in der Überlegenheit von Klappenresektionen gegenüber Stentimplantationen dar.

Analog der Technik zur kathetergestützten Herzklappenimplantation wird hierbei ebenfalls ein Kathetersystem genutzt, um die geeigneten Resektionsinstrumente retrograd oder transapikal zur Aortenklappe zu transportieren. Um zu verhindern, dass die bei der Resektion entstehenden Kalkpartikel in die Zirkulation gelangen, ist die Entwicklung einer Resektionskammer nötig, welche die Resektion der Klappe in einem abgeschlossenen Raum ermöglicht (Lutter 2004). Dieser soll von zwei insufflierten Balloneinheiten abgedichtet werden, wobei ein Ballon über der Aortenklappe lokalisiert ist und sich der andere in subvalvulärer Position befindet. Eine zusätzliche Funktion der Ballons ist der Schutz vor resektionsinduzierten Schäden der subvalvulären Strukturen. Während der Resektion muss der Blutfluss im Aortenklappenareal gestoppt und ein Bypass angelegt werden. Nach der Entfernung des Blutes aus der Resektionskammer kann mit der endoskopisch gesteuerten Resektion begonnen werden. Zwischenzeitlich werden entstandene Resektionspartikel abgesaugt und die Isolationskammer ausgewaschen (Quaden 2005). Die Entwicklung und Weiterentwicklung einer solchen Aortenklappenisolationenkammer (Aortic Valve Isolation Chamber, AVIC), sowie die Techniken zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenresektion sind Gegenstand der Forschungen unserer Arbeitsgruppe (Quaden 2008 a, Quaden 2008 b).

Es bestehen bestimmte Anforderungen an ein ideales Resektionsinstrument und -verfahren, damit es in den kathetergestützten Versuchen einsetzbar ist. Das Resektionsverfahren muss in der Lage sein, stark kalzifiziertes Herzklappengewebe zu schneiden. Außerdem sind flexible Transmissionssysteme zur Leitung der Ablationsenergie nötig. Des Weiteren können nur Werkzeuge genutzt werden, die auf kleinstem Raum präzise zu steuern sind.

Zu Resektionszwecken wurde in dieser Arbeit ein Hochdruckwasserstrahlskalpell und ein Thulium:YAG-Laser verwendet.

### 1.3. Zugangsmöglichkeiten

Die Aortenklappenresektion kann zum einen über den transfemorale Zugang von retrograd erfolgen. Dabei wird das Kathetersystem über ein arterielles Gefäß der

Leiste eingeführt und bis zur Aortenklappe vorgeschoben (Quaden 2008b). Da eine bestehende Aortenklappensklerose häufig auch mit einer Arteriosklerose der Aorta einhergeht, entstehen bei Versuchen mittels retrogradem Zugang stärkere Schäden der Aortenwand durch das einzuführende Kathetersystem, wie beispielsweise Aortendissektionen (Totaro 2001, Bethuyne 2003, Bombien 2009 a).

Zum anderen kann die Aortenklappe über den transapikalen Zugangsweg erreicht werden. Dieser erfolgt über eine Minithorakotomie mit anschließender Eröffnung des linken Ventrikels im Bereich des Apex (Walther 2007, Ye 2007). Durch das transapikale Vorgehen kommt es zwar nur zu kleineren endomyokardialen Läsionen ohne ausgedehnte Manipulation der Aorta, trotzdem handelt es sich um einen operativen und damit aufwendigen Eingriff (Quaden 2008 b).

Langfristig wird somit der Zugang von retrograd angestrebt, der einen minimal-invasiven Eingriff an der Aortenklappe erlaubt. Dabei wird dem Patienten ein großer chirurgischer Eingriff mit medianer Sternotomie und Einsatz der HLM erspart. Es ergeben sich Vorteile, vor allem für ältere und multimorbide Patienten, die den Belastungen einer operativen Therapie nicht standhalten könnten (Cribier 2004, Kahlert 2008). Interventionelle Eingriffe führen zu einer Reduktion des operativen Traumas, des Infektionsrisikos und des postoperativen Schmerzes. Neben diesen positiven Auswirkungen auf die Patientengesundheit auf der einen Seite, die mit einer früheren Genesung und einer rascheren Mobilisation einhergehen, hätte eine perkutane Technik auf der anderen Seite durch eine deutlich geringere Intensivbetreuung, kürzere Krankenhausaufenthalte und damit geringeren Kosten auch einen wirtschaftlichen Vorteil (Lutter 2002).

#### 1.4. Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, verschiedene Techniken sowohl zur alleinigen Resektion von nativen, sklerosierten und kalzifizierten Aortenklappen als auch in Kombination mit einer funktionierenden Aortenklappenresektionskammer zu testen und diese auf ihren Einsatz unter in vivo Bedingungen zu evaluieren.

## 2. Material und Methoden

Aufgrund der anatomischen Ähnlichkeiten von humanen und porcinen kardiovaskulären Strukturen eignen sich Schweineherzen gut für Studienzwecke (Smerup 2004). Für die *in vitro* Versuche wurden isolierte porcine Herzen von einem Schlachthof verwendet. Die Durchführung der *in situ* Versuche erfolgte an humanen Leichen. Die Körperspender gaben dem Anatomischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vor ihrem Tod das schriftliche Einverständnis, ihre Körper *post mortem* für Forschungszwecke zu verwenden (Ethikantrag vom 24.11.2004, D 434/04). Die Studien wurden in Übereinstimmung mit den grundlegenden ethischen Prinzipien durchgeführt (Grundgesetz der Bundesrepublik Deutschland, § 1). Für die *in vivo* Versuche wurden Schweine der Deutschen Landrasse verwendet. Die Genehmigung zur Durchführung der Tierversuche erteilte das Ministerium für Umwelt, Naturschutz und Landwirtschaft des Landes Schleswig-Holstein am 2. Juli 2006 (V312-72241.121-6(63-5/06)02.06.2006). Die Versuchstiere erhielten nach Vorgabe des Zentrums für experimentelle Tierforschung der Universität Kiel und in Übereinstimmung mit dem „Leitfaden für die Behandlung und den Gebrauch von Labortieren“, erstellt vom Institute of Laboratory Animal Resources, National Research Council, Washington DC, USA, und veröffentlicht durch die National Academy Press, eine der menschlichen Therapie entsprechende Behandlung.

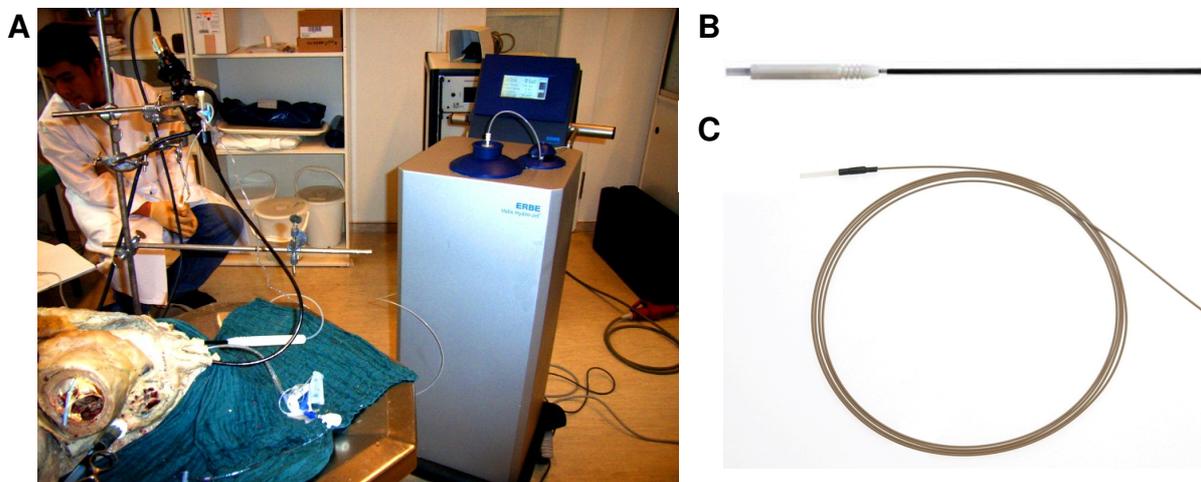
### 2.1. Resektionsverfahren

#### 2.1.1. Hochdruckwasserstrahlskalpell

Die Wasserstrahltechnologie nutzt einen extrem dünnen Hochdruckstrahl von Wasser (120 µm) und wird in der Industrie routinemäßig als Schneideinstrument zum Beispiel für Metall, Keramik und Glas eingesetzt. Unlängst wird diese Technik auch in der Chirurgie zur Präparation und Resektion von Geweben genutzt (Shekarriz 2005). Dies wird durch einen feinen, durch Druck erzeugten Wasserstrahl aus steriler Kochsalzlösung bewirkt. Im Gewebe bildet sich ein Expansionsraum, die einzelnen Gewebestrukturen werden durch die Flüssigkeit auseinandergedrängt, durchtrennt

und weggespült. Da verschiedene Gewebearten (Nervengewebe, Bindegewebe, Blutgefäße, Organparenchym) unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber dem Dissektionsstrahl aufweisen, können sie durch die Regulation von Druck und Volumenstrom selektiv getrennt werden (Erbe 2008). In experimentellen und klinischen Studien hat die Wasserstrahltechnologie zu einem verbesserten Dissektionsergebnis bei verminderter Komplikationsrate geführt (Shekarriz 2005). Sie wurde beispielsweise bisher erfolgreich in offenen und laparoskopischen Nephrektomien und Cholezystektomien sowie zur Leberdissektion eingesetzt (Shekarriz 1999).

In den Versuchen dieser Arbeit wurde ein HydroJet (Erbe<sup>®</sup>, Tübingen, Deutschland) mit einer maximalen Druckleistung von 150 bar verwendet (Abb. 1A). Über ein Fußpedal erfolgte die Steuerung des Resektionsdruckes; diesen zeigte das Gerät digital über einen Monitor an. Es wurden, mit Ausnahme der ersten orientierenden Studien mit Verwendung starrer Applikatoren (Abb. 1B, Länge 200 mm, Durchmesser 1,5 mm), flexible Applikatoraufsätze des HydroJets<sup>®</sup> genutzt (Abb. 1C, Erbe<sup>®</sup>, Tübingen, Deutschland).



**Abb. 1. A:** Erbe HydroJet<sup>®</sup> mit Versuchsaufbau. **B:** starrer Wasserstrahlapplikator. **C:** flexible Wasserstrahlsonde.

### 2.1.2. Laser

Das Wort „Laser“ ist ein Akronym für „Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation“ und beschreibt das Prinzip der Lichtverstärkung durch stimulierte Emission. Laserlicht ist weitgehend monochromatisch, kohärent und weist nur eine geringe Divergenz auf. Die Wechselwirkungen des Laserlichtes mit dem Gewebe werden einerseits durch die Eigenschaften des Lasers wie Wellenlänge, Leistungsdichte und Einwirkzeit bestimmt, und hängen andererseits von den Gewebeeigenschaften ab. Dazu zählen optische Parameter wie Absorption, Streuung und Reflexion, sowie die thermischen Parameter Wärmeleitung und Wärmekapazität. Die Interaktionen zwischen Laserlicht und Gewebe bestehen in photochemischen, photothermischen und photomechanischen Effekten und sind abhängig von der Leistungsdichte und der Strahlungsdauer.

Für den Transport der Laserstrahlung von der Quelle zum Gewebe werden optische Transmissionsysteme benötigt. Für kathetergestützte Resektionsmethoden sollten sie nach Möglichkeit flexibel sein. Quarzglasfasern transportieren Licht mit einer Wellenlänge von bis zu 2,5  $\mu\text{m}$  (Ott 2005).

In den Studien dieser Arbeit wurde ein diodengepumpter Thulium:YAG-Laser verwendet (ITL 2000, Lisa Laser Products OHG, Katlenburg-Lindau, Deutschland, Abb. 2), welcher die Voraussetzung der flexiblen Fasertransmission über Quarzglasfasern bei einem Kerndurchmesser von 365  $\mu\text{m}$  erfüllt (CeramOptec GmbH, Bonn, Deutschland). Der Laser wird im cw-Modus betrieben, erzeugt also einen kontinuierlichen Laserstrahl. Als aktives Medium wird Thulium (Tm) in einem Yttrium-Aluminium-Granat (YAG) Kristall genutzt. Der Laser emittiert Licht bei einer Wellenlänge von 2,01  $\mu\text{m}$  und erzeugt eine für die Versuche nutzbare Laserleistung bis 30 Watt.

Laser werden schon vielfach in der Medizin eingesetzt, beispielsweise in der Ophthalmologie zur Korrektur von Fehlsichtigkeiten mittels gezieltem Abtragen der Hornhaut, in der Chirurgie unter Verwendung der Laserstrahlung als Skalpell und in der Dermatologie beispielsweise für die Behandlung von Pigmentflecken, Hämangiomen und virusbedingten Hautveränderungen (Rubahn 2005, Fritsch 2009).



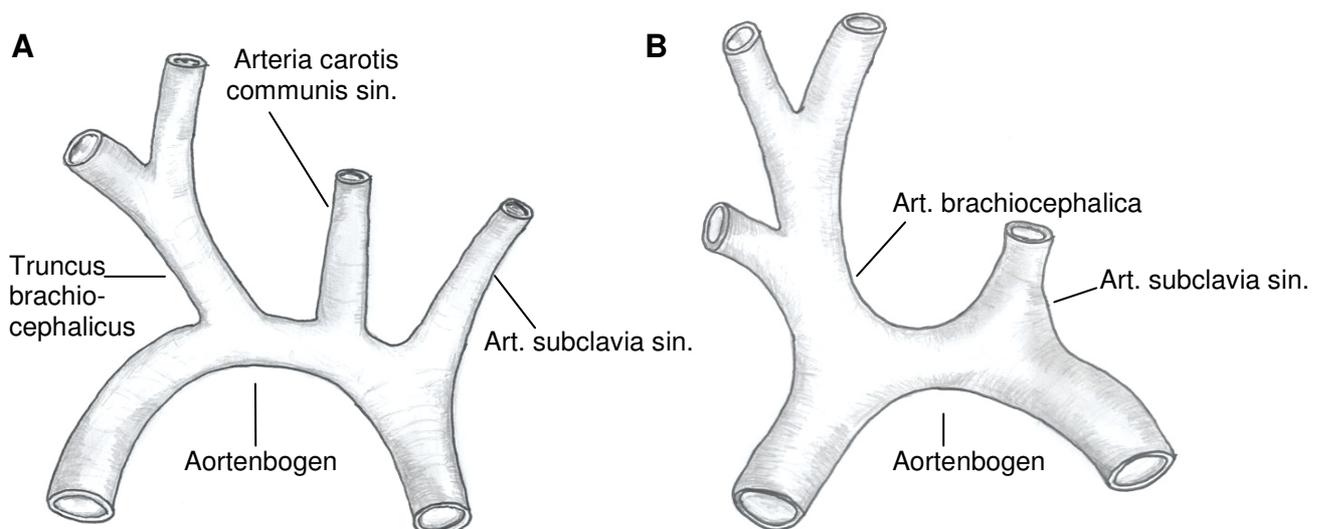
---

**Abb. 2.** *Thulium-YAG Laser.*

## 2.2. Resektionsstudien

Zur Evaluierung der Klappenresektion wurden in dieser Arbeit verschiedene Instrumente als Resektionswerkzeuge getestet. Neben Versuchen mit manueller Handhabung der Laserfaser im Sinne einer freien Führung wurden drei weitere Instrumente getestet, darunter die Endoskop-gesteuerte Resektion, ein speziell entwickelter mechanischer Mikroaktor zur Führung der Laserfaser und ein Inlay-Katheter in Kombination mit einem pseudoelastischen Mikroaktor.

Neben vielen Ähnlichkeiten der porcinen und humanen Herzen gibt es in der Gefäßanatomie des Aortenbogens Unterschiede. Der Mensch besitzt drei Aortenbogenabgänge (Abb. 3A; Truncus brachiocephalicus, Arteria carotis communis sinistra, Arteria subclavia sinistra), während es beim Schwein nur zwei sind (Abb. 3B; Arteria brachiocephalica, Arteria subclavia sinistra). Aus der Arteria brachiocephalica gehen die beiden Karotidengefäße und die Arteria subclavia dextra hervor (Hagl 2004).



**Abb. 3. A:** Skizze, humaner Aortenbogen mit drei Gefäßabgängen. **B:** Skizze, porciner Aortenbogen mit zwei Gefäßabgängen. (Zeichnung F. Rapp)

### 2.2.1. Freie Führung

#### Hochdruckwasserstrahlskalpell

Erste in vitro Studien zur Resektion von porcinen und humanen Aortenklappen wurden im Jahre 2004 ohne zusätzliche Stabilisierung mittels eines starren Resektionsapplikators durchgeführt (Abb. 1B). Dieser wurde manuell als sogenannte „Freie Führung“ in Resektionsposition gebracht. Die Resektion erfolgte mittels eines

Hochdruckwasserstrahlskalpells bei 60 bis 150 bar. Die Resektionszeiten pro Klappe wurden protokolliert. Diese Versuchsreihe diente dazu, Erkenntnisse über entstandene makroskopische und mikroskopische Schäden am umliegenden Gewebe zu erhalten, sowie Erfahrungen über die manuelle Führbarkeit des Resektionsapplikators zu gewinnen.

### 2.2.2. Führung mittels Endoskop

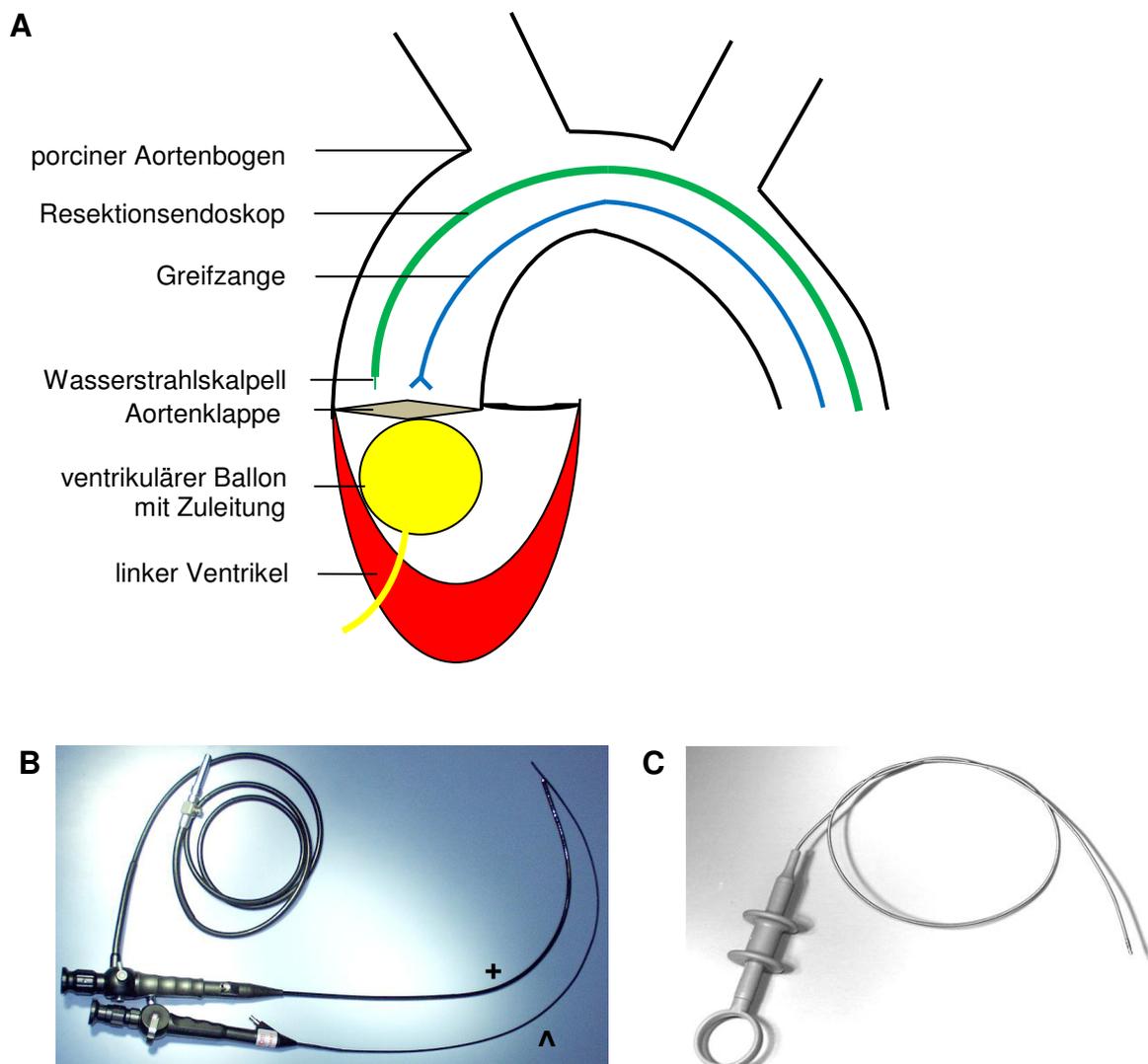
Ein Endoskop ist ein röhren- oder schlauchförmiges Instrument, welches in der Medizin zur Ausleuchtung und Inspektion von Körperhöhlen und Hohloranen eingesetzt wird, zum Beispiel bei Untersuchungen des Magen-Darm-Traktes. Es besteht aus einem Objektiv, einem Medium zur Bildweiterleitung von der distalen Endoskopspitze zum proximal gelegenen Okular und einer Okularlinse zur Vergrößerung des Bildes. Neben diesem Kanal für das optische System verfügt ein Endoskop über einen weiteren Kanal zur Beleuchtung. Dieses Licht wird hauptsächlich über Glasfasern von der proximalen Lichtquelle zum Objektiv übertragen. Zusätzlich können Endoskope mit einer variablen Anzahl von Arbeitskanälen ausgestattet sein, die beispielsweise zu Spül- und Absaugzwecken oder auch zum Einführen bestimmter Instrumente genutzt werden können (Resektionsapplikator, Greifzange; Pschyrembel 2001).

