

Aus dem
Deutschen Herzzentrum Berlin
Klinik für Angeborene Herzfehler / Kinderkardiologie
Direktor: Professor Dr. med. Felix Berger

HABILITATIONSSCHRIFT

Translationale interventionelle Kinderkardiologie

~~~

## **Methodenentwicklung am Tiermodell unter Kombination von Herzkatheterintervention und kardialer Kernspintomographie**

zur Erlangung der Venia legendi  
für das Fach Kinder- und Jugendmedizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät der  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Boris Alexander Schmitt

Eingereicht: 06/2016  
Dekan: Prof. Dr. med. Axel Pries  
1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Oliver Kretschmar, Zürich  
2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Ingo Dähnert, Leipzig

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                        |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>1. Einleitung</b> .....                                                                             | <b>3</b>   |
| 1.1 Translation .....                                                                                  | 3          |
| 1.2 Tiermodelle.....                                                                                   | 4          |
| 1.3 Herzkatheter.....                                                                                  | 4          |
| 1.4 Magnetresonanztomographie.....                                                                     | 7          |
| 1.5 Kombination von Herzkatheter und Kernspintomographie .....                                         | 8          |
| 1.6 Entwicklung von Methoden für die Kinderkardiologie.....                                            | 10         |
| 1.7 Fragestellung.....                                                                                 | 10         |
| <b>2. Darstellung der eigenen Arbeiten</b> .....                                                       | <b>11</b>  |
| 2.1 Das Myokard .....                                                                                  | 11         |
| 2.1.1 Der myokardiale Blutfluß .....                                                                   | 11         |
| 2.1.1.1 Die Quantifizierung der myokardialen Perfusion .....                                           | 11         |
| 2.1.1.2 Der pathologische myokardiale Blutfluss im Kindesalter .....                                   | 25         |
| 2.1.2 Der innere Antagonismus .....                                                                    | 40         |
| 2.1.3 Druck-Volumen-Beziehungen.....                                                                   | 60         |
| 2.1.4 Das Reizleitungssystem .....                                                                     | 86         |
| 2.2 Die Herzklappen.....                                                                               | 88         |
| 2.2.1 Ein Herzklappenablagensystem .....                                                               | 88         |
| 2.2.2 Eine autologe gezüchtete Herzklappe (tissue engineering) .....                                   | 90         |
| 2.3 Die herznahen Gefäße .....                                                                         | 93         |
| 2.3.1 Der interventionelle aorto-pulmonale Shunt .....                                                 | 93         |
| 2.3.2 Die interventionelle Glenn-Anastomose .....                                                      | 95         |
| <b>3. Diskussion</b> .....                                                                             | <b>97</b>  |
| 3.1 Anwendungsmöglichkeiten der Studienergebnisse.....                                                 | 97         |
| 3.2 Hürden im Translationsprozess.....                                                                 | 98         |
| 3.3 Ist die Translationsstrecke richtig angelegt? .....                                                | 99         |
| 3.4 Sind Tiermodelle noch zeitgerecht? .....                                                           | 100        |
| 3.5 Herzkatheter oder Kernspintomographie – welcher Methode sollte der Vorzug gegeben werden? .....    | 101        |
| 3.6 Methodenentwicklung: Unterschiede zwischen Methodenentwicklung und Medizinproduktentwicklung ..... | 102        |
| <b>4. Zusammenfassung</b> .....                                                                        | <b>103</b> |
| <b>5. Literatur und Verweise</b> .....                                                                 | <b>105</b> |
| 5.1 Literaturverzeichnis .....                                                                         | 105        |
| 5.2 Abbildungsverzeichnis.....                                                                         | 108        |
| 5.3 Tabellenverzeichnis.....                                                                           | 108        |
| <b>6. Danksagung</b> .....                                                                             | <b>109</b> |
| <b>7. Erklärung</b> .....                                                                              | <b>110</b> |

# 1. Einleitung

## 1.1 Translation

Translation bedeutet in der Humanmedizin die Übersetzung grundlagenwissenschaftlicher und präklinischer Erkenntnisse in die klinische Anwendung am Menschen.

