

4. Klinische Implantationen von endothelzellbeschichteten Herzklappen

Die tierexperimentellen Untersuchungen dieser neuartigen Herzklappe zeigten außergewöhnlich gute Ergebnisse. Verkalkungen waren nicht nachweisbar und exzellente hämodynamische Eigenschaften konnten dokumentiert werden. Auf dieser Basis wurde eine klinische Sicherheits- und Machbarkeitsstudie begonnen. Der Schritt zur Implantation einer dezellularisierten Schweineherzklappe erschien uns zu groß, daher begannen wir im ersten Ansatz mit der Verwendung einer allogenen Matrix. Hierbei wird eine menschliche Herzklappe dezellularisiert und das zurückbleibende Matrixgerüst aus Kollagen und Elastin mit autologen vaskulären Endothelzellen besiedelt.

In einer ersten klinischen Pilotstudie wurden dezellularisierte, mit autologen Endothelzellen besiedelte Allografts sechs Patienten implantiert. Diese Patienten wurden in kurzen Intervallen nachuntersucht. Es zeigte sich, dass das exzellente Verhalten dieser neuen Herzklappen in Tierexperiment, in vergleichbarer Form auch bei Patienten erzielt werden kann. In der ersten Arbeit wurden weltweit erstmals echokardiographische Daten einer Herzklappe, die mit Hilfe der Technik des Tissue Engineering erzeugt wurde, präsentiert. (*Veröffentlichung 4.1.*)

In einer zweiten Arbeit werden die 1-Jahresergebnisse unseres ersten Patienten in einem Fall-Bericht dargestellt. Auch das Verfahren zu Herstellung der Herzklappe wird detailliert beschrieben. (*Veröffentlichung 4.2.*)

Nachdem die 2-Jahresergebnisse von elf Patienten auf verschiedenen internationalen herzchirurgischen und kardiologischen Kongressen vorgestellt waren, wurde in einen nächsten Schritt das Klappengerüst menschlichen Ursprungs gegen ein Schweineherzklappengerüst ausgetauscht. Wieder wurde in einer Pilotstudie ein Patient über ein Jahr verfolgt (*Veröffentlichung 4.3.*).

In einer weiteren Arbeit wurden alle bis Ende 2003 operierten Patienten untersucht, die eine in vitro besiedelte Herzklappe mit allogenem oder xenogenem Klappengerüst erhalten hatten. Von diesen 23 Patienten hatten einige bereits ihre 3-Jahres Nachuntersuchungen absolviert (*Veröffentlichung 4.4.*).

4.1. *Dohmen PM, Ozaki S, Verbeken E, Yperman J, Flameng W, Konertz W. Tissue engineering of a pulmonary xenograft heart valve. Asian Cardiovasc Thoracic Surg 2002;10:25-30.*

Neben der ausführlichen Beschreibung der Technik des Tissue Engineering und der Frühergebnisse der beschichteten Herzklappen im juvenilen Schafmodell, wurden hämodynamische Daten von sechs Patienten mit autolog beschichteten Herzklappen vorgestellt.

Die Ergebnisse dieser ersten Patienten zeigten, dass die Dichte der Endothelzellen nach Beschichtung mit der im Tierversuch vergleichbar ist. Bei der transthorakalen Echokardiographie konnte kein Anstieg der Druckgradienten nachgewiesen werden. Diese betragen bei Entlassung im Mittel 2,2 mm Hg (1,3-3,8 mm Hg) und nach drei Monaten 1,5 mm Hg (1,1-2,9 mm Hg). Im MRT zeigten sich die Herzklappensegel zart und unauffällig, sodass frühpostoperative Veränderungen ausgeschlossen werden konnten.

Die Daten in dieser Studie haben besondere Aussagekraft, da aus der Literatur bekannt ist, dass normal verwendete kryokonservierte humane Herzklappen bereits nach 3 Monaten Veränderungen, wie Anstieg der Druckgradienten, erkennen lassen.

4.2. *Dohmen PM, Kivelitz D, Hotz H, Konertz W. Ross operation with a tissue engineered heart valve. Ann Thorac Surg 2002;74:1438-42.*

Nachdem das Verhalten autolog besiedelter Herzklappen im Tierversuch ausführlich untersucht war, wurde im Rahmen einer sogenannten „Ross Operation“ erstmals eine zuvor dezellularisierte allogene und mit autologen Zellen besiedelte Pulmonalklappe klinisch implantiert. Ausführliche Nachuntersuchungen dieses Patienten wurden drei, sechs und zwölf Monate postoperativ durchgeführt. Dazu gehörten echokardiographische, magnetresonanztomographische und laborchemische Untersuchungen. Um eventuelle Verkalkungen zu sehen, wurde nach einem Jahr außerdem eine Computertomographie vorgenommen.