#### 2.2.2.1. In vitro Studien

##### Hochdruckwasserstrahlskalpell

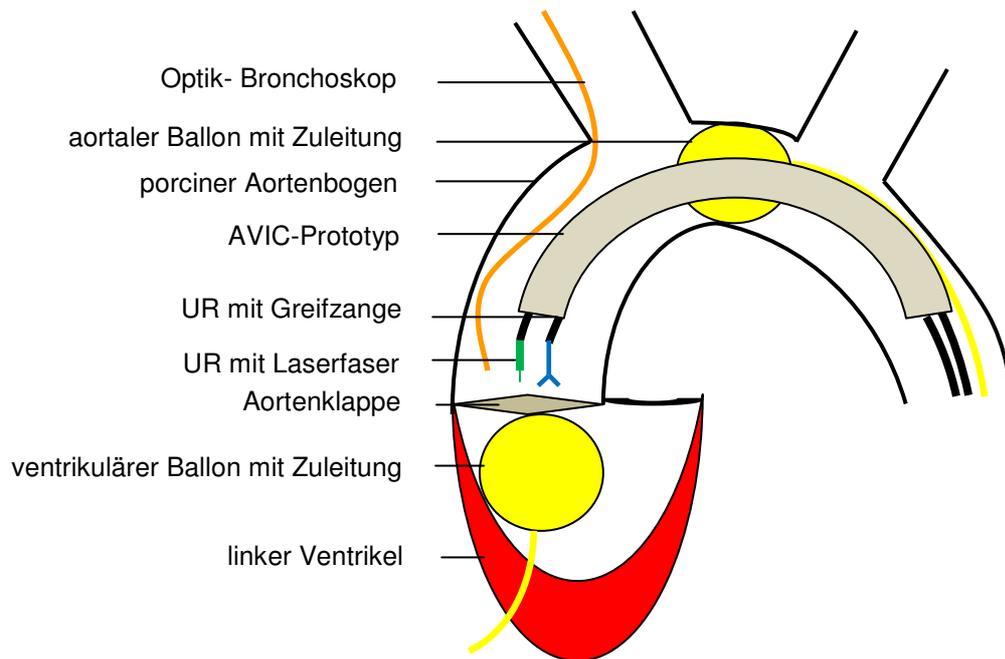
Die erste Versuchsreihe zur endoluminalen Aortenklappenresektion erfolgte an zehn porcinen Herzen. Als Resektionsverfahren wurde das Hochdruckwasserstrahlskalpell genutzt. Die Schweineherzen waren mit einer intakten Aorta thoracica verbunden (Abb. 4A) und befanden sich zur Versuchsdurchführung in einem Wasserbad. Als Resektionsführung diente ein flexibles Endoskop (Bronchoskop, Richard Wolf®, Knittlingen, Deutschland, Abb. 4B), welches in den deszendierenden Teil der thorakalen Aorta eingeführt und weiter nach proximal geschoben wurde, um es supralvalvulär der Klappe zu platzieren. Ein unter der Aortenklappe im linken Ventrikel gelegener Polyethylenballon schützte die subvalvulären Strukturen während des Resektionsvorganges. Als Versuchswerkzeuge wurden ein flexibler

Resektionsapplikator des Wasserstrahlskalpells (Abb. 1C) und eine ebenfalls flexible Greifzange (Länge 50 cm, äußerer Durchmesser 1,1 mm, Richard Wolf®, Knittlingen, Deutschland, Abb. 4C) verwendet. Der Resektionsapplikator und die Optik wurden in je einem Arbeitskanal des Endoskops geführt. Die Zange befand sich frei in luminaler Position. Sie konnte manuell geöffnet und geschlossen werden und diente der Fixierung der Aortenklappentaschen. Die komplette Exzision der Aortensegel erfolgte mit 60 bar. Es wurde die Resektionsdauer protokolliert, sowie die Komplikationen im umliegenden Gewebe registriert und mikroskopisch ausgewertet. Außerdem wurde die Führbarkeit des Endoskops und der Resektionsinstrumente analysiert.



**Abb. 4. A:** Schema Versuchsaufbau: porciner linker Ventrikel mit Aortenbogen; von retrograd eingebrachtes endoskopisch geführtes Wasserstrahlskalpell und freie Greifzange in Aorta; ventrikulärer Ballon schützt subvalvuläre Strukturen. **B:** zur Führung der Resektionsinstrumente verwendete Endoskope: Bronchoskop (+); Uretrorenoskop (^). **C:** Greifzange zur Fixierung der zu resezierenden Aortenklappentaschen.

Eine weitere Versuchsreihe zur endoluminalen Aortenklappenresektion erfolgte mit dem Laser an zwei porcinen Herzen. Diese waren mit einer intakten thorakalen Aorta verbunden (Abb. 5), zur Resektionsführung diente ebenfalls ein Endoskop. Die Laserfaser wurde im Arbeitskanal eines Uretrorenoskops (UR, Richard Wolf®, Knittlingen, Deutschland, Abb. 4B) geführt, die Greifzange befand sich im Arbeitskanal eines weiteren Uretrorenoskops des gleichen Typs. In dieser Versuchsreihe wurde erstmals eine Aortenklappenisolationkammer (AVIC) getestet. Die beiden Endoskope befanden sich in diesem katheterbasierten AVIC-System, welches über den deszendierenden Teil der thorakalen Aorta eingeführt und bis zum Aortenannulus vorgeschoben wurde. Der in diesen Versuchen verwendete AVIC-Prototyp bestand aus einem Katheter mit zwei Lumina, worin die beiden Uretrorenoskope unabhängig voneinander geführt werden konnten. Auf dem Katheter wurde von distal ausgehend eine Zuleitung befestigt, um den zirkulär um den Katheter konstruierten Polyethylenballon zu insufflieren. Dieser befand sich nach der Positionierung des AVIC-Systems im Aortenbogen distal des Abgangs der Arteria brachiocephalica. Zusammen mit dem im linken Ventrikel befindlichen subvalvulären Ballon, der über den eröffneten linken Ventrikel eingebracht wurde, bildete er die Voraussetzung für eine stabile Resektionskammer. Die Visualisierung erfolgte über ein flexibles Bronchoskop (Abb. 4B), welches aus Platzmangel in der distalen Aorta über die Arteria brachiocephalica geführt werden musste. Der gesamte Versuchsaufbau befand sich in einem mit Wasser gefüllten Behältnis. Die Spülung wurde über das Uretrorenoskop, welches die Greifzange enthielt, zugeleitet. Die Exzision der Aortenklappe erfolgte mit 30 W. Die Positionierung der Endoskope sowie die Etablierung der Resektionskammer wurde protokolliert und die Resektionsdauer gemessen. Des Weiteren wurden die Führbarkeit von Endoskopen und Resektionswerkzeugen analysiert.



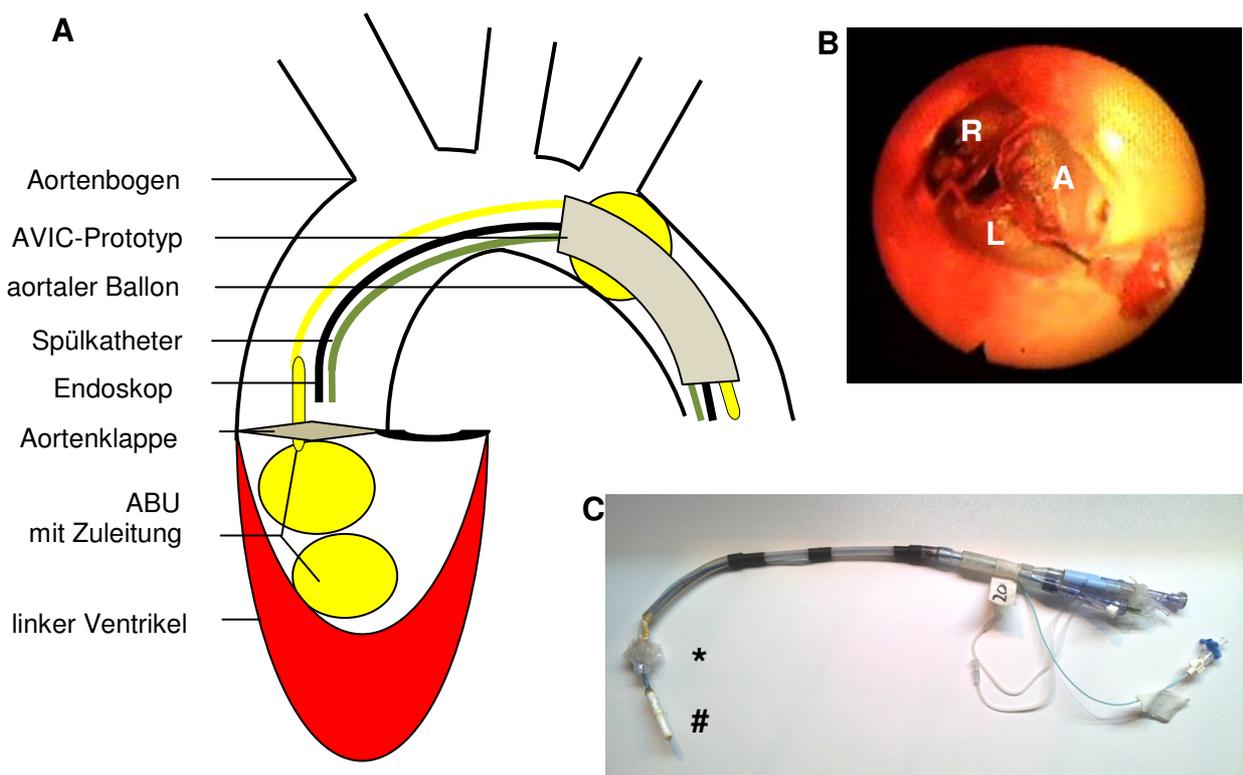
**Abb. 5.** Schema Versuchsaufbau: porciner linker Ventrikel mit Aortenbogen; retrograde Platzierung des AVIC-Prototypen in Aorta; Führung von Laserfaser und Greifzange durch je ein UR (Uretrorenoskop) im AVIC-System; Bildung der Resektionskammer mittels aortalem und ventrikulärem Ballon; Einführen des Optik-Bronchoskops über Arteria brachiocephalica.

#### 2.2.2.2. In situ Studien

##### Humanes Resektionskammermodell

Diese in situ Versuche wurden an acht menschlichen Leichen (mittleres Alter  $80 \pm 7,5$  Jahre, durchschnittliches Gewicht  $68,1 \pm 15$  kg, durchschnittliche Größe  $165,2 \pm 9$  cm) durchgeführt. Der Zugang erfolgte von retrograd über die Aorta descendens (Abb. 6A). Es erfolgte eine linksseitige mediolaterale Minithorakotomie und Präparation der proximalen Aorta descendens zur Einführung des AVIC-Prototypen ins Gefäßsystem (600 mm lang, äußerer  $\varnothing$  36 F). Dieser enthielt einen flexiblen dreilumigen Katheter zu Führung der Zuleitungen der beiden separat insuffizierbaren Ballons der ventrikulären Balloneinheit (Anterior Balloon Unit, ABU). Die wurden jeweils über zwei der drei Lumina geführt. Diese beiden Ballons gewährleisteten eine erhöhte Lagestabilität des AVIC-Systems und eine verbesserte Abdichtung der Resektionskammer. Außerdem verlieh der zusätzliche Ballon während der Klappenresektion eine vermehrte Sicherheit im Falle eines durch den Laser verursachten Kollaps' des distal gelegenen Ballons. Über das dritte Lumen erfolgte das Einbringen des Führungsdrahtes, der die korrekte Platzierung des AVIC-

Systems ermöglichte ( $\varnothing$  ca. 0,89 mm, Terumo Europe Interventional Systems, Guyancourt Cedex, Frankreich). Der aortale Ballon wurde am proximalen Katheterende befestigt und befand sich im Aortenbogen distal der Arteria subclavia sinistra. Anschließend erfolgte die Insufflation der Ballons zur Etablierung der Resektionskammer, welche durch einen Spülkatheter mit Kochsalzlösung befüllt wurde. Dieser befand sich parallel zum AVIC-System in der thorakalen Aorta und wurde mittels einer Pumpe betrieben (Stöckert Instruments GmbH, München, Deutschland). Die Präparationsdauer und Positionierungszeiten des AVIC-Systems wurden protokolliert, sowie die Etablierung einer stabilen Resektionskammer. Außerdem erfolgte mittels Endoskop (Rhinoskop, Olympus Endoskope, Hamburg, Deutschland) eine Darstellung der Aortenklappen (Abb. 6B). Die Auswirkungen der AVIC-Positionierung auf das umliegende Gewebe wurden mikroskopisch ausgewertet.



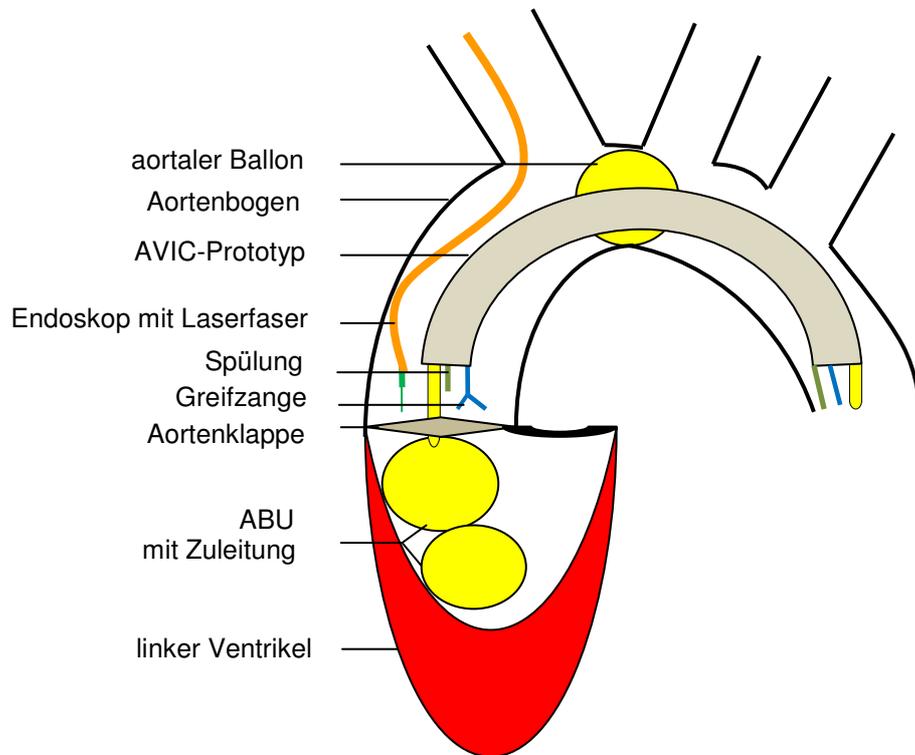
**Abb. 6. A:** Schema Versuchsaufbau: humaner linker Ventrikel mit Aortenbogen; retrograde Platzierung des AVIC-Systems in Aorta; ABU (ventrikuläre Balloneinheit) und aortaler Ballon bilden Resektionskammer; über AVIC-System eingeführtes Endoskop zur Visualisierung der Aortenklappe; parallel dazu im Aortenbogen befindlicher Spülkatheter. **B:** endoskopische Ansicht einer humanen Aortenklappe mit drei Taschen (A - akoronar, L - linkskoronar, R – rechtskoronar). **C:** AVIC-Prototyp mit ABU (#) und aortalem (\*) Ballon.

### Humanes Laserresektionsmodell

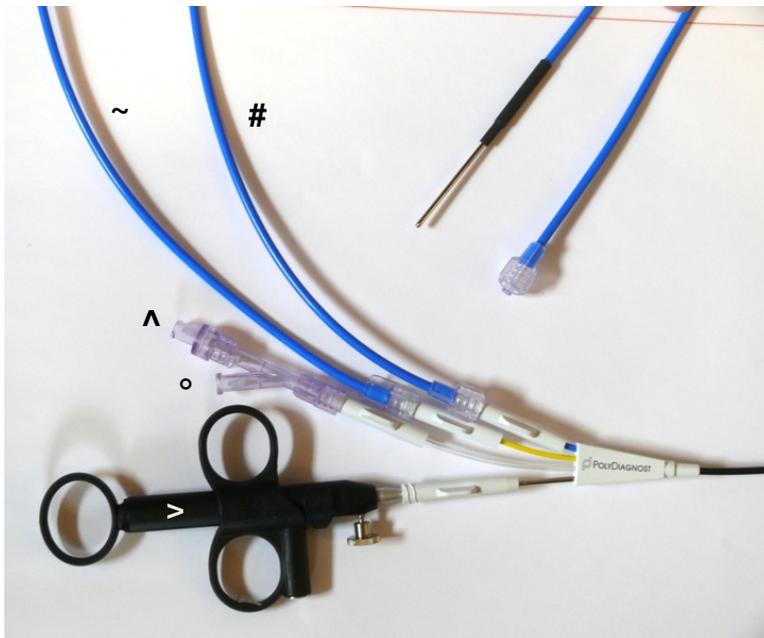
Diese Versuchsreihe zur endoluminalen Resektion leicht bis stark kalzifizierter humaner Aortenklappen von retrograd über die Aorta descendens wurde in situ an zehn menschlichen Leichen (mittleres Alter  $73 \pm 10$  Jahre, durchschnittliches Gewicht  $66,4 \pm 10,2$  kg, durchschnittliche Größe  $169,7 \pm 7,6$  cm) durchgeführt. Als Resektionsverfahren wurde der Laser genutzt, zur Steuerung der Laserfaser diente ein Endoskop. Nach der sechsten Versuchsdurchführung kam es zu einem Defekt des verwendeten Uretrorenoskops, so dass für die restlichen vier Versuche zur Resektionsführung das PolyScope<sup>®</sup> genutzt wurde (6/10 Uretrorenoskop (Abb. 4B), 4/10 PolyScope<sup>®</sup>, Polydiagnost GmbH, Pfaffenhofen/Ilm, Deutschland, Abb. 7B). Das weiterentwickelte AVIC-System bestand auf der Basis eines Endoskops mit insgesamt sechs Arbeitskanälen (Gastroskop, STI Deutschland GmbH, Henstedt-Ulzburg, Abb. 7C). Zum Einführen der AVIC erfolgte eine linksseitige mediolaterale Minithorakotomie im vierten bis fünften Interkostalraum (ICR). Nach Vorlegen zweier Tabaksbeutelnähte (3-0 Prolene<sup>®</sup>) an der deszendierenden Aorta wurde mittels eines Ports der AVIC-Katheter ins Gefäßsystem eingelassen und über einen Führungsdraht bis zur Aortenposition vorgeschoben. Dabei wurde der supravalvuläre Ballon zwischen dem Truncus brachiocephalicus und der linken Arteria carotis communis positioniert, die ABU wurde im linken Ventrikel platziert. Anschließend erfolgten die Insufflation aller Ballons und das Auffüllen der entstandenen Resektionskammer mit Kochsalzlösung. Eine Pumpe sorgte für eine kontinuierliche Spülung der Kammer. Nach der korrekten Platzierung des AVIC-Systems wurde die rechte Arteria carotis communis freipräpariert. Durch diesen Zugang konnte das Resektionsendoskop zur Führung der Laserfaser direkt in die abgedichtete Resektionskammer eingebracht werden (Abb. 7A). Über je einen der sechs Arbeitskanäle gewährleistete das AVIC-System die Führung von Führungsdraht, Spülung, Zuleitungen zu den Balloneinheiten, Greifzange und die Visualisierung. Die Klappentaschen wurden mit 20 W ca. 2 – 3 mm vor dem Aortenannulus exzidiert, die entstandenen Fragmente konnten via Greifzange und Spülung über das AVIC-System entfernt werden. Während des Versuches wurden die Präparations- und Positionierungszeiten protokolliert. Es erfolgte die Analyse der Resektionsdauer für eine Klappentasche. Außerdem wurde die Stabilität der Resektionskammer ausgewertet und Läsionen im umgebenden Gewebe protokolliert, sowie makroskopisch und mikroskopisch ausgewertet. Der Laser wurde auf seine

Resektionseigenschaften hin überprüft, Endoskop und Greifzange wurden auf Flexibilität und Führbarkeit analysiert.