Diese Übersetzung findet in mindestens zwei, wenn nicht drei Stufen bzw. thematischen Blöcken [1] statt:

### Block 1

Für die meisten Wissenschaftler und Laien bedeutet translationale Forschung in erster Linie **“bench-to-bedside”**, vom Labortisch ans Krankenbett. Diese erste Stufe umfasst die Verbindung von biomedizinischer Grundlagenforschung, Arzneimittel- oder Medizinproduktentwicklung, (prä-) klinischer Forschung und ärztlicher Anwendung. Wechselseitig werden auch Fragen und Erkenntnisse aus der ärztlichen Praxis in die Wissenschaft zurückzugeben. Teilweise wird zudem die fächerübergreifende Systemmedizin mit einbezogen, die die grundlegenden molekularen Ursachen von Krankheiten anhand von Mustererkennung in großen Datensammlungen (big data) zu ergründen sucht.[2]

Ausschließlich dieser Art translationaler Forschung widmen sich derzeit mindestens drei wissenschaftliche Journals (*Translational Medicine*, *Journal of Translational Medicine* und *Science Translational Medicine*).[3]

Kurz zusammengefasst sagt Fontanarosa über translationale Medizin: „Eine effektive Übersetzung grundlegend neuer Erkenntnisse, Mechanismen und Techniken in neuartige Ansätze für Prävention, Diagnose und Behandlung ist essentiell, um die Gesundheit [der Bevölkerung] zu verbessern“.[4]

### Block 2

Für Public Health-Experten dagegen bezieht sich der Term “Translation” überwiegend auf die Überführung der neuen medizinischen Errungenschaften (Ergebnis von Block 1) in die **tägliche ärztliche Praxis**, so dass die Bevölkerung wirklich entsprechend des neuesten Kenntnisstandes behandelt wird. Tatsächlich zeigen viele Studien, dass auch Patienten in den Industriestaaten nicht annähernd flächendeckend nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften behandelt werden.[5] Die Gründer von Science Translational Medicine stellen heraus, dass “sich die schnelle Umsetzung des Wissens [aus neuen Technologien und 50 Jahren humanbiologischer Forschung] in effektive Gesundheitsstrategien den Wissenschaftlern immer noch entzieht“.[6]

### Block 3

Mittlerweile wird eine dritte Säule beschrieben, die für die Einführung einer neuen Behandlungsmethode in die flächendeckende Anwendung translatorisch wichtig ist. Diese ist die

Einbeziehung nicht ausschließlich ärztlich angestellter und niedergelassener Kollegen, sondern jeglichen medizinisch involvierten Personals inklusive **angrenzender Disziplinen** wie Versicherungswesen und Behörden des Gesundheitswesens.[7]

In der vorliegenden Arbeit wird Translation im klassischen Sinne wie in Block 1 verwendet: Der Begriff steht hier für die Entwicklung neuartiger Diagnose- und Therapiemethoden im **Tiermodell** und ihre Einführung in die Klinik. Diese Methoden basieren auf neuen Anwendungen und Techniken der **Herzkatheterintervention** und der kardialen **Magnetresonanztomographie** sowie deren Kombination miteinander.

## 1.2 Tiermodelle

Von alters her spielen Tiermodelle eine wesentliche Rolle in der humanmedizinischen Forschung. Neben der Empirie ist die Erforschung von Tierkörpern die erste Form medizinischer Forschung, die bereits vor Jahrtausenden begann.

Erste Erkenntnisse über Anatomie und Physiologie von Wirbeltieren wurden an Kadavern gewonnen (Totenschau, Auspizien in Ägypten). Bereits zu Hippokrates Zeiten wurden Luft und Wasser durch Schilfrohre in Aortae von Kadavern gepumpt, um die Funktion von Herzklappen zu verstehen. Später dienten lebende Tiere als Pendant zum Menschen, um immer komplexere Themen bis hin zur Psychologie zu untersuchen (z.B. Konditionierung). Aktuelle Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie angeborener und erworbener Herzerkrankungen gehen kontinuierlich weg von belastenden invasiven zu nicht-invasiven Methoden. Neben der Echokardiographie sind die beiden Hauptmethoden derzeit die Herzkatheterintervention und die kardiale Magnetresonanztomographie.