Bei diesem ersten Patienten zeigte sich ein unauffälliger klinischer Verlauf. Es fanden sich keine Entzündungszeichen, wie erhöhte Temperatur, erhöhtes C-reaktives Protein oder Leukozytose. Bei der transthorakalen Echokardiographie und der Magnetresonanztomographie konnte nach einem Jahr eine deutliche Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion von 52% auf 68% festgestellt werden. Die Flussgeschwindigkeit über der neuen Herzklappe betrug nach einem Jahr 0,7 m/s. Dies ist der Normalwert für gesunde, nicht operierte Herzklappen.

Diese Frühergebnisse sind vielversprechend, jedoch werden weitere Implantationen, auch mit anderen Klappengerüsten und ein längerer Nachuntersuchungszeitraum nötig sein, um den Stellenwert dieses Implantates und des Tissue Engineering im chirurgischen Armamentarium zu belegen.

4.3. *Dohmen PM, Dushe S, Kern H, Konertz W. First clinical implantation of a tissue engineered heart valve using a glutaraldehyde-free xenogenic scaffold. LA Arch Cardiovasc Sci 2003;4:26-30.*

Diese Veröffentlichung zeigt die Frühergebnisse der ersten Herzklappe auf der Basis einer Matrix aus dezellularisierten Schweineherzklappen. Auch hier wird ein engmaschiges Nachuntersuchungsprotokoll angewendet, um eventuelle Veränderungen dieser Herzklappe rechtzeitig entdecken zu können.

Die Ergebnisse waren mit denen unseres ersten Patienten mit einer autologen zellbeschichteten Herzklappe auf der Basis eines menschlichen Gerüsts vergleichbar. Ein Jahr postoperativ betrug die mittlere Flussgeschwindigkeit 0,65 m/s, was einen Normalbefund entspricht. Weiterhin zeigten die computertomographischen Aufnahmen nach einem Jahr keine Degenerationen oder Verkalkungen.

Zusammenfassend konnten keinerlei Frühveränderungen am Implantat gesehen werden. Auch hier zeigte sich über ein Jahr ein physiologisches Flussmuster wie bei gesunden, nicht operierten Herzklappen.

4.4. *Dohmen PM, Dushe S, Lembcke A, Erdbrügger W, Pruß A, Hauptmann S, Pauli G, Konertz W. Clinical results of right ventricular outflow tract reconstruction with a tissue engineered pulmonary valve in 23 consecutive patients. Circulation (eingereicht)*

In dieser Arbeit werden die 3-Jahresergebnisse von Patienten mit beschichteten Herzklappen dargestellt. Dabei fanden Herzklappengerüste allogenem oder xenogenem Ursprungs, die mit autologen Endothelzellen beschichtet waren, Verwendung. Die Patienten wurden nichtinvasiv nachuntersucht und zwar bei Entlassung, sowie in ersten Jahr nach drei, sechs und zwölf Monaten und dann in jährlichen Abständen. Die Untersuchungen beinhalten die transthorakale Echokardiographie, Magnetresonanztomographie und um eventuelle Verkalkungen zu erfassen eine Computertomographie.

Die Ergebnisse zeigten, dass bei keinem dieser Patienten, Entzündungszeichen nachweisbar waren. Die echokardiographische Untersuchung ergab, dass die Flussgeschwindigkeiten nach drei Jahren im Vergleich zur postoperativen Abschlussuntersuchung nicht signifikant unterschiedlich waren. Diese Befunde wurden durch die magnetresonanztomographischen Aufnahmen bestätigt. In der Computertomographie konnten keine Verkalkungen oder morphologischen Veränderungen an den implantierten Herzklappen nachgewiesen werden.

Mit dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die Frühergebnisse exzellent sind und eine wesentliche Verbesserung gegenüber herkömmlichen Allografts oder kommerziell erhältlichen Xenografts, vor allem in Hinsicht auf die Hämodynamik darstellen. Ob diese Implantate im Langzeitverlauf auch eine geringe Verkalkungsneigung zeigen, bleibt abzuwarten.