**A**



**B**



**C**

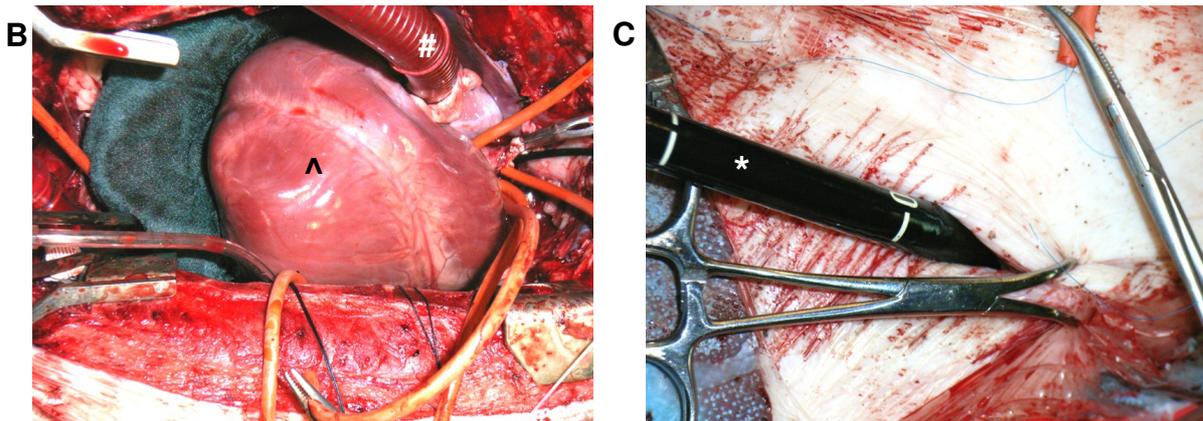
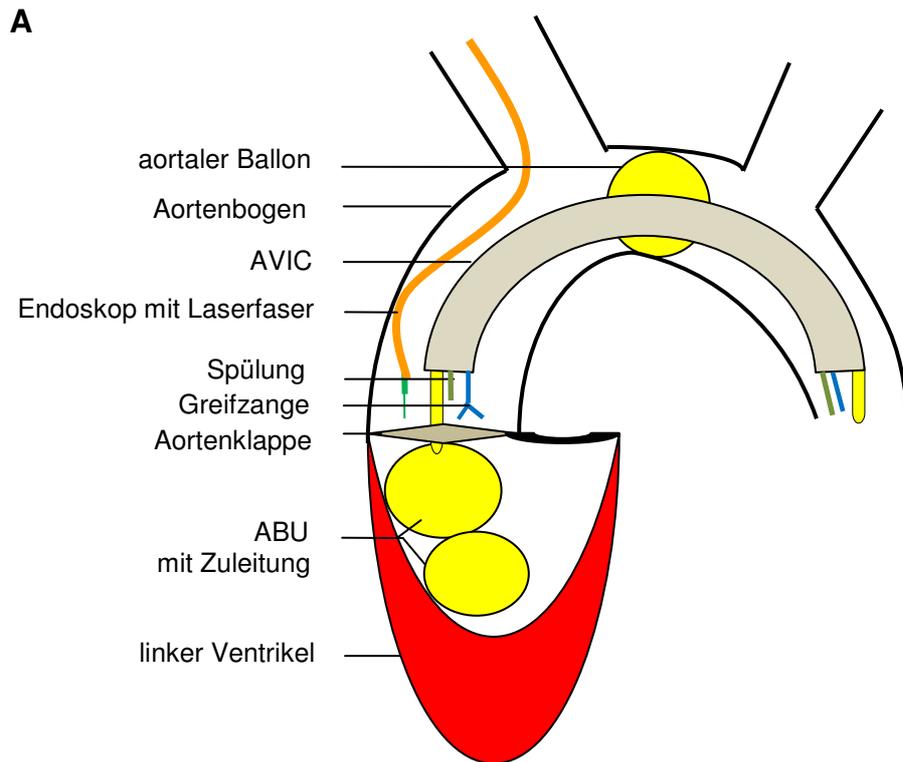


**Abb. 7. A:** Schema Versuchsaufbau: humaner linker Ventrikel mit Aortenbogen; retrograde Platzierung des AVIC-Systems mit Führung von Greifzange, Spülung und ABU-Zuleitung in Aorta; Positionierung des Resektionsendoskops mit Laserfaser über rechte A. carotis communis. **B:** PolyScope® mit Zug-/Steuerhandgriff (>), Instrumentierkanal (^), Beleuchtungskanal (~), Spülkanal (°), Optikkanal (#). **C:** AVIC-Prototyp auf Basis eines Gastroskops (STI) für retrograden Zugang mit Zuleitung (<) zu aortalem Ballon (\*) und zur ABU (+).

## 2.2.2.3. In vivo Studien

Laser

Ein Versuch zur endoluminalen Resektion porciner Aortenklappen wurde in vivo an einem Versuchstier durchgeführt. Als Resektionsverfahren wurde der Laser genutzt, als Resektionsinstrument zur Führung der Laserfaser diente ein Endoskop (PolyScope<sup>®</sup>, Abb. 7B). Nach medianer Sternotomie erfolgte die weitere Präparation des Herzens mit Anschluss an eine extrakorporale Zirkulation (Abb. 8B). Zum Einbringen des AVIC-Systems erfolgte eine mediolaterale Minithorakotomie im vierten bis fünften ICR links. Nach Vorlage zweier Tabaksbeutelnähte mit 3-0 Prolene<sup>®</sup> an der Aorta descendens proximal der arteriellen Kanülierungsstelle wurde das AVIC-System (Abb. 7C) über einen Port ins Gefäßsystem gebracht und bis zur Aortenposition vorgeschoben (Abb. 8C). Der aortale Ballon kam zwischen der Arteria brachiocephalica und der Arteria subclavia sinistra zu liegen, die ABU war im linken Ventrikel lokalisiert. Nach der Insufflation des aortalen Ballons erfolgte die erste Kardioplegiegabe über das AVIC-System zur Induktion des Herzstillstands. Im Anschluss wurde die ABU insuffliert und die entstandene Resektionskammer mittels einer Pumpe über einen der sechs Arbeitskanäle mit Kochsalzlösung gespült. Die folgende Präparation der Arteria brachiocephalica diente als Zugang für das Resektionsendoskop. Es führte die Laserfaser und gelangte direkt in die abgedichtete Resektionskammer. Neben der Beherbergung von Führungsdraht, Spülung, Zuleitungen zu den Balloneinheiten, gewährleistete das AVIC-System außerdem die Führung der Greifzange sowie die Visualisierung (Abb. 8A). Es erfolgte eine Exzision der Klappensegel mit 20 W, mithilfe von Greifzange und Spülung konnten die entstandenen Fragmente über das AVIC-System entfernt werden. Während des Versuches wurden die Präparations- und Positionierungszeiten protokolliert und die Funktionsfähigkeit der Resektionskammer untersucht. Führung und Handhabung des Resektionsendoskops wurden evaluiert. Greifzange und Laserfaser wurden auf ihre Einsetzbarkeit hin untersucht.

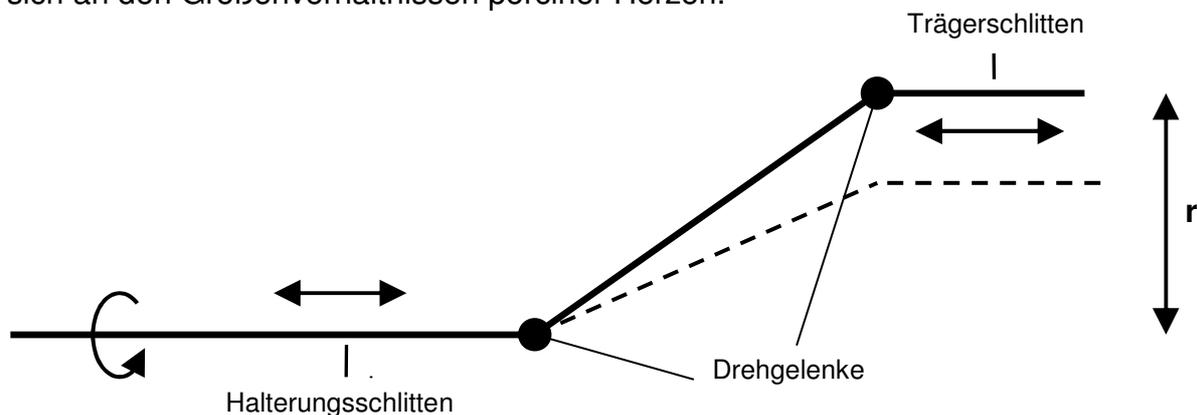


**Abb. 8. A:** Schema Versuchsaufbau: porciner linker Ventrikel mit Aortenbogen; retrograde Platzierung des AVIC-Systems mit Führung von Greifzange, Spülung und ABU-Zuleitung in Aorta; Positionierung des Resektionsendoskops mit Laserfaser über rechte A. carotis communis.  
**B:** Ansicht auf porcines Herz (^) nach Thorakotomie und Kanülierung der Vena cava (#).  
**C:** Einführung des AVIC-Systems (\*) in Höhe 4.-5. ICR links mediolateral.

### 2.2.3. Führung mittels mechanischem Mikroaktorsystem

Das Institut für Mikrotechnik der TU Braunschweig entwickelte spezielle Prototypen zur Führung der Laserfaser und der Wasserstrahlsonde. Sie zeichnen sich durch ihre geringe Größe aus und gehören zur Gruppe der Mikroaktorelemente. Der Grundaufbau der Prototypen ist ähnlich: Sie bestehen aus zwei Elementen, die über zwei Drehgelenke miteinander verbunden sind. Der untere Halterungsschlitten ist an

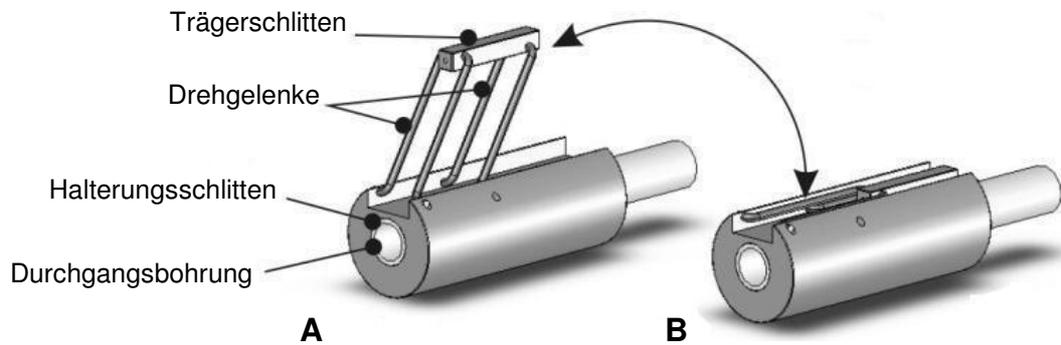
einem Katheter befestigt, der obere Trägerschlitten führt das Resektionselement und kann passiv vor- und zurückbewegt werden. Mit vollständig zurückgeklapptem Trägerschlitten kann der Prototyp durch das Katheterlumen geführt werden, beim Vorschieben des Trägerschlittens sind variable Auslenkungsgrade möglich, die ein Resezieren bei verschiedenen Radii ermöglichen. Die beiden Schlitten bestehen aus Aluminium, die Verbindungselemente aus Federstahl. Insgesamt wurden vier verschiedene mechanische Mikroaktorsysteme entwickelt. Pro Prototyp wurden jeweils zwei Exemplare angefertigt, um die Resektionsapplikatoren trotz unterschiedlicher Durchmesser im Trägerschlitten führen zu können. Die Grundidee der Funktionsweise der mechanischen Mikroaktorsysteme bestand in einer zirkulären Resektion des fixierten Segels durch manuelles Drehen des Aktorelements (Abb. 9, Demming 2007). Die Entwicklung der Prototypen hinsichtlich der Maße orientierte sich an den Größenverhältnissen porciner Herzen.



**Abb. 9.** Grundschemata der mechanischen Mikroaktorsysteme; Verbindung von Trägerschlitten und Halterungsschlitten über zwei Drehgelenke; Steuerungsmöglichkeit durch Vor-/ Zurückziehen und Rotation und des Halterungsschlittens sowie Vorschieben des Trägerschlittens (- -); variable Resektionsradii ( $r$ ) durch unterschiedliche Auslenkung des Trägerschlittens.

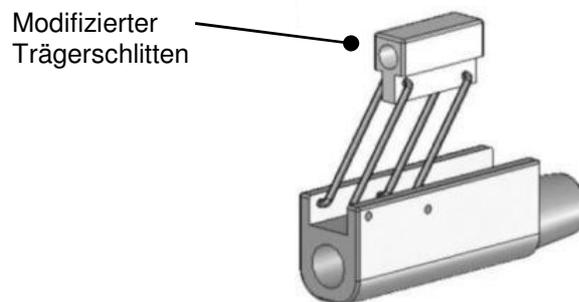
Der Prototyp 0 besteht aus einem zylindrischen Halterungsschlitten mit einer longitudinalen Führungsnut, in die sich der Trägerschlitten in geschlossener Position einbettet (Abb. 10, 13A). Eine zentrale Durchgangsbohrung im Halterungsschlitten diente der Befestigung am Katheter sowie als Arbeitskanal für die Greifzange. Die Resektionsapplikatoren (Laserfaser, Wasserstrahlsonde) konnten nicht am Trägerschlitten befestigt werden, da die dafür vorgesehene Durchgangsbohrung zu klein war. Um den Prototypen trotzdem für Versuche einsetzen zu können, wurden am Trägerschlitten zwei zusätzliche Bohrungen in Querrichtung durchgeführt. Der jeweilige Resektionsapplikator konnte so mit zwei Drahtschlaufen auf dem

Trägerschlitten fixiert werden. Prototyp 0 hatte einen äußeren Durchmesser von 7 mm bei einer Länge von 17 mm.



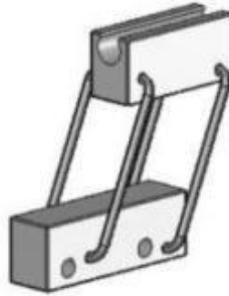
**Abb. 10.** Schema Prototyp 0. **A:** Trägerschlitten deflektiert. **B:** Trägerschlitten flektiert (IMT, TU Braunschweig).

Der Prototyp I entstand in Weiterentwicklung des Prototypen 0. Der Trägerschlitten wurde so konzipiert, dass er den Resektionsapplikator vollständig aufnehmen konnte. Der Halterungsschlitten erhielt einen rechteckigen Querschnitt (Abb. 11, 13B).



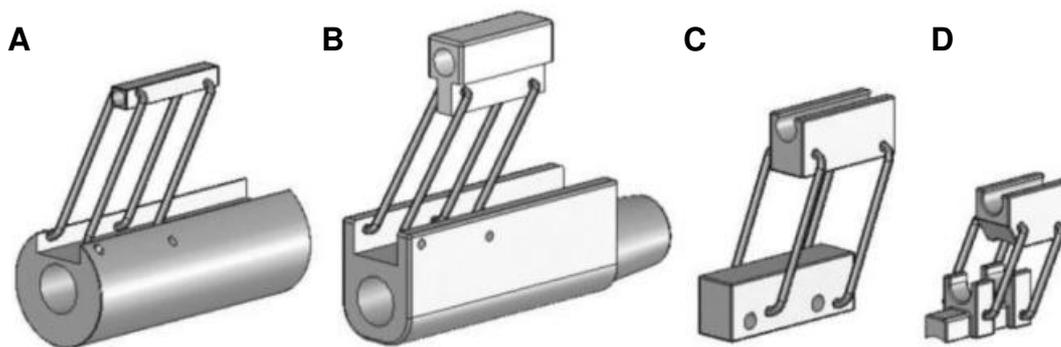
**Abb. 11.** Schema Prototyp I mit deflektiertem modifizierten Trägerschlitten (IMT, TU Braunschweig).

Der Prototyp II erhielt Modifikationen an Träger- und Halterungsschlitten und ist deutlich kleiner als die Prototypen 0 und I (Abb. 12, 13C). Das Resektionsinstrument wurde hier über eine Clip-Verbindung am Trägerelement fixiert. Der Halterungsschlitten ist im Durchmesser ebenfalls rechteckig, enthält aber keine Durchgangsbohrung mehr. Ein dünner Draht diente der Fixierung des Prototypen an dessen Unterseite und wurde im Lumen des entsprechenden Katheters geführt.



**Abb. 12.** Schema Prototyp II mit deflektiertem Trägerschlitten (IMT, TU Braunschweig).

Die folgende Abbildung zeigt alle Prototypen (Abb. 13). Der Prototyp III gleicht im Aufbau Prototyp II und ist 75 % kleiner als Prototyp 0. Er repräsentierte das Ergebnis des Verkleinerungsprozesses, wurde in den Versuchen dieser Arbeit allerdings nicht getestet.