## 1.3 Herzkatheter

### Geschichtlicher Abriss der Herzkatheterentwicklung

(erstellt und modifiziert nach Mueller & Sanborn[8])

Zeitleiste erstellt und modifiziert nach:

Mueller, R. L., & Sanborn, T. a. (1995). The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. American Heart Journal, 129(1), 146–172.

### die Vorläufer

Die Ägypter katheterisierten bereits ca. **3000 v.Chr.** die Harnblase mit Bronze-, Gold- und Silberröhrchen

Ungefähr **400 v.Chr.** wurde Luft und Wasser durch Stroh- und Reethalme in die Aorten von Kadavern gepumpt, um die Funktion der Herklappen zu verstehen

**1651** katheterisierte Harvey die untere Hohlvene von Kadavern und belegte damit entgegen herrschender Lehrmeinung, dass venöses Blut nicht in die Peripherie, sondern zur Lunge fließt.

Wren unternahm **1665** die erste intravenöse Injektion an einem Hund, Major tat dies **1667** erstmals an einem Menschen. Lower benutzte Silberröhrchen um Blut von der Halsschlagader eines Schafes zur Jugularvene eines Menschen zu transfundieren.

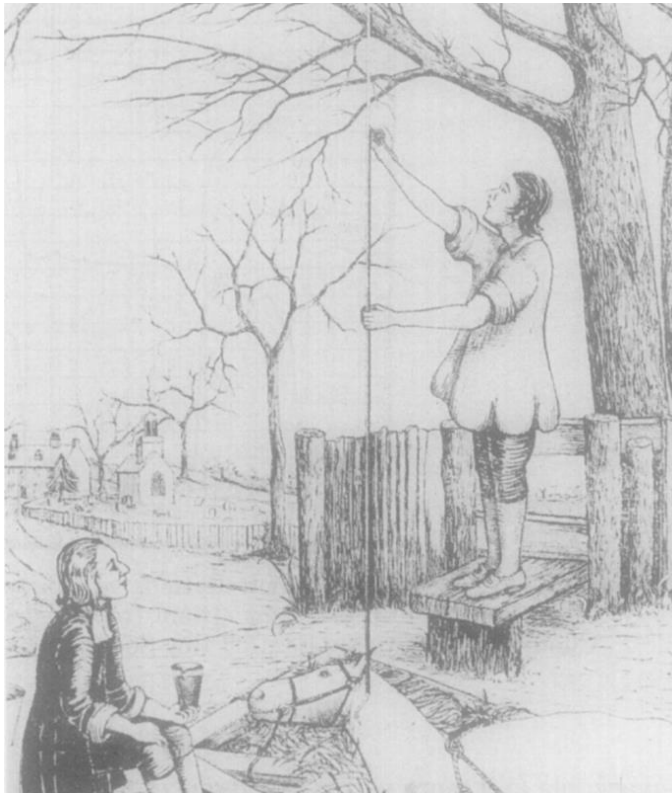
Die Herzkatheterisierung begann **1711** mit **Hale**'s biventrikulärer untersuchung am Pferd

Schon zu Zeiten der ägyptischen Dynastien (ca. 3000 v. Chr.) wurden Kathedertechniken am Menschen verwendet: Bei Harnverhalt wurde die Blase perkutan durch Bronze-, Silber- und Goldröhrchen entlastet.[9]

Um die Funktion der Herzklappen zu verstehen, durchspülten die Griechen zur Zeit des Hippokrates (400 v. Chr.) das kardiovaskuläre System von Kadavern mit Hilfe von Messingröhren.[10]

1651 katheterisierte Harvey die Vena cava inferior eines Kadavers und zeigte dadurch, dass entgegen der vorherrschenden Meinung das venöse Blut nicht zur Peripherie, sondern zum Herz und in die Lunge fließe.[10]

1665 nahm Wren die erste intravenöse Injektion an einem Hund vor, bevor 1667 Major und Lower Silberleitungen verwendeten, um zuerst eine intravenöse Injektion und später eine Bluttransfusion aus der Arteria carotis eines Schafes in die Jugularvene eines Menschen durchzuführen.[11]



Bald war das Herz Ziel der „Interventionisten“: Die erste Herzkatheteruntersuchung wurde von dem Briten Hales 1711 an einem Pferd durchgeführt. Demnach ist die Herzkatheterisierung ebenso alt wie die erlauchte Fakultät, der diese Habilitationsschrift vorgelegt wird. Hales führte Messingleitungen durch die arteriellen und venösen Halsgefäße zum Herzen vor. Die Leitungen wurden über eine (echte) Gänsegurgel mit einem gläsernen Steigrohr verbunden, um Druckmessungen vornehmen zu können. Darin stieg das Blut bis auf über 9 Fuß Höhe [Anmerkung des Autors: 9 feet = 2,74 m  $\hat{=}$  274, 32 cm  $H_2O$  = 26.900 N/m<sup>2</sup> = 201,77 mmHg]. [12]

**Abbildung 1: Katheterisierung der Halsvenen eines Pferdes [8]**  
(Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)

Nach vielen Vorarbeiten in Tiermodellen waren es vermutlich bereits 1905 Bleichroder, Loeb und Unger [13], gesichert jedoch 1929 Forssmann [14], die erstmals eine kardiale Katheterisierung an einem lebendigen Menschen praktizierten.