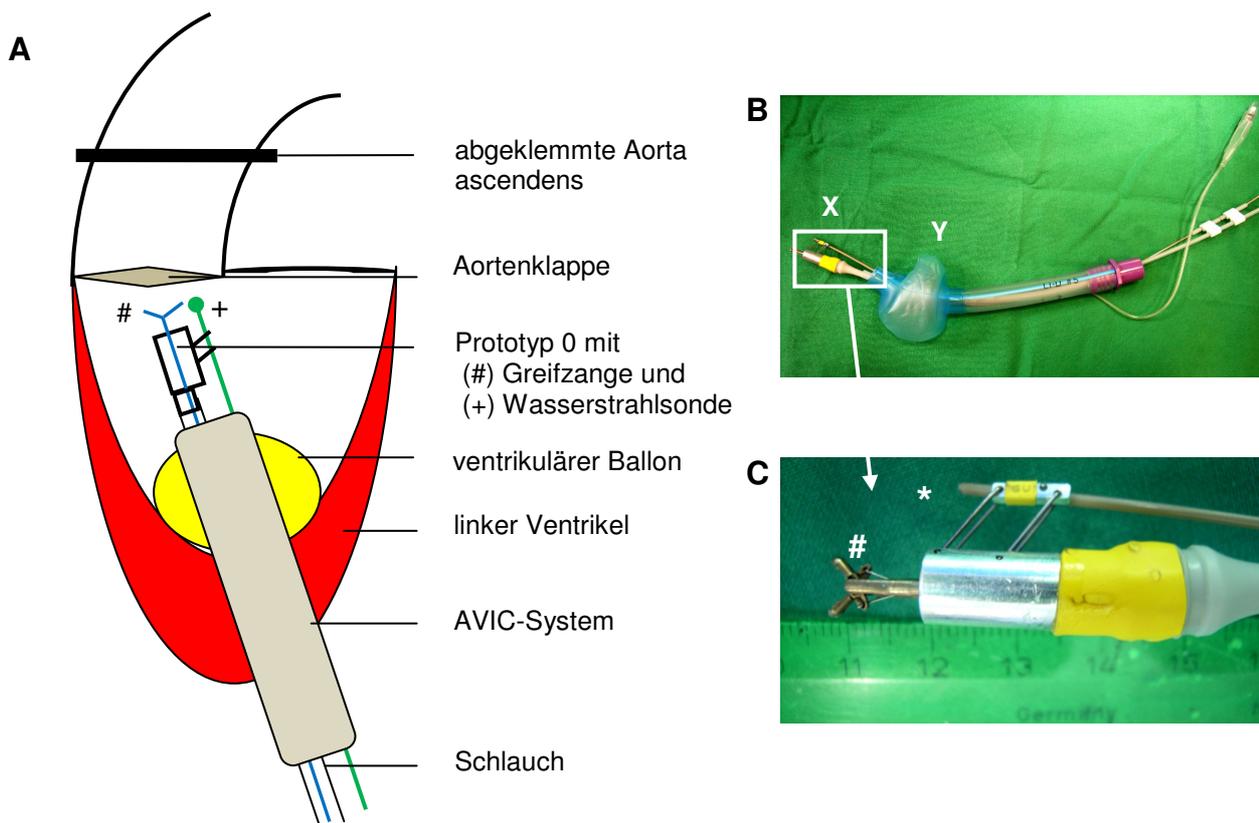
**Abb. 13.** alle Prototypen im Überblick. **A:** Prototyp 0. **B:** Prototyp I. **C:** Prototyp II. **D:** Prototyp III. (IMT, TU Braunschweig)

### 2.2.3.1. In vitro Studien

#### Hochdruckwasserstrahlskalpell

In diesen in vitro Versuchen wurde an drei Schweineherzen die Resektion porciner Aortenklappen von transapikal durchgeführt. Als Resektionsverfahren wurde ein Hochdruckwasserstrahlskalpell genutzt, die Führung der Wasserstrahlsonde erfolgte über den Prototyp 0. Nach entsprechender Präparation der Herzen und Eröffnung des linken Ventrikels im Bereich der Herzspitze wurden diese in einem Stativ im Wasserbad eingespannt. Anschließend erfolgte die transapikale Positionierung des AVIC-System im linken Ventrikel. Es bestand aus einem Katheter (VBM-Larynxtrubus, VBM Medizintechnik, Sulz a.N., Deutschland, Abb. 14B) und einem integrierten Ballon, welcher subvalvulär im linken Ventrikel platziert wurde und im insufflierten

Zustand den Resektionsraum nach distal abdichtete (Abb. 14A,B). Supra-avalvulär wurde die Aorta ascendens abgeklemmt und die Resektionskammer so komplettiert. Im Lumen des Katheters befanden sich der Resektionsapplikator und ein Schlauch, an dessen freiem Ende der Prototyp 0 befestigt wurde. Durch diesen Schlauch und die Durchgangsbohrung des Halterungsschlittens wurde die Greifzange geführt. Das distale Ende der flexiblen Wasserstrahlsonde wurde im Trägerschlitten des Prototypen eingespannt (Abb. 14A,C). Nach der korrekten Positionierung erfolgte die Insufflation des ventrikulären Ballons. Da bereits an diesem Punkt nur eine eingeschränkte Visualisierung als auch deutlich eingeschränkte Bewegung des Mikroaktors möglich war, wurde ein Teil der Aorta ascendens und des Aortenannulus entfernt. Mittels der Greifzange erfolgte dann die Fixierung der Klappensegel unter direkter Visualisierung. Der Prototyp 0 sollte auf seine Führbarkeit hin untersucht werden.

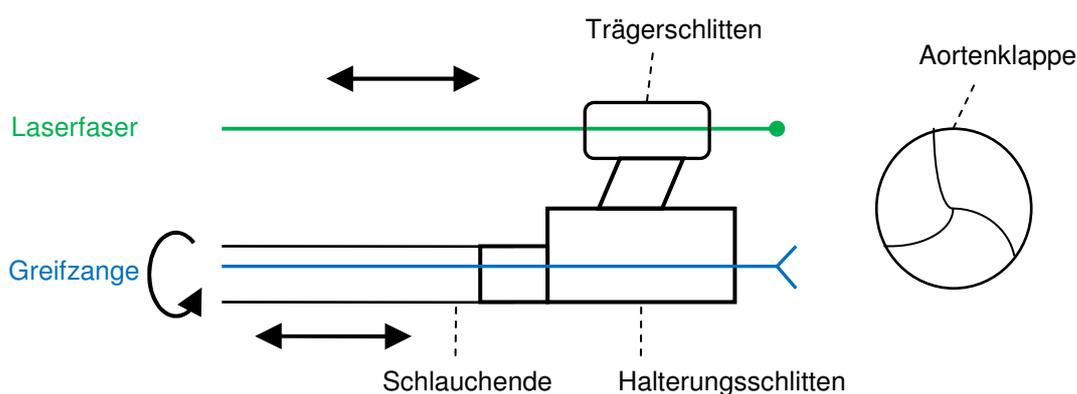


**Abb. 14. A:** Schema Versuchsaufbau: Platzierung des AVIC-Systems mitsamt der Instrumente über den Apex des linken Ventrikels; Bildung der AVIC durch supra-avalvulären (in diesem Versuch durch eine Gefäßklemme ersetzt) und ventrikulären Ballon. **B:** Prototyp 0 (x) mit transapikalem AVIC-System und teilinsuffliertem ventrikulären Ballon (y). **C:** Vergrößerung von Prototyp 0 (x); Trägerschlitten führt Laserfaser (\*); Halterungsschlitten beherbergt Greifzange (#).

### Laser

Diese Testreihe zur transapikalen Aortenklappenresektion erfolgte mittels Laser an zehn porcinen Herzen. Die Führung der Laserfaser erfolgte über die Prototypen I (n = fünf) und II (n = fünf). Für den Versuch wurde ein Wasserbad mit zwei Stativen ausgestattet. Das erste Stativ diente der Fixierung eines kurzen, starren Rohres (50 mm lang, 13 mm Ø), das den Katheter mit seinen Arbeitskanälen repräsentierte und in dem sämtliche Werkzeuge geführt wurden. Zu Testzwecken enthielt das Rohr einen weiteren Schlauch, der eine zukünftige Blutleitung im AVIC-System simulierte. Im zweiten Stativ wurde das zuvor präparierte porcine Herz so eingespannt, dass eine freie Sicht auf die Aortenklappe vom linken Ventrikel aus ermöglicht wurde (Abb. 17A).

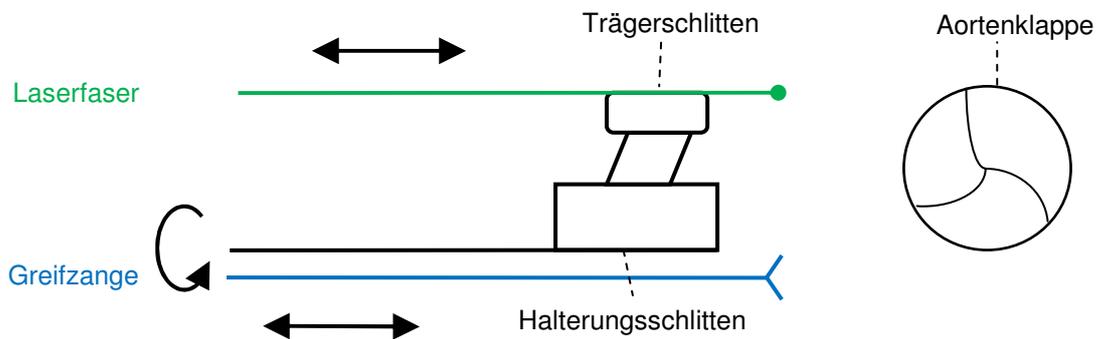
Der erste Prototyp wurde an einem Schlauchende fixiert. Die Greifzange wurde durch den Schlauch und durch die Durchgangsbohrung im Halterungsschlitten geschoben. Die Laserfaser wurde in der Durchgangsbohrung des Trägerschlittens fixiert. Die Greifzange und der sie beherbergende Schlauch waren unabhängig voneinander zu bewegen, so dass man durch Drehung und Vor- und Zurückschieben des Schlauches, an dem Prototyp I befestigt war, die Resektion der Klappe mit 20 W vornahm. Außerdem war zur weiteren Steuerung die Möglichkeit gegeben, durch Vor- und Zurückziehen der Laserfaser den Aufsatz des Prototyps und die darin befindliche Laserfaser zu bewegen und damit einen für die Resektion nötigen Kontakt zur fixierten Klappe herzustellen (Abb. 15, 17B-D).



**Abb. 15.** Skizze Prototyp I; Trägerschlitten führt Laserfaser; Halterungsschlitten enthält Durchgangsbohrung für Greifzange; Pfeile stellen die unterschiedlichen Bewegungsgrade dar.

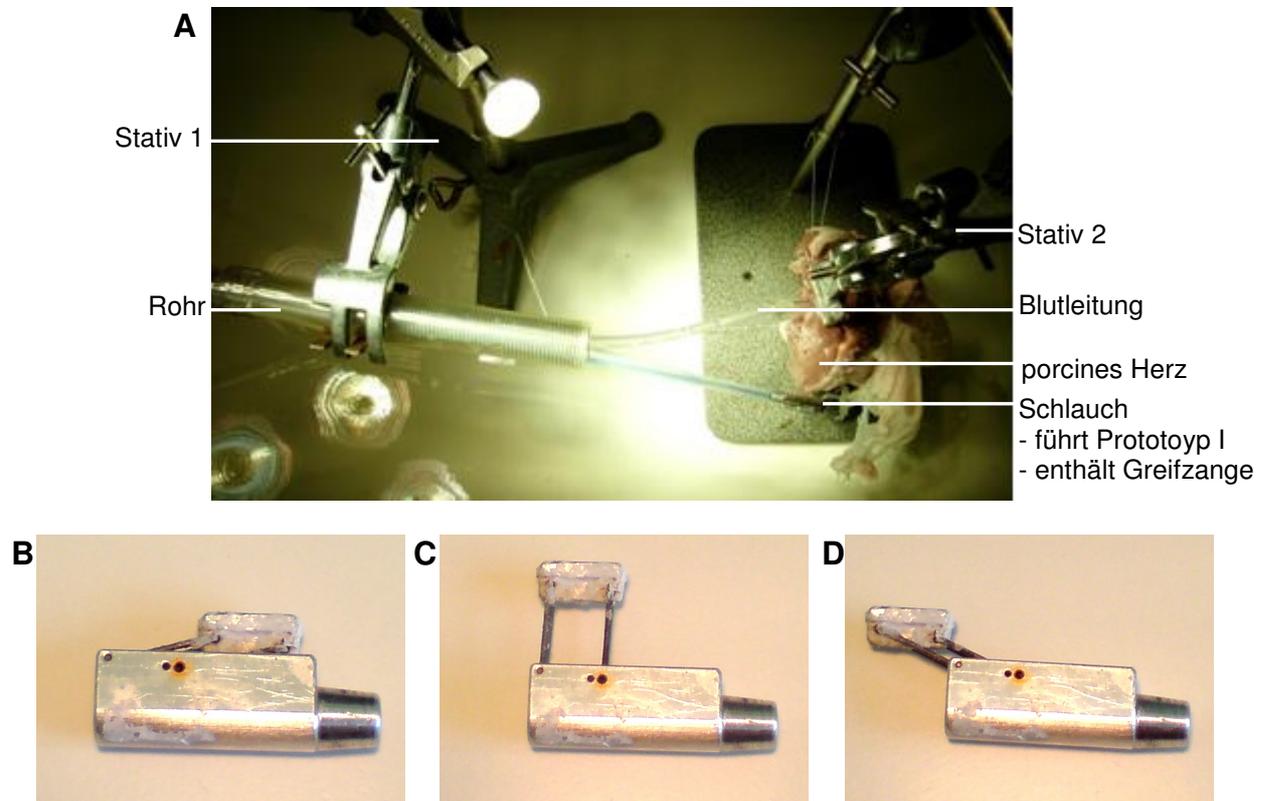
Der an einem Draht fixierte Prototyp II führte die Resektionssonde über eine Clip-Verbindung im Trägerschlitten. Die Greifzange befand sich im starren Rohr parallel zu Prototyp II. Die Versuche mit Prototyp II erfolgten analog denen mit Prototyp I. Die

Führung von Greifzange und Laserfaser, beziehungsweise Prototyp konnte hier ebenfalls über Drehung sowie Vor- und Zurückschieben erfolgen (Abb. 16).



**Abb. 16.** Skizze Prototyp II; Trägerschlitten führt Laserfaser über Clip-Verbindung; Halterungsschlitten und Greifzange befinden sich unabhängig voneinander im starren Rohr (nicht abgebildet); Pfeile stellen die unterschiedlichen Bewegungsgrade dar.

Unter direkter Visualisierung sollte die Frage geklärt werden, mit welcher Präzision die Laserfaser mit Hilfe der Prototypen geführt werden könne. Außerdem sollten eventuelle Schäden im umliegenden Gewebe beurteilt werden.

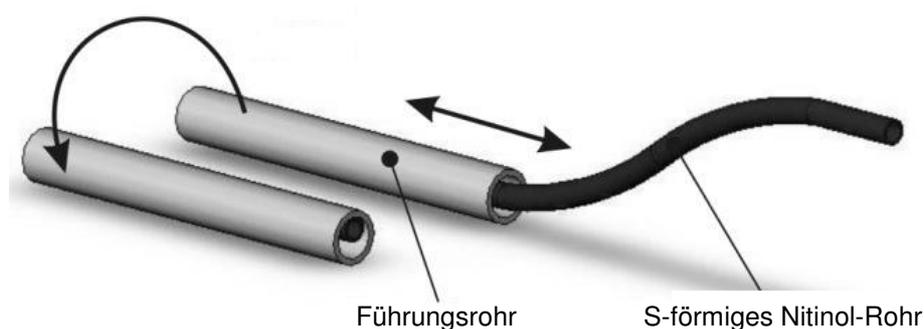


**Abb. 17. A:** Versuchsaufbau: in Stativ 1 eingespanntes Rohr enthält Schlauch mit fixiertem Prototyp, Laserfaser und Greifzange sowie die Blutleitung; Stativ 2 fixiert porcines Herz. **B-D:** Prototyp I in verschiedenen Auslenkungsgraden.

### 2.2.4. Führung mittels Inlay-Katheter und pseudoelastischem Mikroaktorsystem

Der Inlay-Katheter stellte eine Weiterentwicklung des AVIC-Katheters dar und enthält ein rotierbares Element (Inlay), welches mit Arbeitskanälen für Instrumente und die Balloneinheiten ausgestattet ist.

Vom Institut für Mikrotechnik der TU Braunschweig wurde zur Führung der Resektionsfaser ein pseudoelastisches Mikroaktorelement entwickelt. Dieses besteht aus einem S-förmigen Nitinolrohr (NiTi SE 508 Rohr, Euroflex<sup>®</sup> GmbH, äußerer Ø 1,2 mm, Wanddicke 0,15 mm), welches die Laserfaser enthält und das über einen Zweikomponentenkleber mit einem 30 cm langen Führungsrohr aus Kupfer verbunden ist (Abb. 18). Die Funktionsweise des Nitinolrohres basiert auf dem pseudoelastischen Effekt von Formgedächtnislegierungen: Sie besitzen die Fähigkeit zur reversiblen diffusionslosen Umwandlung zwischen einer Tieftemperaturphase (Martensit) und einer Hochtemperaturphase (Austenit). So wurde die S-Form in einem thermalen Prozess bei 500°C geprägt. Ein solcher Gegenstand, der unter Spannung weit verformt wird, "erinnert" sich bei Ende der Belastung an seine ursprüngliche Form (Jülich 2010). Der Biegeradius des hier verwendeten S-förmigen Nitinolrohres betrug 15 mm. Ein höherer Biegeradius würde zu Schäden an der Laserfaser führen. Die Umwandlung in die gerade Form erfolgt durch mechanischen Zug, wobei das Nitinolrohr in den Arbeitskanal zurückgezogen wird.

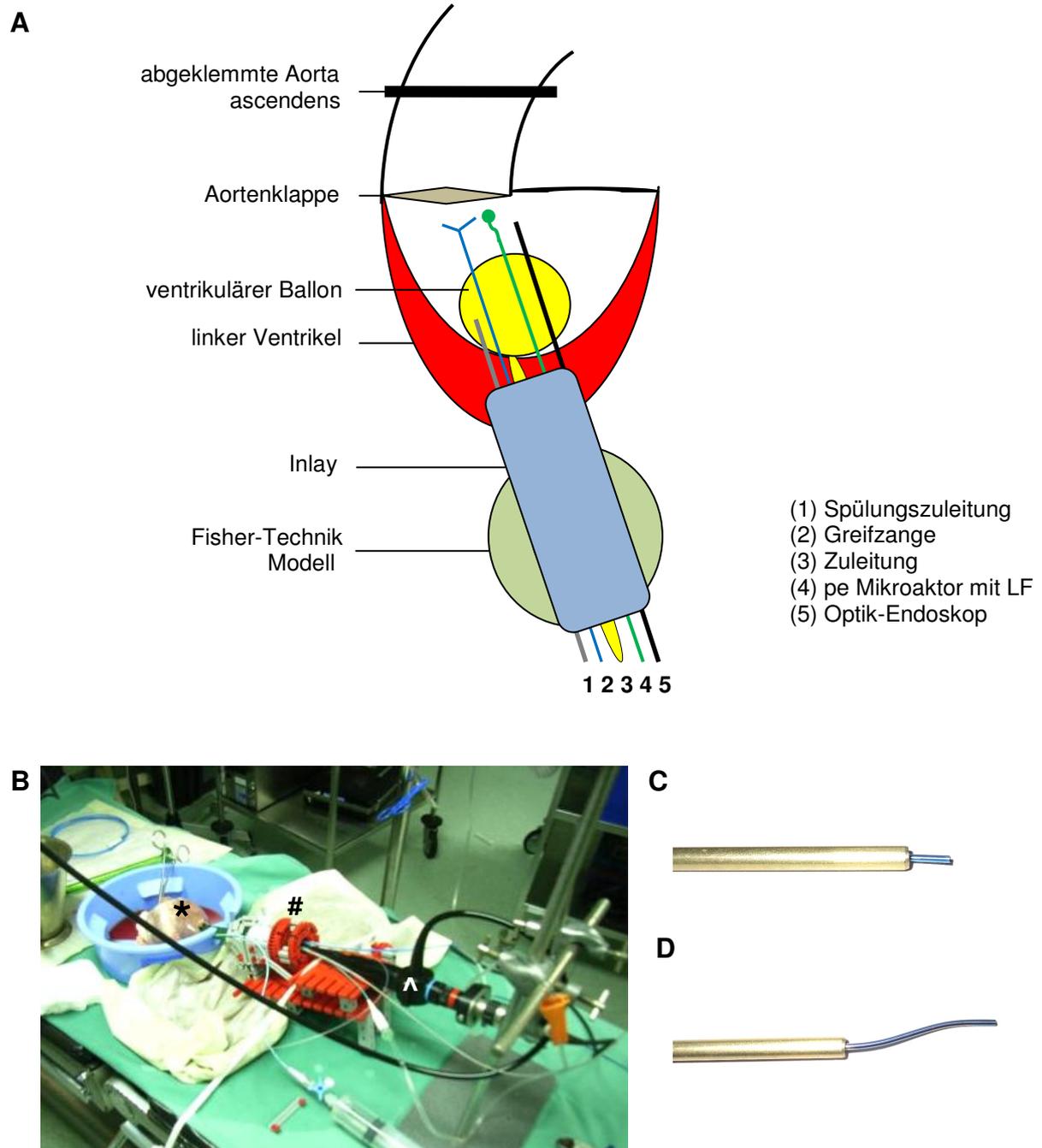


**Abb. 18.** Schema pseudoelastisches Mikroaktorsystem mit Umwandlung des S-förmigen Nitinolrohres in die gerade Form (IMT, TU Braunschweig).

#### 2.2.4.1. In vitro Studien

##### Laser

Diese in vitro-Testreihe zur transapikalen Aortenklappenresektion erfolgte mittels Laser an zehn porcinen Herzen. Als Resektionsinstrument zur Führung der Laserfaser dienten der pseudoelastischer Mikroaktor und das Inlay. Die Herzen wurden entsprechend präpariert und von apikal aus zum linken Ventrikel hin eröffnet. Anschließend erfolgte die Fixierung der Herzen in einem flachen Gefäß. Diesem wurde ein Stativ in circa 30 cm Entfernung gegenübergestellt. Zwischen Gefäß und Stativ wurde ein von unserer Arbeitsgruppe entwickeltes Fisher-Technik-Modell eingebracht. Dieses diente als Fixierung des AVIC-Systems und ermöglichte ein exakt gesteuertes Rotieren des Inlays. Dieses enthielt fünf separate Kanäle zur Beherrschung von Greifzange, Optik-Endoskop (Olympus Endoskope, Hamburg, Deutschland), Balloneinheit, Spülung und Laserfaser. Im Behältnis wurde das porcine Herz so positioniert, dass die im Inlay befindlichen Instrumente über ein Portsystem in den linken Ventrikel eingeführt und in Subaortenposition gebracht werden konnten. Im gegenüberliegenden Stativ wurde das Endoskop befestigt (Abb. 19A,B). Zur Komplettierung der Resektionskammer folgten die Insufflation des ventrikulären Ballons und die Abdichtung der Aorta nach supra-avalvulär mittels einer Gefäßklemme. Die Greifzange war durch das manuell rotierbare Inlay zu steuern. Die Steuerung der Laserfaser erfolgte ebenfalls durch die Rotation des Inlays und durch den pseudoelastischen Mikroaktor (Abb. 19C,D). So wurden die Klappentaschen mittels Greifzange fixiert und mindestens 2 mm vom Aortenannulus reseziert. Der Laser wurde auf seine Effizienz und das Inlay auf seine Führbarkeit hin untersucht. Die Visualisierung sowie das Abdichten der Resektionskammer wurden evaluiert. Eventuelle Schäden im umliegenden Gewebe wurden mikro- und makroskopisch ausgewertet. Es erfolgte die Analyse der Resektionsdauer für eine Klappentasche.



**Abb. 19. A:** Schema Versuchsaufbau: Platzierung des AVIC-Systems mitsamt der im Inlay geführten Instrumente (1-5) über den Apex des linken Ventrikels; Steuerung über Rotation des Inlays durch Fisher-Technik Modell. **B:** Versuchsaufbau: porcines Herz (\*) mit apikalem Zugangsweg; Fisher-Technik-Modell (#) beherbergt AVIC-System; im Stativ fixiertes Endoskop (^). **C:** gerade Form des pseudoelastischen Mikroaktorelements. **D:** „S“-förmige ausgefahrene Form des pseudoelastischen Mikroaktorelements.

#### 2.2.4.2. In situ Studien

##### Laser

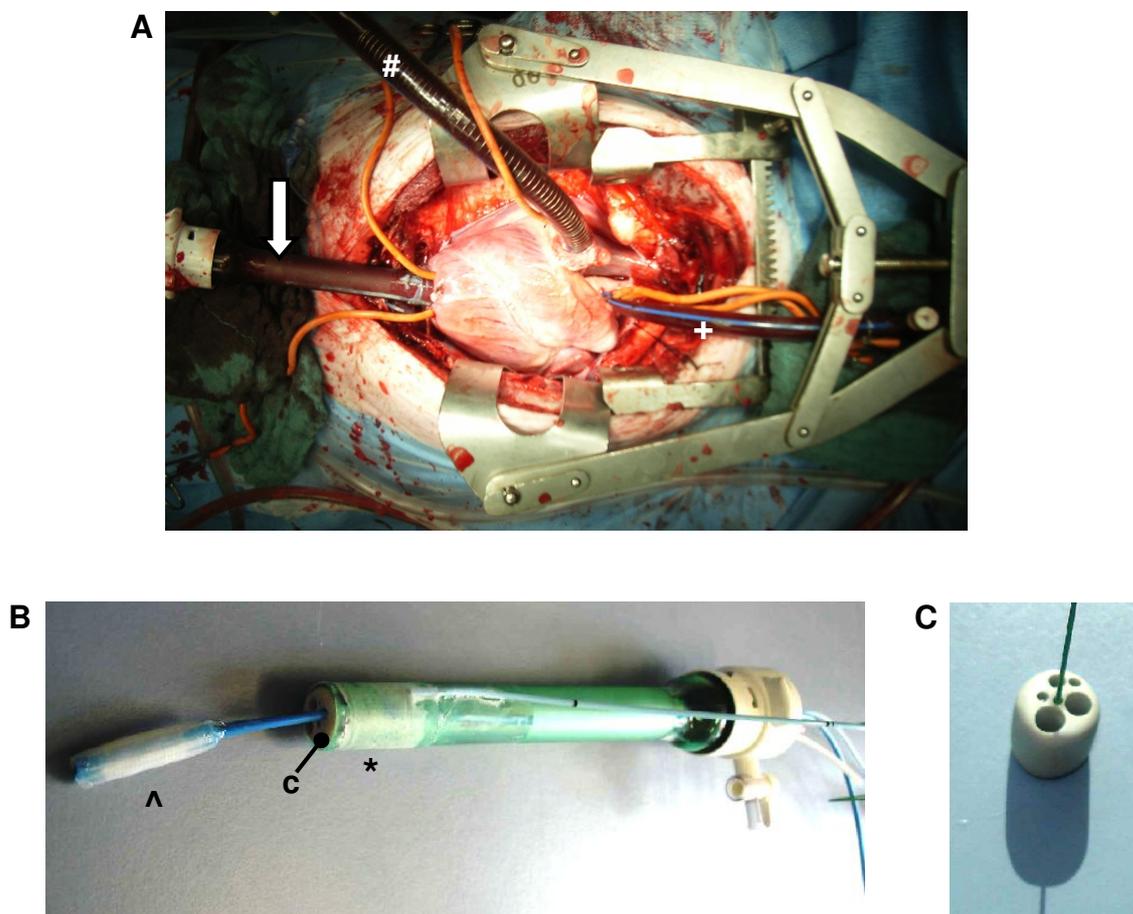
Der Versuch zur transapikalen Resektion humaner Aortenklappen wurde in situ an einer Leiche durchgeführt. Als Resektionsverfahren wurde der Laser genutzt, als Resektionsführung diente der pseudoelastische Mikroaktor in Kombination mit dem Inlay. Zum Einführen des AVIC-Systems erfolgte eine mediane Sternotomie und entsprechende Präparation des Herzens mit Eröffnung des linken Ventrikels im Bereich der Herzspitze. Nach Vorlage zweier Tabaksbeutelnähte (3-0 Prolene®) wurde das Kathetersystem in Subaortenposition vorgeschoben. Dabei wurde der aortale Ballon in der Aorta ascendens positioniert und der subvalvuläre Ballon im linken Ventrikel. Es folgte die Insufflation der beiden Ballons. Die Resektionskammer wurde mittels einer Pumpe mit Kochsalzlösung gespült. Das Inlay gewährleistete die Führung von Greifzange, Laserfaser, Spülung, Optik-Endoskop (Rhinoskop, Olympus Endoskope, Hamburg, Deutschland) und Zuleitung zum ventrikulären Ballon. Der Versuch sollte Hinweise über die Handhabung des Inlays, sowie über die Resektionsdurchführung mittels der pseudoelastischen Mikroaktors in humaner Anatomie geben. Geplant war zusätzlich die Evaluierung aller Instrumente. Mit Ausnahme des in diesem Versuch nicht eingesetzten Fisher-Technik Modells skizziert die Abbildung 19A ebenfalls diesen Versuchsaufbau.

#### 2.2.4.3. In vivo Studien

##### Laser

In dieser Versuchsreihe erfolgten an zehn Schweinen der Deutschen Landrasse Untersuchungen zur transapikalen Resektion porciner Herzklappen. Als Resektionsverfahren diente der Laser, als Resektionsinstrument zur Führung der Laserfaser wurde der pseudoelastische Mikroaktor in Kombination mit dem Inlay genutzt (Abb. 20B). Nach üblicher Prämedikation und Anästhesie der Tiere erfolgte eine mediane Sternotomie. Der Anschluss an die HLM wurde nach üblichen Standards durchgeführt. Nach Vorlage zweier Tabaksbeutelnähte mit 3-0 Prolene® wurde die Herzspitze eröffnet und das AVIC-System ins Gefäßsystem eingebracht (Applied Medical, 160 mm lang, 30 F Ø, Abb. 20A,B). Die Positionierung des aortalen Ballons erfolgte in der Aorta ascendens, die des ventrikulären Ballons subvalvulär im linken Ventrikel. Die Spülvorrichtung diente der Auswaschung des restlichen Blutes aus der durch die Insufflation der Ballons entstehenden stabilen Resektionskammer

vor Beginn der Resektion und gewährleistet während des Resektionsvorganges eine klare Sicht auf die Strukturen. Die Resektion erfolgte am nicht schlagenden kardioplegen Herzen 2 – 3 mm vom Klappenannulus entfernt, die resezierten Fragmente konnten via AVIC-System entfernt werden. Die Dauer und Genauigkeit der Resektion wurden protokolliert, ebenso wie entstandene Läsionen im umgebenden Gewebe, die makroskopisch und mikroskopisch analysiert wurden. Des Weiteren wurde die Führbarkeit aller Instrumente evaluiert. Das Schema in Abbildung 19A veranschaulicht diesen Versuchsaufbau mit Ausnahme des hier nicht verwendeten Fisher-Technik Modells.



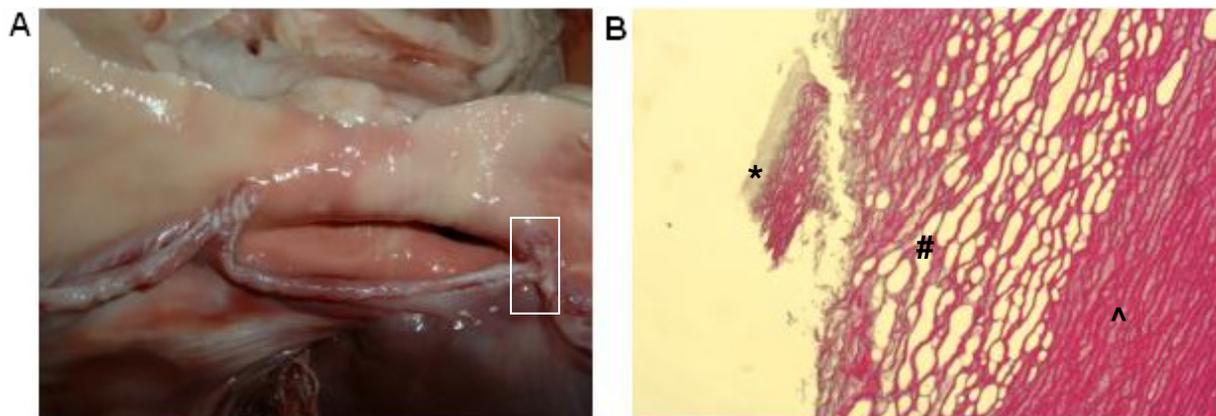
**Abb. 20. A:** Ansicht eines porcinen Herzens nach Sternotomie; Positionierung des AVIC-Systems (Pfeil) über die eröffnete Herzspitze; Zweistufenkatheter über rechtes Herzohr in Vena cava inferior (#) leitet venöses Blut zur HLM; Rückführung des oxygenierten Blutes über aortale Kanüle (+). **B:** AVIC-System mit aortalem (^) und ventrikulärem (\*) Ballon mit integriertem Inlay (c). **C:** rotierbares Inlay mit sechs Arbeitskanälen.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Resektionsverfahren

#### 3.1.1. Hochdruckwasserstrahlskalpell

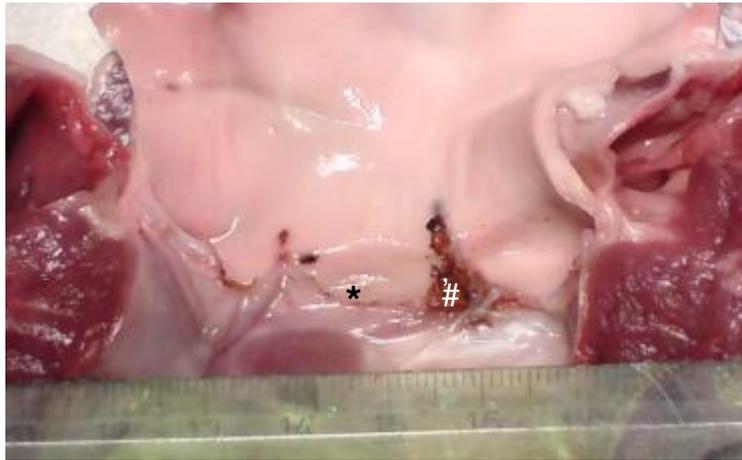
Das Hochdruckwasserstrahlskalpell wies in den Versuchen mit stark kalzifiziertem Klappengewebe ein deutlich besseres Resektionsergebnis auf als der Laser. Die Schnittränder waren scharf und sauber. Hingegen konnte nicht kalzifiziertes Gewebe nur unzureichend mit dem Hochdruckwasserstrahlskalpell geschnitten werden. Es kam zu einer Vakuolisierung des Gewebes (Abb. 21A,B).



**Abb. 21.** **A:** makroskopische Darstellung einer Läsion des Aortenannulus nach Resektion porciner Aortentaschen mittels Wasserstrahlskalpell (Kästchen). **B:** mikroskopische Aufarbeitung der Läsion mit Endothel (\*), Vakuolen (#) und Myokard (^).

#### 3.1.2. Laser

Mit dem Tm:YAG-Laser war es leicht möglich, natives nicht verkalktes Klappengewebe zu reseziieren. In der Makroskopie zeigten sich saubere Schnittränder (Abb. 22). In den Versuchen mit kalzifiziertem Klappengewebe kam es zur Karbonisierung des Aortenklappengewebes mit konsekutiver Zerstörung der Laserfaser.



**Abb. 22.** Ansicht eines porcinen Aortenannulus nach Resektion der Aortenklappe mittels Laser; makroskopisch glatte Schnittränder (\*); Läsionen im umgebenden Gewebe (#).

## 3.2. Resektionsstudien

### 3.2.1. Freie Führung

#### Hochdruckwasserstrahlskalpell

Die Resektion humaner kalzifizierter Aortentaschen betrug im Durchschnitt pro Klappe  $6,0 \pm 2,4$  min, makroskopisch erwies sich die Schnittfläche als glatt, was besonders für die stark kalzifizierten Areale zutraf. Die manuelle Führbarkeit des freien Resektionsapplikators erwies sich als unpräzise. Die Resektionsdauer porciner Aortenklappen lag im Mittel bei  $2,3 \pm 0,3$  min pro Klappe. In der Umgebung der porcinen Aortenklappe verursachte das Hochdruckwasserstrahlskalpell kleinere Verletzungen. Die Mitralklappe und die Koronarostien waren nicht betroffen, am Aortenannulus wurden oberflächliche Läsionen nachgewiesen. Es hat keine Perforation des Gewebes gegeben (Dissertation Cemal Dogru, in Arbeit).

### 3.2.2. Führung mittels Endoskop

#### 3.2.2.1. In vitro Studien

##### Hochdruckwasserstrahlskalpell

Das Endoskop war leicht und ohne Widerstand in die Aorta einzuführen. Trotz guter endoskopischer Visualisierung konnte nur eine mäßig akzeptable Führung der Resektionsinstrumente mit demselben Endoskop erreicht werden. Zur sicheren Fixierung der Klappentaschen waren mehrfache Versuche mit der flexiblen Greifzange nötig. Die Resektion der nativen Aortenklappen mittels Hochdruckwasserstrahlskalpell war nur ausreichend. Die Resektionsdauer betrug im Durchschnitt  $12,2 \pm 0,8$  min pro porciner Aortenklappe. Makroskopisch fanden sich oberflächliche Läsionen in vier von zehn Aortenwänden, an einem Koronarostium und an einem Aortenannulus (Abb. 21A). Die Mitralklappe sowie der linksventrikuläre Ausflusstrakt waren nicht betroffen. Die histologischen Untersuchungen der makroskopischen Läsionen zeigten maximal eine Tiefe von  $1200 \mu\text{m}$ . Es hat keine Perforation des Gewebes gegeben (Tab. 1).

	0	1	2	3
Hochdruckwasserstrahl		X		
Resektionsendoskop		X		
Greifzange	X			
Visualisierung			X	
Klappenmorphologie	nativ			
Resektionsdauer/Klappe, min	$12,2 \pm 0,8$			
erfolgreiche Resektion	10/10			
makroskopische Läsionen:				
Aortenannulus	1/10			
Aortenwand	4/10			
Koronarostium	1/10			
Perforation	0/10			

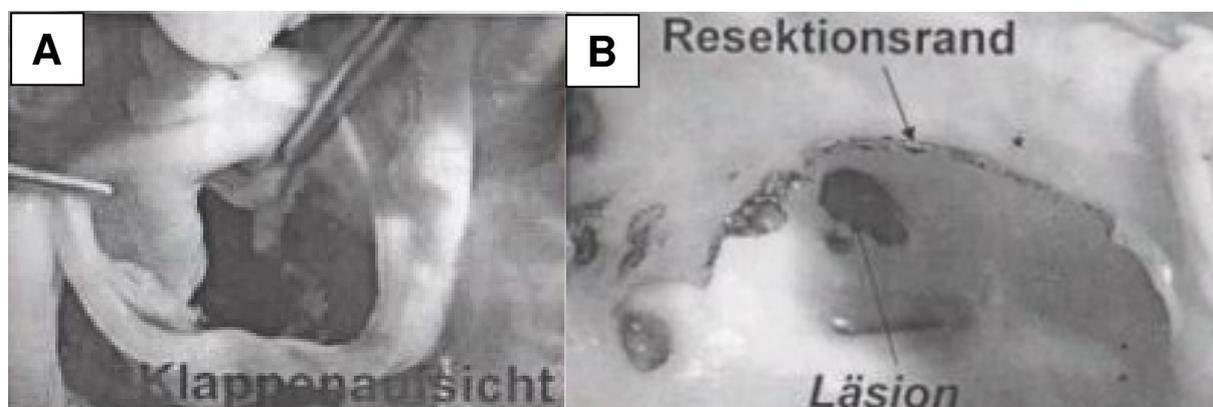
**Tab. 1.** Ergebnisse der endoskopgestützten Resektion mittels Wasserstrahl in porcinen in vitro Studien von retrograd. [0 = mangelhaft, 1 = ausreichend, 2 = gut, 3 = sehr gut]

### Laser

Für die Platzierung der Endoskope wurden durchschnittlich zwei Stunden benötigt, die Positionierung war mangelhaft. Der subvalvuläre Ballon wurde gut im linken Ventrikel platziert. Der supra-valvuläre Ballon konnte nicht optimal in der Aorta ascendens positioniert werden, so dass sich das Kathetersystem und die Resektionsinstrumente nicht orthograd vor der Aortenklappe befanden. Die Resektionskammer erwies sich als stabil. Die Visualisierung stellte sich als ungenügend dar, eine gute Führung der Resektionsinstrumente war nur bedingt möglich. Die Resektionsdauer porciner Aortenklappen betrug unter einer Minute pro Tasche, die Schnittränder erwiesen sich als glatt. Es wurden makroskopisch oberflächlich Läsionen des umgebenden Gewebes nachgewiesen (Abb. 23A,B). Perforationen des Gewebes hat es nicht gegeben (Tab. 2).

	0	1	2	3
Laser				X
Resektionsendoskop		X		
Greifzange		X		
Visualisierung	X			
Klappenmorphologie	nativ			
Positionierung, min	ca. 120			
stabile Resektionskammer	2/2			
Resektionsdauer pro Klappe, min	ca. 3,0			
erfolgreiche Resektion	2/2			
makroskopische Läsionen	2/2			
Perforation	0/2			

**Tab. 2.** Ergebnisse der endoskopgestützten Resektion mittels Laser in porcinen *in vitro* Studien von retrograd. [0 = mangelhaft, 1 = ausreichend, 2 = gut, 3 = sehr gut]



**Abb. 23.** **A:** Sicht auf porcine Klappe. **B:** Resektionsrand mit Darstellung einer laserinduzierten Läsion.

## 3.2.2.2. In situ Studien

Humanes Resektionskammermodell

Die durchschnittliche Präparationsdauer betrug 105 min. Das Einführen des AVIC-Systems erfolgte in fünf von acht Fällen komplikationslos. In den anderen drei Fällen konnte zunächst keine stabile Positionierung erreicht werden, da der Führungsdraht keine ausreichende Stabilität lieferte. Eine Insufflation der ABU mit einem Zehntel des Füllvolumens ermöglichte aber eine ausreichende Führbarkeit des Katheter-Systems durch den Aortenbogen. Die AVIC-Positionierung erfolgte im Mittel in  $9,3 \pm 5,5$  min. In zwei von acht Fällen konnte in diesem Versuch keine stabile Resektionskammer etabliert werden, in einem Fall begründete sich die Instabilität auf einer ausgeprägten Kardiomyopathie eines Körperspenders, der andere Fall konnte nicht erklärt werden. Bei der makroskopischen Auswertung zeigten sich keine Affektionen der Mitralklappe. In zwei Versuchen kam es durch die vorherigen erfolglosen Positionierungsversuche zu erheblichen Abscherungen der Intima des linksventrikulären Ausflusstrakts. Der Aortenannulus wurde in einem von acht Fällen verletzt. In der mikroskopischen Analyse bestätigten sich diese Beobachtungen. Die durch die Platzierung des AVIC-Systems hervorgerufenen Läsionen des Ausflusstraktes waren als oberflächlich einzustufen (Tab. 3).

	0	1	2	3
Lasereinsatz	nicht eingesetzt			
Resektionsendoskop	nicht eingesetzt			
Greifzange	nicht eingesetzt			
Visualisierung			X	
Klappenmorphologie	sklerosiert bis kalzifiziert			
Präparationsdauer, min	105			
Positionierung, min	$9,3 \pm 5,5$			
stabile Resektionskammer	6/8			
makroskopische Läsionen:				
Aortenannulus	1/8			
linksventrikulärer Ausflusstrakt	2/8			
Perforation	0/8			

**Tab. 3.** Ergebnisse der Aortenklappenisolation in humanen in situ Studien von retrograd.  
[0 = mangelhaft, 1 = ausreichend, 2 = gut, 3 = sehr gut]

### Humanes Laserresektionsmodell

Die Präparationsdauer betrug durchschnittlich 90 min, die AVIC-Positionierung erfolgte im Mittel in  $7,5 \pm 5,8$  min. Die Visualisierung ermöglichte eine gute Sicht auf die Resektionsinstrumente und anatomischen Strukturen. Die Führung der Laserfaser war durch das Endoskop zufriedenstellend erfolgen. Die Bedienung der Greifzange war ausreichend. Technische Schwierigkeiten ergaben sich bei dem AVIC-System: Lösen von Kleberelementen, Undichtigkeiten der ABU, Ballonruptur und Verdrehung der Katheterelemente führten zu einer instabilen Resektionskammer in drei von zehn Fällen. Der aortale Ballon war in keinem Fall affiziert. Die Resektionsdauer humaner kalzifizierter Aortenklappen betrug im Durchschnitt  $6,0 \pm 3,6$  min pro Tasche. Makroskopisch und mikroskopisch stellten sich oberflächliche Läsionen dar: In vier von zehn Fällen in der Aortenwand und in zwei von zehn Fällen am Aortenannulus. Die Mitralklappe, der linksventrikuläre Ausflusstrakt und die Koronarostien waren nicht betroffen. In einem Fall kam es zu einer Perforation (Tab. 4).

	0	1	2	3
Lasereinsatz			X	
Resektionsendoskop			X	
Greifzange		X		
Visualisierung			X	
Klappenmorphologie	sklerosiert			
Präparationsdauer, min	90			
Positionierung, min	$7,5 \pm 5,8$			
stabile Resektionskammer	7/10			
Resektionsdauer pro Klappe, min	ca. 18			
Resektionsdauer pro Tasche, min	$6 \pm 3,6$			
erfolgreiche Resektion	10/10			
makroskopische Läsionen:				
Aortenannulus	2/10			
Aortenwand	4/10			
Perforation	1/10			

**Tab. 4.** Ergebnisse der endoskopgestützten Resektion mittels Laser in humanen in situ Studien von retrograd. [0 = mangelhaft, 1 = ausreichend, 2 = gut, 3 = sehr gut]

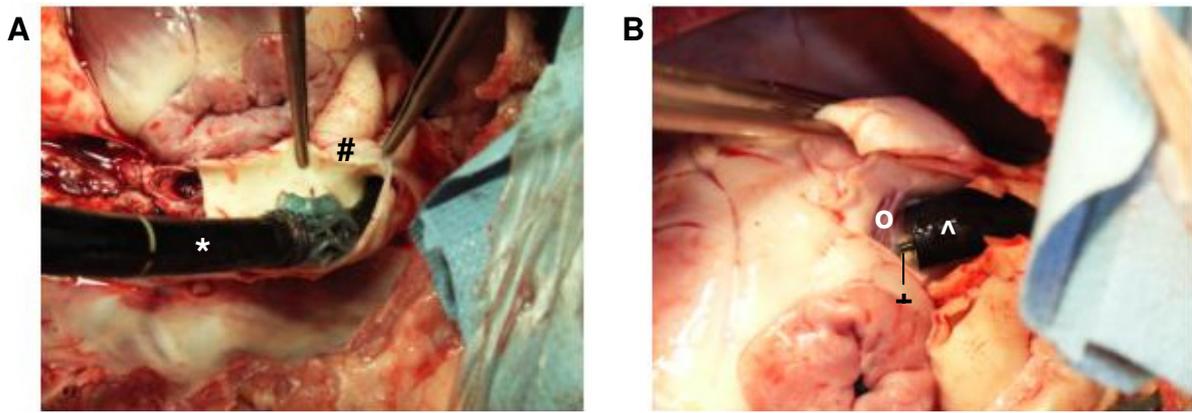
## 3.2.2.3. In vivo Studien

Laser

Die Präparationsdauer betrug 29 min. Das Einführen des AVIC-Systems erfolgte komplikationslos, die Dauer der AVIC-Positionierung betrug 10 min. Die beiden Balloneinheiten wurden problemlos insuffliert. Es konnte anfangs eine stabile Resektionskammer etabliert werden, so dass eine optimale Visualisierung der Aortenklappe möglich wurde. Die Positionierung des Resektionsendoskops über die Arteria brachiocephalica erfolgte problemlos. Die im AVIC-System geführte Greifzange ermöglichte die Probefixierung einer Klappentasche. In vivo war die Steuerung des Resektionsendoskops unzureichend. Außerdem konnte die Laserfaser nicht im Resektionsendoskop vorgeschoben werden, eine suffiziente Resektion war nicht möglich (Abb. 24A,B). Bei der Optimierung der Endoskopposition kam es zu Verletzungen des Truncus brachiocephalicus und Beschädigungen der ABU, was zu einer instabilen Resektionskammer führte. In der Folge war eine Visualisierung nicht mehr möglich, so dass der Versuch ohne Durchführung einer Resektion abgebrochen werden musste (Tab. 5).

	0	1	2	3
Lasers	nicht eingesetzt			
Resektionsendoskop	X			
Greifzange		X		
Visualisierung				X
Klappenmorphologie	nativ			
Präparationsdauer, min	29			
Positionierung, min	10			
stabile Resektionskammer	1/1			
erfolgreiche Resektion	nicht erfolgt			

**Tab. 5.** Ergebnisse der endoskopgestützten Resektion mittels Laser in porciner in vivo Studie von retrograd. [0 = mangelhaft, 1 = ausreichend, 2 = gut, 3 = sehr gut]



**Abb. 24.** Präparation der Gefäße nach erfolgloser Resektion. **A:** Sicht auf porcinen Aortenbogen (#), darin befindliches AVIC-System (\*). **B:** Darstellung der eröffneten Aorta ascendens (o) mit Resektionsendoskop (^) und Laserfaser (+) vor der Aortenklappe mit unzureichenden Steuerungsoptionen.

### 3.2.3. Führung mittels mechanischem Mikroaktorsystem

#### 3.2.3.1. In vitro Studien

##### Hochdruckwasserstrahlskalpell

Unter direkter Visualisierung war die Sicht auf das Versuchsareal ausreichend. Die manuelle Führung der Greifzange ließ nur eine unzureichende Steuerung über den zu fixierenden Ort der Tasche zu, diese konnte dann allerdings fest und sicher gehalten werden. Die Etablierung einer stabilen Resektionskammer war nicht möglich. Eine Führung des im linken Ventrikel platzierten Mikroaktorelementes durch Vor- und Zurückschieben des Trägerschlittens sowie durch Auslenken und Drehen des Resektionssystems konnte nicht durchgeführt werden. Es war somit keine Resektion der porcinen Aortenklappen möglich (Tab. 6).

	0	1	2	3
Hochdruckwasserstrahl	nicht eingesetzt			
Prototyp 0	X			
Greifzange	X			
Visualisierung		X		
Klappenmorphologie	nativ			
stabile Resektionskammer	0/3			
erfolgreiche Resektion	0/3			

**Tab. 6.** Ergebnisse der Prototyp 0-gestützten Resektion mittels Wasserstrahl in porcinen in vitro Studien von transapikal. [0 = mangelhaft, 1 = ausreichend, 2 = gut, 3 = sehr gut]

Laser

Die direkte Visualisierung ermöglichte eine akzeptable Sicht. Mit der Greifzange konnte die Aortentasche gut festgehalten werden, allerdings fehlte eine sichere Steuerung.

In den Versuchen mit Prototyp I konnten die Aortentaschen zwar mit dem Laser an verschiedenen Stellen berührt werden, jedoch war die Entfernung einer gesamten Tasche in einem definierten Abstand zum Annulus nicht möglich. Makroskopisch fanden sich multiple Läsionen am Aortenannulus, sowie eine Perforation des Myokards. Die Resektionsränder waren glatt.

In den Versuchen mit Prototyp II konnte keine Resektion durchgeführt werden (Tab. 7).

	0	1	2	3
Laser			X	
Prototyp I		X		
Prototyp II	X			
Greifzange	X			
Visualisierung			X	
Klappenmorphologie	nativ			
Resektionsdauer pro Klappe, min	nicht auswertbar			
erfolgreiche Resektion	0/10			
makroskopische Läsionen	10/10			
Perforation	1/10			

**Tab. 7.** Ergebnisse der Prototyp I/II-gestützten Resektion mittels Laser in porcinen *in vitro* Studien von transapikal. [0 = mangelhaft, 1 = ausreichend, 2 = gut, 3 = sehr gut]

### 3.2.4. Führung mittels Inlay-Katheter und pseudoelastischem Mikroaktorsystem

#### 3.2.4.1. In vitro Studien

##### Laser

Die transapikale AVIC-Positionierung betrug im Mittel  $19,0 \pm 8,8$  sec. In allen Fällen war die Etablierung einer stabilen Resektionskammer möglich. Die Funktionen des Inlays in Kombination mit dem AVIC-System konnten insgesamt als gut bewertet werden. Die Visualisierung mittels Endoskop ermöglichte eine gute Sicht auf die anatomischen Strukturen. Die Funktion der Greifzange konnte durch den Einsatz im Inlay verbessert werden. Der Nutzen des Lasers erwies sich als gut, die Resektionsdauer der nativen Aortenklappen betrug im Durchschnitt  $3,0 \pm 1,6$  min pro Tasche. Der pseudoelastische (pe) Mikroaktor arbeitete präzise bei guter Führbarkeit. Die makroskopische Untersuchung ergab keine Affektionen des linksventrikulären Ausflusstraktes, eine Verletzung der Mitralklappe in einem und eine Beschädigung des Aortenannulus in neun von zehn Fällen (Tab. 8).

	0	1	2	3
Lasereinsatz			X	
Inlay			X	
pe Mikroaktor			X	
Greifzange		X		
Visualisierung			X	
Klappenmorphologie	nativ			
Positionierung, sec	$19,0 \pm 8,8$			
stabile Resektionskammer	10/10			
Resektionsdauer pro Klappe, min	ca. 9			
Resektionsdauer pro Tasche, min	$3,0 \pm 1,6$			
erfolgreiche Resektion	10/10			
makroskopische Läsionen:				
Aortenannulus	9/10			
Mitralklappe	1/10			
Perforation	0/10			

**Tab. 8.** Ergebnisse der pseudoelastischen (pe) Mikroaktor/Inlay-gestützten Resektion mittels Laser in porcinen in vitro Studien von transapikal. [0 = mangelhaft, 1 = ausreichend, 2 = gut, 3 = sehr gut]

## 3.2.4.2. In situ Studien

Laser

Das Einführen des Inlay-Katheters erfolgte komplikationslos. Es ließ sich aber keine stabile Resektionskammer etablieren. Der ventrikuläre Ballon konnte den linksventrikulären Ausflusstrakt nicht suffizient abdichten. Folglich war eine Resektion der humanen Aortenklappe in diesem Modell nicht möglich (Tab. 9).

	0	1	2	3
Lasereinsatz		nicht eingesetzt		
pe Mikroaktor		nicht eingesetzt		
Greifzange		nicht eingesetzt		
Visualisierung	X			
Klappenmorphologie		sklerosiert		
stabile Resektionskammer		0/1		
erfolgreiche Resektion		0/1		

**Tab. 9.** Ergebnisse der pe Mikroaktor/Inlay-gestützten Resektion mittels Laser in humanen in situ Studien von transapikal. [0 = mangelhaft, 1 = ausreichend, 2 = gut, 3 = sehr gut]

## 3.2.4.3. In vivo Studien

Laser

Die Präparationsdauer betrug im Mittel  $85,0 \pm 5,7$  min. Das Einführen und Positionieren des AVIC-Systems erfolgte in allen Versuchen komplikationslos in durchschnittlich  $6,3 \pm 1,5$  min. Die Insufflation der beiden Ballons erfolgte problemlos. In neun von zehn Fällen konnte eine stabile Resektionskammer mit guter Sicht auf die Aortenklappe und den Aortenannulus etabliert werden. Die im AVIC-System geführte Greifzange ermöglichte eine gute Fixierung der zu resezierenden Klappentaschen. Die Steuerung der Laserfaser durch den pseudoelastischen Mikroaktor stellte sich als suffizient heraus. In sieben von zehn Fällen konnte eine vollständige Resektion der Aortenklappe in durchschnittlich  $7,4 \pm 2,7$  min pro Tasche erreicht werden. In zwei von zehn Fällen kam es zu Undichtigkeiten des supra-avalvulären Ballons und zu laserinduzierten Schäden des entsprechenden Verbindungskatheters. Die makro- und mikroskopischen Untersuchungen zeigten oberflächliche Läsionen des das resezierte Klappenareal umgebenden Gewebes. Die Mitralklappe wurde nicht affektiert, jedoch hat es eine Perforation der Aortenwand gegeben (Tab. 10).

	0	1	2	3
Lasereinsatz				X
perikardiale Mikroaktor			X	
Greifzange			X	
Visualisierung			X	
Klappenmorphologie	nativ			
Präparationsdauer, min	85 ± 5,7			
Positionierung, min	6,3 ± 1,5			
stabile Resektionskammer	9/10			
Resektionsdauer pro Klappe, min	22,2 ± 5,5			
Resektionsdauer pro Tasche, min	7,4 ± 2,7			
erfolgreiche Resektion	7/10			
makroskopische Läsionen	oberflächlich			
Perforation	1/10			

**Tab. 10.** Ergebnisse der perikardialen Mikroaktor/Inlay-gestützten Resektion mittels Laser in porcinen in vivo Studien von transapikal. [0 = mangelhaft, 1 = ausreichend, 2 = gut, 3 = sehr gut]

## 4. Diskussion

Das Ziel der endovaskulären und intrakardialen Resektion ist die mikrochirurgische Entfernung einer stark kalzifizierten Aortenklappe vor Implantation eines klappentragenden Stents. In der konventionellen Operation erweisen sich die Verkalkungen bei der Resektion mittels Schere oder Skalpell als äußerst widerstandsfähig, daher muss ein minimal invasives Resektionsverfahren große Kräfte aufbringen können. Des Weiteren soll die Resektion der Aortenklappe über das Gefäßsystem oder die Herzspitze erfolgen. Deshalb ist die Anwendbarkeit über ein Kathetersystem eine weitere wesentliche Anforderung an das Resektionsinstrument. Es muss klein und flexibel sein, um über diesen Zugangsweg eine ausreichende Kraft zur Resektion der Klappe aufzubringen. Die Überlegung, mittels einer Bowdenzug-gesteuerten Schere die Klappe zu entfernen, musste verworfen werden, da zurzeit mit dieser Technologie eine suffiziente Bewegung nach Passage des Aortenbogens nicht möglich war. Es musste somit eine Resektionstechnologie gefunden werden, die nicht auf einem mechanischen Schneidkonzept beruht.

### 4.1. Resektionsverfahren

#### 4.1.1. Hochdruckwasserstrahlskalpell

Die Funktion des Wasserstrahlskalpells besteht in der selektiven Dissektion von Gewebe, wobei sich die mit Hochdruck applizierte sterile Kochsalzlösung in der Submukosa in Form eines Flüssigkeitspolsters anreichert. Dieses bildet beispielsweise bei endoskopischen Eingriffen des Gastrointestinaltrakts einen Sicherheitsabstand zu den angrenzenden Gewebeschichten und ermöglicht das gezielte Abtragen der Mukosa (Kaehler 2007).

In diesen Versuchen war es allerdings erwünscht, die Resektion einer kompletten, aus unterschiedlichen Gewebeschichten bestehenden Struktur durchzuführen. Hierbei drang der Wasserstrahl bei fehlender Kalzifizierung der Aortenklappe in das weiche Gewebe ein und bildete dort Vakuolen (Quaden 2005). Ein scharfer Resektionsrand konnte daher nicht erzielt werden. Auch die Resektionszeiten von

12,2 ± 2,4 min bei nativen porcinen in vitro Versuchen mittels endoskopisch geführter Applikationsfaser waren zu lang. Das Wasserstrahlskalpell eignete sich deswegen nicht als Resektionsverfahren von nativem weichen Klappengewebe. Im Vergleich dazu wiesen die Versuche mit stark kalzifizierten Aortenklappen hinsichtlich der Schnittränder und Resektionszeiten wesentlich bessere Ergebnisse auf (Quaden 2005). Dies äußerte sich in Resektionszeiten von durchschnittlich 6,0 ± 2,4 min pro humaner kalzifizierter Aortenklappe in in vitro Versuchen. Die Effektivität des Wasserstrahlskalpells in diesen Studien konnte dadurch erklärt werden, dass das kalzifizierte Gewebe keine Vakuolisierung durch den Wasserstrahl erlaubte. Es zeigten sich saubere Schnittränder.

Um für den Einsatz in einem Kathetersystem als Resektionsverfahren geeignet zu sein, war die Übertragung des Hochdruckwasserstrahls über flexible Transmissionssysteme nötig. Da der HydroJet<sup>®</sup> über flexible Sonden verfügt, ist er von der technischen Ausstattung her für die retrograde und transapikale Resektion der Aortenklappen geeignet.

Das Wasserstrahlskalpell ermöglichte nur bei direktem Gewebekontakt einen Schneideffekt. Dieser wurde durch das umgebende Wasser abgeschwächt, wenn die Applikationsfaser nicht unmittelbar am zu resezierenden Klappengewebe ansetzte, was gleichzeitig aber auch ein zu einem Schutz des umliegenden Gewebes führte.

#### 4.1.2. Laser

In der Medizin wird vor allem die thermische Wirkung der Laserstrahlung für chirurgische Zwecke benutzt. Bei einer Gewebebestrahlung mit einem Laser kommt es durch Absorption zu einer Temperaturerhöhung. Bei circa 60°C koaguliert das Eiweiß und bei 100°C verdampft das Gewebewasser, weitere Temperaturerhöhungen führen zur Karbonisation des Gewebes (Eichler 2006).

Der Tm:YAG-Laser erzielte bei der Resektion von nativem porcinen Klappengewebe gute Ergebnisse. So konnte mit der endoskopisch gesteuerten Laserfaser eine Resektionszeit pro nativer Aortenklappe von unter 3 min und in Versuchen mit dem pseudoelastischen Mikroaktor als Resektionsinstrument eine Resektionsdauer von 9 min protokolliert werden. Endoskopisch gestützte in situ Versuche an sklerosierten menschlichen Aortenklappen zeigten Resektionszeiten von durchschnittlich 18 min pro Klappe. Diese unterschiedlichen Angaben der Resektionsdauer sind vor allem

auf die unterschiedlichen Steuerungsmethoden der Laserfaser zurückzuführen und werden im Folgenden noch diskutiert.

Die Resektionsversuche mit stark sklerosiertem bis kalzifiziertem Klappengewebe wurden im Institut für Biomedizinische Optik in Lübeck durchgeführt. Es zeigte sich ein schlechtes Resektionsergebnis mit unscharfen Schnittträgern und langen Resektionszeiten. Für die Resektion stark kalzifizierter Klappen wurde eine Resektionszeit von 3-5 min benötigt, wohingegen leicht kalzifizierte Klappen in 1 min reseziert werden konnten (Theisen-Kunde 2005). Ein weiteres Problem in den Versuchen mit stark kalzifiziertem Klappengewebe bestand in der Karbonisierung des Gewebes durch die hohe Temperaturentwicklung. Dies führte zu einer Zerstörung der Laserfaser Spitze, die anschließend nicht mehr verwendet werden konnte.

Wie für das Wasserstrahlskalpell galt auch für den Laser die Notwendigkeit der Transmission von Laserstrahlung zum Resektionsort. Der Tm:YAG-Laser bot die Möglichkeit der flexiblen Fasertransmission über Quarzglasfasern und war daher ebenfalls für den Einsatz zur Klappenresektion in einer abgeschlossenen Resektionskammer geeignet.

Auch der Laser war nur bei direktem Kontakt von Laserfaser und Gewebe effektiv einsetzbar. Schon bei einer Entfernung von 1 mm zum Gewebe war die Schneidkraft des Lasers durch das umgebende Wasser neutralisiert.

Hochdruckwasserstrahlskalpell	Laser
Resektion von kalzifiziertem Gewebe effektiv	Karbonisierung bei kalzifiziertem Gewebe mit Faserdestruktion
Resektion von nativem Gewebe nicht effektiv	Resektion von nativem Gewebe effektiv
permanentes Nachfüllen der sterilen Resektionslösung	unbegrenzte Schneidfähigkeit
flexible Kraftübertragung	
Resektion nur bei direktem Gewebekontakt	
suffiziente Neutralisierung der Schneidkraft bei Verlust des Gewebekontakts	

**Tab. 11.** Gegenüberstellung der Funktionen von Hochdruckwasserstrahlskalpell und Laser.

## 4.2. Resektionsstudien

Der Goldstandard des Aortenklappenersatzes besteht in einem operativen Verfahren mittels Thorakotomie und Einsatz der HLM. Seitdem Cribier im Jahre 2002 die erste Implantation einer ballonexpandierenden Aortenklappe bei einem Menschen mit hochgradig kalzifizierter Aortenklappenstenose gelang, hat sich die perkutane Klappenimplantation als minimal invasive Prozedur bei Hochrisikopatienten als Alternative etabliert (Cribier 2002, Rodés-Cabau 2010). Diese Technik wird bislang ohne eine vorherige Resektion der Klappe durchgeführt und weist viele Risiken und Probleme auf, welche die Vorteile einer Resektion vor Implantation eines klappentragenden Stents deutlich machen.

Bevor eine verkalkte Aortenklappe durch einen Klappenstent ersetzt werden kann, wird eine Valvuloplastie durchgeführt (Cribier 2004, Walther 2007). Dieses Verfahren birgt allerdings die Gefahr, dass sich verkalkte Partikel lösen und in den Blutkreislauf gelangen können, was ein erhöhtes Embolierisiko erklärt (Berry 2007). Nach der Klappenimplantation zeigen sich häufig paravalvuläre Leckagen in der Kontrolluntersuchung (Hanzel 2005, Grube 2006). Dafür verantwortlich ist die verkalkte Klappe, welche ein symmetrisches Ausdehnen des klappentragenden Stents im asymmetrischen Annulus verhindert (Zegdi 2008, Bombien 2009 b). Folglich kann der neu implantierte Klappenstent nicht überall einen direkten Kontakt zur Aortenwand herstellen, so dass Zwischenräume entstehen können. Diese erlauben einen pendelnden Blutfluss neben der Klappe und können eine Hämolyse, sowie eine schlechte Hämodynamik zur Folge haben. Ein weiterer Nachteil dieses Verfahrens ist die Gefahr der Verlegung von Koronarostien durch die kalzifizierte Taschenklappe selbst (Lutter 2002, Flecher 2007). Des Weiteren kann es zu Mitralklappeninsuffizienzen nach der Implantation des Klappenstents durch eine Verkürzung des Mitralannulus kommen (Webb 2006). Die verbleibenden kalzifizierten Aortentaschen können außerdem kleine, asymmetrische Klappenöffnungsflächen bedingen (Bombien 2009 b). Zwar haben die Verkalkungen vor allem eine wesentliche Bedeutung zur Fixierung des Stents im Annulus, dieser wird aber in seiner maximalen Ausdehnung behindert, was zu einem reduzierten Blutfluss führt. Eine Untersuchung von Cribier et al. an Patienten mit chronischer Aortenklappenstenose macht die Größenverhältnisse und –unterschiede zwischen einer alleinigen Klappenimplantation und einer Klappenresektion mit anschließender Implantation deutlich: Ein Klappenstent von 23 mm Durchmesser könnte eine

Klappenöffnungsfläche von  $4,2 \text{ cm}^2$  aufweisen. Die tatsächliche Öffnungsfläche eines Klappenstents nach Implantation in einen verkalkten Aortenklappenannulus betrug jedoch nur  $1,7 \text{ cm}^2$ . Durch eine Entfernung der Aortenklappe könnten einige dieser Probleme gelöst werden (Lutter 2002, Quaden 2005, Flecher 2007).

Für die Durchführung einer Resektion mussten spezielle Mechanismen zur Isolation der Aortenklappe entwickelt werden. Dazu wurde am Modell eines nicht schlagenden Herzens eine Technik zur kathetergestützten Aortenklappenisolation entworfen (Quaden 2008 b). Außerdem war die Entwicklung und Testung geeigneter Resektionsinstrumente, die in dem begrenzten Arbeitsfeld vor der Aortenklappe eine präzise Führung des Wasserstrahlskalpells und der Laserfaser ermöglichen sollten, von entscheidender Bedeutung.

#### 4.2.1. Freie Führung

Eine sogenannte freie Führung hat den Vorteil, dass sich dem Anwender die komplette Übersicht über das Einsatzgebiet bietet. Er hat die Möglichkeit, jeden beliebigen Winkel zum Ansetzen des Resektionsapplikators ohne eine Begrenzung des Zugangs zu wählen.

Eine freie Führung von Laserapplikatoren wird beispielsweise in der Dermatologie zur Behandlung von Pigment- und Gefäßveränderungen, in der Ophthalmologie zur Therapie von Glaukomen und proliferativen diabetischen Retinopathien und bei offenen Operationen in der Chirurgie als Skalpell erfolgreich eingesetzt. Alle Indikationen besitzen die Gemeinsamkeit, dass der Anwendungsort mit dem Applikator direkt zu erreichen ist und durch den behandelnden Arzt unmittelbar visualisiert werden kann.

Auch in den anfänglichen Versuchen zur Aortenklappenresektion wurde eine freie Führung des Resektionsapplikators getestet. Es sollten in erster Linie die Resektionseigenschaften des Wasserstrahlskalpells und des Lasers evaluiert werden. Die Wasserstrahlresektion von drei humanen kalzifizierten Aortentaschen dauerte mit durchschnittlich  $6,0 \pm 2,4$  min circa dreimal so lange wie die Ablation nativer porciner Aortenklappen (Quaden 2005). Die erschwerte Resektion war durch die starken Verkalkungen der humanen Aortenklappe und durch die anatomisch größeren Aortentaschen des Menschen im Vergleich zum Schwein zu erklären.

Es zeigte sich, dass die freie Führung nicht das Kriterium erfüllt, in einem begrenzten, frei nicht zugänglichen Raum einsetzbar zu sein. Somit kann es nicht als eine geeignete Methode zur intrakardialen oder transluminalen Resektion von Aortenklappen betrachtet werden.

#### Greifzange

Die Versuchsdurchführungen zeigten, dass bei optimaler Visualisierung die Bedienung der Greifzange verbessert werden musste. Neben dem Öffnen und Schließen konnte diese nur durch Verschieben und Zurückziehen bewegt werden. Ein gezieltes Greifen der Strukturen war jedoch nicht möglich.

#### 4.2.2. Führung mittels Endoskop

Endoskope werden heute vielfach in der Medizin eingesetzt, um Körperhöhlen und Hohlgane zu inspizieren, die einer direkten Visualisierung nicht zugänglich sind. Klinische Beispiele sind Bronchoskopien, Gastroskopien und Koloskopien (Classen 2009).

Die in dieser Arbeit untersuchten Endoskope ermöglichten zum einen die Visualisierung der Aortenklappe, zum anderen diente der Arbeitskanal des Endoskops als Führung für die Wasserstrahlsonde und die Laserfaser. Das Resektionsendoskop verfügte über drei Freiheitsgrade. Das Bowdenzug-Konzept ermöglichte die Flexion in einer Ebene, durch Vor- und Zurückschieben konnte der zweite Freiheitsgrad erreicht werden. Das Drehen des gesamten Instruments stellte den dritten Freiheitsgrad dar.

In in vitro Versuchen mit porcinen Herzen, in denen insgesamt drei Endoskope zur Führung von Laserfaser und Greifzange und zur Visualisierung eingesetzt wurden, zeigte sich, dass der begrenzte intravaskuläre Raum nicht genügend Platz für alle Instrumente bot. Durch die Interaktion der Endoskope wurde die Steuerung der Resektionsinstrumente sowie die Sicht auf anatomische Strukturen erschwert.

Ein Beispiel für die unzureichende Steuerung der Laserfaser konnte in einer humanen in situ Studie belegt werden. Hier kam es während der Resektion zu einer Perforation der Aortenwand, welche zusammen mit der gemessenen Resektionsdauer von 18 min pro Klappe die Notwendigkeit einer verbesserten Führung der Resektionsinstrumente deutlich machte (Quaden 2008 a).

Das Resektionsendoskop konnte in porcinen in vivo Studien nur unzureichend gesteuert werden. Dies war zum einen durch das AVIC-System bedingt, mit dem das durch die Arteria brachiocephalica geführte Resektionsendoskop im begrenzten Raum der Isolationskammer konkurrierte. Zum anderen wurde deutlich, dass das verwendete Endoskop einen zu großen Auslenkungsradius für den Einsatz im Modell besaß. Ein weiteres Problem in diesem Versuch bestand in der korrekten Platzierung der Laserfaser im Resektionsendoskop. Dieses wurde beim Übergang von Arteria brachiocephalica in den Aortenbogen stark gebogen und machte so ein Verschieben der Laserfaser im Endoskop unmöglich. Es konnte daher keine Resektion erfolgen.

In mehreren Versuchen kam es zu Defekten der bowdenzug-basierten Endoskopsteuerung. Die Anspannung der Bowdenzüge im Endoskop, hervorgerufen zum einen durch die Passage des Aortenbogens (Biegeradius mehr als 180°) und zum anderen durch die Auslenkung in der Resektionskammer während der Resektionsprozedur, führte bei gleichzeitiger Rotation des Endoskops zum Zerreißen der Bowdenzüge.

Die Versuche zeigten, dass die endoskopisch gestützte Resektion zwar möglich, aber nicht sicher reproduzierbar war. Häufige Probeversuche waren nötig, um für die anschließende Resektion eine definierte Schnittlinie zu gewährleisten. Das Endoskop verfügte im Gegensatz zur freien Führung zwar über eine verbesserte Bewegungsfreiheit im begrenzten Raum einer Isolationskammer, trotzdem waren die Endoskope unflexibel und für den Einsatz im Modell zu groß. Die Laserfaser verursachte in den Versuchen aufgrund der insuffizienten Steuerung mehrfach Läsionen im umgebenden Gewebe und eine Perforation. Dies unterstrich die mangelnde Eignung der zur Verfügung stehenden Endoskope als nutzbare Resektionsinstrumente. Es musste eine Entwicklung von kleineren Resektionsinstrumenten erfolgen, mit denen definierte Bewegungen in der Resektionskammer durchgeführt werden können.

#### Greifzange

Eine verbesserte Beweglichkeit der Greifzange ließ sich durch eine endoskopische Führung erreichen. Sie wies allerdings die gleichen Probleme hinsichtlich der Größenverhältnisse, des Auslenkungsradius und des Bowdenzugkonzepts auf wie die endoskopische Führung der Resektionsfaser.

### 4.2.3. Führung mittels mechanischem Mikroaktorsystem

Die Mikroaktorelemente wurden speziell für diese Versuche entwickelt. Sie sollten durch ihre geringe Größe eine verbesserte Führung der Resektionsapplikatoren in der Isolationskammer gewährleisten. Sie zeichnen sich durch drei Freiheitsgrade aus: Vor- und Zurückbewegen des Halterungsschlittens, Vor- und Zurückbewegen des Trägerschlittens und Drehen des gesamten Aktorelements.

Porcine in vitro Versuche mit dem Prototyp 0 zeigten, dass sich der Trägerschlitten zur Führung des Resektionsapplikators nicht auslenken ließ. Auch bereitete eine Rotation des Mikroaktors im porcinen Herz Schwierigkeiten. Der Prototyp reduzierte durch seine Ausmaße den Resektionsraum vor der Aortenklappe und ließ wenig Platz für andere Resektionsinstrumente. Durch eine ungünstige Positionierung des Trägerschlittens vor der Optik des Endoskops wurde die Visualisierung erschwert. Die aufgezeigten Probleme führten dazu, dass eine Resektion nicht möglich war. In diesen ersten Versuchen wurde deutlich, dass der Prototyp verkleinert werden musste, um effizient im Tiermodell eingesetzt werden zu können. Daher waren weitere Entwicklungen zur Minimierung der Mikroaktorelemente nötig.

In porcinen in vitro Versuchen mit dem Prototyp I konnte zwar durch manuelles Vor- und Zurückschieben sowie Drehen des mit dem Prototyp verbundenen Schlauches und Auslenken des Trägerschlittens eine Resektion erfolgen, diese war aber nicht reproduzierbar. Die Führung des Trägerschlittens erfolgte passiv über Vor- und Zurückbewegen der an ihn gekoppelten Laserfaser und erwies sich als unpräzise. Die Greifzange war aufgrund der Platzierung in der Durchgangsbohrung des Prototypen räumlich mit diesem und der Laserfaser gekoppelt. Somit hing der durch die Laserfaser zu erreichende Resektionsort von der Lokalisation der gegriffenen Aortentasche ab. Der Prototyp konnte auch mit maximal ausgefahrenem Trägerschlitten nicht jeden Resektionsort erreichen, in deflektiertem Zustand des Trägerschlittens war eine Resektion nur in einem Radius von 0,5 cm ausgehend von der durch die Greifzange fixierten Aortentasche möglich. Die Flexibilität des Mikroaktorsystems war insgesamt stark eingeschränkt und erklärte die multiplen Läsionen im umgebenden Gewebe. Eine komplette Resektion einer Aortentasche war nur möglich, wenn diese am Mittelpunkt des Taschenrandes, dem Nodus valvulae semilunaris, ergriffen werden konnte und dann ein zirkuläres Schneiden der Klappe durch die Rotation des Mikroaktors erfolgte.

Die Evaluierung des Prototyps II zeigte sich als noch schwieriger. Durch die Abschaffung der zentralen Durchgangsbohrung und der longitudinalen Führungsnut im zylindrischen Halterungsschlitten konnte dieser Prototyp zwar minimiert werden, doch die frei geführte Greifzange hatte aufgrund der fehlenden Durchgangsbohrung keine Beziehung mehr zu Prototyp und Laserfaser. Es war somit keine Koordination dieser beiden Resektionsinstrumente und in der Folge auch keine Resektion möglich.

#### Greifzange

Die Greifzange unterlag in diesen Studien einer freien Führung und ermöglichte keine kontrollierte Fixierung eines bestimmten Ortes an der Klappe. In den Versuchen mit Prototyp I schränkte die Lokalisation der zufällig ergriffenen Aortentasche den durch die Laserfaser zu erreichenden Resektionsort stark ein. Die Versuche mit Prototyp II zeigten deutlich, dass ohne eine suffiziente Steuerung der Greifzange keine Resektion durchführbar war.

#### 4.2.4. Führung mittels Inlay-Katheter und pseudoelastischem Mikroaktorsystem

Der pseudoelastische Mikroaktor in Kombination mit dem Inlay ermöglichte eine Resektion mit vier Freiheitsgraden. Diese wurden durch unterschiedlich weites Vor- und Zurückschieben des S-förmigen Mikroaktors und der darin enthaltenen Laserfaser, durch die damit erzielte Modulation des Auslenkungsradius, sowie durch Drehen des kompletten Mikroaktorelements und Rotation des Inlays realisiert.

Nach erfolgreicher Fixierung eines Segels durch die Greifzange in porcinen in vivo Versuchen rotierte das Inlay, bis Optik und Mikroaktorsystem senkrecht zur Aortentasche standen. Die Bewegung des Inlays bedingte eine gleichzeitige Rotation der Greifzange zur Gegenseite. Dies hatte zur Folge, dass die Aortentasche aufgespannt wurde, was die anschließende Resektion erleichterte.

Der pseudoelastische Mikroaktor zeichnete sich durch einen stufenlos einstellbaren Radius zum Resezieren aus. Durch den variablen Resektionsradius konnte eine zirkuläre Resektion ohne häufiges Vortesten der Schnittlinie stattfinden. Der Aktor war für den Benutzer leicht zu bedienen und durch simples Vor- und Zurückziehen im Radius zu verändern. Die Inlay-Steuerung ermöglichte es, das Resektionsinstrument

in eine senkrechte Position zur Aortentasche zu bringen und führte zu einer sicheren und schnellen Resektion.

#### Greifzange

Die Steuerung der Greifzange konnte wesentlich genauer erfolgen, wobei das Inlay für die entscheidende Verbesserung der Greifgenauigkeit verantwortlich war. Es ermöglichte die orthograde Positionierung der Greifzange über der Aortentasche, welche mit dieser Technologie präzise an der Spitze ergriffen werden konnte.

### **4.3. Schlussfolgerung**

Um eine transapikale oder retrograde Resektion einer verkalkten Aortenklappe mittels eines Kathetersystems durchführen zu können, sind Resektionsverfahren und -instrumente nötig, die klein, gut steuerbar und flexibel genug sind, um in einer Aortenklappenisolationenkammer einsetzbar zu sein.

Eine kathetergestützte Resektion konnte durch die technische Ausstattung des Hochdruckwasserstrahlskalpells und des Lasers ermöglicht werden. Das Wasserstrahlskalpell lieferte gute Resektionsergebnisse bei der Ablation kalzifizierter Aortenklappen, wohingegen der hier verwendete Laser besser bei nativem Klappengewebe einzusetzen war.

Die freie Führung diente hauptsächlich der Evaluation geeigneter Resektionsverfahren, konnte aber nicht in einem kleinen Resektionsraum agieren. Die eingesetzten Endoskope waren mit drei Freiheitsgraden ausgerüstet, was ein Operieren in einer Aortenklappenisolationenkammer ermöglichte. Sie verfügten über Arbeitskanäle zur Führung der Applikationssonde und anderer Resektionsinstrumente und gewährleisteten gleichzeitig die Visualisierung der anatomischen Strukturen. Die Steuerung der Endoskope erfolgte aber außerhalb der Resektionskammer über das Bowdenzugkonzept. Die Bowdenseile waren nicht in der Lage, die großen Spannungen zu kompensieren, welche durch die anatomischen Verhältnisse und der damit verbundenen maximalen Verdrillung und Dehnung derselben hervorgerufen wurden. Hinzu kam, dass der zu große endoskopspezifische Auslenkungsgrad nur einen unzureichenden Einsatz im begrenzten Raum zuließ. Die mechanischen Mikroaktorsysteme sollten durch ihre reduzierte Größe und die Steuerungsmöglichkeit direkt in der Resektionskammer eine verbesserte Handhabung gewährleisten. Sie ermöglichten ebenfalls eine

Resektion mit drei Freiheitsgraden, stellten sich jedoch als zu groß heraus und konnten durch die passive Steuerung des Resektionsapplikators im Trägerschlitten kein präzises Schneiden ermöglichen. Die in dieser Studie eingesetzten Endoskope und die mechanischen Mikroaktorsysteme konnten somit nicht als geeignete Instrumente zur Resektion der kalzifizierten Aortenklappe betrachtet werden. Erst der gemeinsame Einsatz von pseudoelastischem Mikroaktor und Inlay ermöglichte eine genaue und reproduzierbare Resektion.

## 5. Limitationen

Ein Teil der in diesen Versuchen genutzten Materialien und Geräte wurden nicht speziell für den retrograden und transapikalen Einsatz entwickelt. Daher waren die während der Versuchsdurchführungen auftretenden Probleme möglicherweise auf Inkompatibilitäten hinsichtlich der Größenverhältnisse und Belastbarkeiten der eingesetzten Produkte zurückzuführen.

Beispielsweise wurden die Mikroaktorsysteme speziell für Versuche in porcinen Herzen hergestellt, es erfolgten aber auch Versuchsdurchführungen in größeren humanen Herzen.

Stark kalzifizierte Aortenklappen sollten vor Implantation eines neuen Klappenstents durch eine transluminale Resektion entfernt werden. Die Versuche wurden durch die Tatsache eingeschränkt, dass nicht alle in den Versuchen resezierten humanen Aortenklappen hochgradig kalzifiziert waren. Zur Evaluation der Resektionsinstrumente wurden auch Studien an porcinen Herzen mit weichem nativen Klappengewebe durchgeführt. Dies war nötig, um die grundsätzliche Durchführbarkeit der Resektion zu testen. Es muss aber bedacht werden, dass die Ergebnisse nicht direkt auf den Menschen übertragbar sind.

In einigen Versuch erfolgte die Platzierung des Resektionsendoskops über die Karotidengefäße, bzw. Truncus brachiocephalicus, was eine orthograde Ansteuerung der Aortenklappe ermöglichte. Dies war zusätzlich zum regulären Einsatz des AVIC-Systems über die Aorta descendens notwendig, da das Resektionsendoskop zwar im Kathetersystem positioniert werden konnte, aber eine suffiziente Bewegung des Endoskops durch die maximale Verdrillung der Bowdenzüge durch den Aortenbogen verhindert wurde. Ein klinischer Einsatz dieses Konzepts ist so nicht praktikabel.

Das Stadium der Versuchsdurchführungen ist als experimentell anzusehen und noch nicht für einen humanen in vivo Einsatz vorgesehen. Eine notwendige Weiterentwicklung stellt der Schutz der Koronarostien dar, damit hier eine Embolisation von Kalkpartikeln in die Herzkranzgefäße verhindert werden kann.

## 6. Aktueller Stand und Zukunftsaussichten

Weiterführende Ergebnisse der Arbeitsgruppe ‚Perkutaner Herzklappenersatz‘ zeigen die Durchführbarkeit einer transkatheter gestützten Pulmonalklappenresektion ohne kardioplegischen Arrest des Herzens in vivo. Aufgrund der erhöhten Anforderungen im Bereich der Aortenklappe beispielsweise durch die Lokalisation der Koronarostien erfolgte die Versuchsdurchführung zunächst an der Pulmonalklappe. Hierzu wurde ein analog des AVIC-Systems konstruiertes Pulmonalklappenisolationsskammer-System (PVIC) nach Eröffnung des rechten Ventrikels bis in die Pulmonalarterie eingebracht. Über eine Kanüle in der V. cava superior konnte das venöse Blut mittels einer in das PVIC-System integrierten Blutleitung in die Pulmonalarterie geleitet werden. Zur Resektion der Klappe wurde die Laserfaser durch einen im rotierbaren Inlay befindlichen pseudoelastischen Mikroaktor geführt, anschließend erfolgte die Implantation eines selbst expandierenden Klappenstents in supra-annulärer Position. Aufgrund von Laser-induzierten Schäden am supra-valvulären Ballon des PVIC-Systems musste dieses insgesamt vier Mal gewechselt werden, so dass zur Resektion der Pulmonalklappe 21 min benötigt wurden. Weitere Optimierungen des Isolationsskammer-Systems sollen die transkatheter gestützte Resektion zukünftig auch am schlagenden porcinen Herzen in Aortenklappenposition ermöglichen (Bombien 2010).

Um eine Optimierung und Beschleunigung der Resektion zu erreichen, ist die Entwicklung einer computer-assistierten Führung der Resektionsinstrumente notwendig. Dadurch ist eine verbesserte Präzision des pseudoelastischen Mikroaktors und der Greifzange in den Versuchen zur Resektion der Aortenklappe zu erwarten. Außerdem ist zur Bewertung einer erfolgreichen Resektion die Durchführung dieser in einem Modell mit einer stark verkalkten Aortenklappe geplant. Dieses Modell befindet sich aktuell in der Entwicklung. Das langfristige Ziel besteht in einem kompletten kathetergestützten Aortenklappenersatz über periphere Gefäße beim wachen Patienten.

In der aktuellen transkatheter gestützten Aortenklappenimplantationstechnik muss aufgrund der oben genannten Gründe noch auf den Anspruch der Klappenresektion vor Implantation eines neuen Klappenstents verzichtet werden. Indikationen für TAVI (transcatheter aortic-valve implantation) stellen momentan Patienten mit kritischer Aortenklappenstenose dar, die aufgrund von Komorbiditäten einem operativen

Herzklappenersatz nicht zugeführt werden können (Faxon 2011). Zusätzlich stellt TAVI auch bei degenerierten operativ eingesetzten Bioprothesen durch eine Klappe-in-Klappe Implantation einen weiteren Einsatzbereich dar, denn eine erneute Operation dieser Klappe beinhaltet häufig große Risiken (Webb 2010). Als Zugangsweg wird hauptsächlich der transfemorale Zugang gewählt, bei peripheren vaskulären Veränderungen werden alternativ der Zugang über transapikal oder über die Arteria subclavia verwendet (Thomas 2010, Petronio 2010). Verschiedene Studien zeigen die Effektivität und Durchführbarkeit der TAVI (Thomas 2010, Eltchaninoff 2011). Besonders gute Ergebnisse in Bezug auf das Überleben zeigt die PARTNER Studie, eine multizentrische randomisierte klinische Studie (Leon 2010). Sie verglich Patienten mit kritischer Aortenstenose, die aufgrund von Komorbiditäten keiner offenen Herzklappenoperation mehr zugeführt werden konnten, in zwei Gruppen miteinander. Patienten, denen transfemoral mittels TAVI ein Klappenstent implantiert wurde, hatten eine um 20% geringere Mortalität nach einem Jahr (30,7%) als Patienten, die der Standardtherapie mittels einer Ballonvalvuloplastie der Aortenklappe zugeführt wurden (50,7%). Allerdings musste im TAVI-Arm eine höhere Anzahl von Apoplexien und vaskulären Komplikationen im Sinne von Verletzungen an der Aorta oder der Herzklappen verzeichnet werden. Weitere Komplikationen der TAVI sind unter anderem Stent-Dislokation, Regurgitation, Blutung, Beeinträchtigung der Koronarostien und Myokardinfarkt (Geisbüsch 2010, Leon 2011). Zur Reduktion der Komplikationsrate soll eine cerebrale Schutzvorrichtung zur Verhinderung von Embolien entwickelt werden, zudem sind Minimierungen des TAVI-Systems geplant (Leon 2010).

Bei nicht OP-fähigen Patienten mit kritischer Aortenstenose wird TAVI zum neuen Behandlungsstandard werden (Webb 2011). Um das Indikationsspektrum zu erweitern, müssen weitere Untersuchungen an jenen Patientenkollektiven durchgeführt werden, die auch an einer kritischen Aortenklappenstenose leiden, aber noch als OP-fähig eingestuft werden (Faxon 2011).

## 7. Zusammenfassung

Der Goldstandard in der Therapie hochgradig verkalkter Aortenklappen ist derzeit die Operation am offenen Herzen. Seit 2001 wird die transkatheter gestützte Herzklappenimplantation klinisch eingesetzt. Einige Studien belegen allerdings, dass diese Prozedur noch mit hohen Risiken behaftet ist. Diese könnten zum Teil durch eine Resektion der stark verkalkten Aortenklappe vor Implantation des Klappenstents gelöst werden.

Das Ziel dieser Studie bestand in der Evaluation geeigneter Resektionsverfahren und –instrumente zur Resektion der Aortenklappe im abgeschlossenen Raum einer Aortenklappenisolationkammer (Aortic Valve Isolation Chamber, AVIC). Ein Hochdruckwasserstrahlskalpell und ein Laser wurden mittels drei unterschiedlicher Steuerungsmethoden in verschiedenen in vitro, in situ und in vivo Studien zur Resektion von Aortenklappen eingesetzt. Es handelte sich dabei um Endoskope, mechanische Mikroaktorsysteme und pseudoelastische Mikroaktorsysteme in Kombination mit einem rotierbaren Inlay. Die Resektionen wurden kathetergestützt über einen retrograden oder transapikalen Zugang durchgeführt.

Die Untersuchung der Resektionsinstrumente machte deutlich, dass die Endoskope und das mechanische Mikroaktorsystem mit „Schlitten-Mechanik“ durch ihren großen Auslenkungsradius und die unzureichenden Steuerungsmechanismen nicht als geeignet für den Einsatz in der Resektionskammer betrachtet werden konnten. Der pseudoelastische Mikroaktor mit dem Inlay erlaubte die beste Führung des Resektionsapplikators, da er präzise zu steuern war und reproduzierbare Resektionsergebnisse erzielte.

Schlussfolgernd konnte gezeigt werden, dass die Steuerung der Resektionsinstrumente über einen pseudoelastischen Mikroaktor in Kombination mit dem drehbaren Inlay eine schnelle und akkurate kathetergestützte Resektion der Aortenklappen in einer Isolationkammer ermöglicht. Bis der klinische Einsatz einer transkatheter gestützten Resektion Realität wird, müssen noch viele technische Hürden überwunden werden.

## 8. Anhang

### 8.1. Abkürzungsverzeichnis

ABU	Anterior Balloon Unit
AVIC	Aortic Valve Isolation Chamber, Aortenklappenisolationsskammer
cw	continous wave
EKG	Elektrokardiographie
F	French
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ICR	Intercostalraum
IMT	Institut für Mikrotechnik
LF	Laserfaser
NiTi	Nitinol
pe	pseudoelastisch
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation, katheterbasierte Aortenklappenimplantation
Tm	Thulium
TU	Technische Universität
UR	Uretrorenoskop
W	Watt
WS	Wasserstrahlskalpell
YAG	Yttrium-Aluminium-Granat
ZVK	Zentralvenenkatheter

## 8.2. Literaturverzeichnis

Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J* 1992;13:704-8.

Bethuyn N, Bove T, Van den Brande P, Goldstein JP. Acute retrograde aortic dissection during endovascular repair of a thoracic aortic aneurysm. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1967-9.

Berry C, Cartier R, Bonan R. Fatal ischemic stroke related to nonpermissive peripheral artery access for percutaneous aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69(1):56-63.

Bombien R, Appel M, Attmann T, et al. Percutaneous aortic valve replacement: gross anatomy and histological findings after transapical and endoluminal resection of human valves in situ. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009 **a**;36:112-7.

Bombien R, Hümme T, Schünke M, et al. Percutaneous aortic valve replacement: computer tomography scan after valved stent implantation in human cadaver hearts. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009 **b**;36:592-4.

Bombien R, Lozonschi L, Cremer J, et al. Transcatheter valve replacement : Resection and valved stent implantation in a beating heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:477-9.

Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation* 2000;102:813-6.

Boudjemline Y, Bonhoeffer P: Steps toward percutaneous valve replacement. *Circulation* 2002;105(6):775-8.

Bramstedt KA. Aortic valve replacement in the elderly: frequently indicated yet frequently denied. *Gerontology* 2003;49:46-9.

**Charlson E, Legedza AT, Hamel MB.** Decisionmaking and outcomes in severe symptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2006;15:312-21.

**Classen M, Diehl V, Kochsiek K.** *Innere Medizin.* Urban & Fischer Verlag 2009;6:288/842-3.

**Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al.** Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006-8.

**Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, Bash A, Nusimovici D, Litzler PY, Bessou JP, Leon MB.** Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(4):698-703.

**Demming S, Quaden R, Leester-Schädel M, et al.** Percutaneous aortic valve resection: evaluation of different micro actuator systems. In: *Proceedings of the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery.* Rom, Italien 2007.

**Dogru C.** Dissertation zum „Einsatz eines Wasserstrahlskalpells zur Resektion von Aortenklappen“. Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. In Arbeit.

**Eichler J, Eichler HJ.** *Laser - Bauformen, Strahlenführung, Anwendungen.* Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006;6:407.

**Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, et al.** Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (French Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J* 2011;32(2):191-7.

**Erbe Elektromedizin GmbH**, Tübingen. „System für die selektive und schonende chirurgische Gewebetrennung mit einem Wasserstrahl“ aus „Das Einsparpotenzial innovativer Medizintechnik im Gesundheitswesen“, Herausgeber: TU Berlin, Droege & Comp., Spectaris, ZVEI. Berlin, Deutschland 2008.

**Faxon DP**. Transcatheter aortic valve implantation: coming of age. *Circulation* 2011;124:e439-40.

**Ferrari M, Figulla HR, Schlosser M, Tenner I, Frerichs I, Damm C, Guyenot V, Werner GS, Hellige G**. Transarterial aortic valve replacement with a self expanding stent in pigs. *Heart* 2004;90(11):1326-31.

**Flecher E, Curry J, Joudinaud T, Keigel C, Weber P, Duran C**. Coronary flow obstruction in percutaneous aortic valve replacement. An in vitro study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32(2):291-4.

**Fritsch P**. Dermatologie und Venerologie für das Studium. Springer Medizin Verlag 2009;1:72.

**Geisbüsch S, Bleiziffer S, Mazzitelli D, et al**. Incidence and management of CoreValve dislocation during transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3(6):531-6.

**Grube E, Laborde JC, Gerckens U, et al**. Percutaneous implantation of the CoreValve selfexpanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation* 2006;114(15):1616-24.

**Hagl C, Khaladj N, Peterss S, et al**. Hypothermic circulatory arrest with and without cold selective antegrade cerebral perfusion: impact on neurological recovery and tissue metabolism in an acute porcine model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:73-80.

**Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW**. Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;64(3):322-6.

Huber CH, Tozzi P, Corno AF, Marty B, Ruchat P, Gersbach P, Nasratulla M, von Segesser LK. Do valved stents compromise coronary flow? *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25(5):754-9.

Lung B, Baron G, butchart EG, Delahaye F et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe : The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003 ;24 :1231-43.

Jülich Forschungszentrum. Institut für Energieforschung. Jülich, Deutschland 2010.  
[www.fz-juelich.de/ief/ief-1/index.php?index=9](http://www.fz-juelich.de/ief/ief-1/index.php?index=9).

Kaehler GF, Sold MG, Fischer K, et al. Selective fluid cushion in the submucosal layer by water jet: advantage for endoscopic mucosal resection. *Eur Surg Res*. 2007;39(2):93-7.

Kahlert P, Khandanpour S, Erbel R. Perkutaner Aortenklappenersatz – Eine neue Alternative zur Operation. *Journal für Kardiologie* 2008;15(5-6):124-131.

Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;263(17):1597-607.

Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J* 2011;32:205-17.

Lutter G, Kuklinski D, Berg G, et al. Percutaneous aortic valve replacement: an experimental study. I. Studies on implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:768-76.

Lutter G, Ardehali R, Cremer J, Bonhoeffer P. Percutaneous valve replacement: current state and future prospects. *Ann Thorac Surg* 2004;78(6):2199-206.

**Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M.** Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.

**Ott V.** Dissertation zur „Evaluation der Dissektionseigenschaften eines cw Thullium-YAG Lasersystems für den Einsatz in der laparoskopischen Kolonresektion“. Universität zu Lübeck, Klinik für Chirurgie 2005.

**Petronio AS, De Carlo M, Bedogni F, et al.** Safety and efficacy of the subclavian approach for transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve revalving system. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:359-66.

**Pschyrembel.** Klinisches Wörterbuch. Walter de Gruyter 2001;259:445

**Quaden R, Attmann T, Boening A, et al.** Percutaneous aortic valve replacement: resection before implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:836-40.

**Quaden R, Attmann T, Schünke M, Theisen-Kunde D, et al.** Percutaneous aortic valve replacement: Endovascular resection of human aortic valves in situ. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008 **a**;135(5):1081-6.

**Quaden R, Attmann T, Klawns GR, Schünke M, et al.** Percutaneous aortic valve replacement: Endovascular sealing studies in situ. *Innovations: Technol Tech Cardiothorac Vasc Surg* 2008 **b**;3:27-32.

**Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al.** Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1080-90.

**Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, et al.** Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:816-22.

Rubahn HG, Balzer F. Laseranwendungen an harten und weichen Oberflächen. Teubner Verlag 2005;1:236.

Shekarriz B, Shekarriz H, Upadhyay J. Hydro-jet dissection for laparoscopic nephrectomy : A new technique. Urology 1999;54(6):964-7

Shekarriz B. Hydro-Jet technology in urologic surgery. Expert review of medical devices 2005;2(3):287-91.

Siewert JR. Chirurgie. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006 **a**;8:373.

Siewert JR. Chirurgie. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006 **b**;8:375.

Smerup M, Pedersen TF, Nyboe C, et al. A long-term porcine model for evaluation of prosthetic heart valves. Heart Surg Forum 2004;7(4):E259-64.

Theisen-Kunde D, Quaden R, Konrad A, et al. Ablation of human calcified aortic leaflets by 2mm laser scalpell. 39<sup>th</sup> Annuals Congress of the German Society for Biomedical Engineering (DGBMT) 2005;50(1/1):859-60.

Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. Thirty-day results oft the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. Circulation 2010;122:62-9.

Totaro M, Miraldi F, Fanelli F, Mazzesi G. Emergency surgery for retrograde extension of type B dissection after endovascular stent graft repair. Eur J Cardiothorac Surg 2001;20:1057-8.

Vaquette B, Corbineau H, Laurent M, et al. Valve replacement in patients with critical aortic stenosis and depressed left ventricular function: predictors of operative risk, left ventricular function recovery, and long term outcome. Heart 2005;91:1324–9.

**Walther T, Falk V, Borger MA, et al.** Minimally invasive transapical beating heart aortic valve implantation - proof of concept. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:9-15.

**Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, et al.** Percutaneous aortic valve implantation from the femoral artery. *Circulation* 2006;113(6):842-50

**Webb JG, Wood DA, Ye J, et al.** Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic valves. *Circulation* 2010;121:1848-57.

**Webb J, Cribier A.** Percutaneous transarterial aortic valve implantation: what do we know? *Eur Heart J* 2011;32(2):140-47.

**Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV, et al.** Six-month outcome of transapical transcatheter aortic valve implantation in the initial seven patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:16-21.

**Zegdi R, Ciobotaru V, Noghin M, Sleilaty G, et al.** Is it reasonable to treat all calcified stenotic aortic valves with a valved stent? Results from a human anatomic study in adults. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(5):579-84.

## **9. Danksagung**

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Georg Lutter, für die Möglichkeit der Anfertigung dieser Dissertation in seiner Forschungsgruppe bedanken.

Auch dem Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Prof. Dr. med. Jochen Cremer, danke ich für die Arbeitsmöglichkeit in seiner Abteilung.

Mein größter Dank gilt PD Dr. med. René Bombien, der mir immer mit Kritik und Aufmunterung unterstützend zur Seite stand und dem ich für sein konsequentes Nachhaken unendlich dankbar bin.

Bei den Mit-Doktoranden meiner Arbeitsgruppe möchte ich mich für die schöne Zusammenarbeit bedanken.

Ein großer Dank gilt auch meiner Familie und meinen Freunden für die mentale Unterstützung während der ‚Schreibtischphase‘.

## 10. Lebenslauf

Name: Tanck  
 Vorname: Anne  
 Geburtstag: 03.04.1983  
 Geburtsort: Eckernförde  
 Familienstand: ledig  
 Staatsangehörigkeit: deutsch

**Schulbildung:** 1989 – 1993 Grundschule Schinkel  
 1993 – 2002 Gymnasium Kronshagen  
 Abschluss Abitur

**Auslandsaufenthalt:** 07/2002 - 05/2003 Neuseeland

**Universitätsausbildung:** ab 10/2003 Studium der Humanmedizin an der  
 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
 08/2005 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
 08/2008-07/2009 Praktisches Jahr  
 12/2009 Zweiter Abschnitt der ärztlichen  
 Prüfung, Abschluss Staatsexamen

**berufliche Weiterbildung:** seit 03/2010 Assistenzärztin der 2. Medizinischen  
 Klinik und Poliklinik des Universitäts-  
 klinikums Schleswig-Holstein