### Entwicklung von Techniken zur Anwendung am Menschen

|                                                                                                                                            |                                                                                                                                        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1819: Der erste <b>therapeutische Ballonkatheter</b> wurde von Arnott und 1855 von Reybard entwickelt, um Urethralstrikturen zu behandeln. | 1831: Die erste <b>Linksherzkatheterisierung</b> wurde vom preussischen Chirurgen Dieffenbach an einem Patienten vorgenommen/versucht. | 1844: Bernard führt lange Glasthermometer durch die Jugularvene und Carotis eines Pferdes in die <b>beiden Ventrikel</b> ein. | 1870: Fick publiziert seine Formel zur Berechnung des <b>Herzeitvolumens</b> . Diese wurde 1886 durch Grehan und Quinquaud erstmals experimentell validiert. | 1895: Entdeckung der <b>Röntgenstrahlen</b> . Die ersten <b>Durchleuchtungs-aufnahmen</b> des schlagenden Herzens wurden 1896 von Williams produziert | 1905: Bleichroder, Unger und Loeb untersuchten Injektionsmethoden ins zentrale Gefäßsystem und <b>katheterisierten</b> dabei vermutlich akzidentiell als erste das <b>menschliche Herz</b> (von Bleichroder) | 1919: Heuser fertigte als erster ein <b>Angiogramm</b> am Menschen an, indem er Kaliumiodid in die Handvene injizierte. 1921 wurde das erste <b>Kontrastmittel am rechten Herzen</b> angewandt |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

1929 begann die Ära der Rechtsherzkatheteruntersuchungen mit den Selbstversuchen von Forssmann. Es dauerte gut 30 Jahre, bevor man sich an den linken Ventrikel wagte...

### von der Rechtsherzkatheterisierung zum linken Herzen und den Koronararterien

|                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                |                                                                                              |                                                                                                  |                                                                            |                                                                                                                        |                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 1929 führte Forssmann die erste <b>dokumentierte Herzkatheterisierung am Menschen</b> durch (im Selbstversuch).                            | 1941: Farinas etablierte als erster die <b>Aortographie</b> über Katheter nach femoraler Arteriae sectio.                                                                      | 1946/47: Dexter et al. berichten von Studien an Patienten mit <b>angeborenen Herzfehlern</b> | 1950: Katheterisierung der Aorta für <b>Druckmessungen, Oximetrie</b> und Angiographie etabliert | 1951: Dotter entwickelt den ersten <b>Ballonkatheter</b> für Angiographien | 1958: Der Kinderkardiologe Sones stellt beim Versuch eine Ascendogrammes die <b>rechte Koronararterie selektiv</b> dar | 1959: Ross entwickelt die transeptale Punktion des linken Vorhofes |
| 1933 unternahmen Reboul und Racine die erste <b>perkutane Nadelpunktion</b> beider Herzkammern über einen anterioren parasternalen Zugang. | 1945: Lenegre und Maurice berichteten vom ersten <b>endokardialen Elektrokardiogramm</b> und wiesen als erste in der pulmonalarterie liegende Katheter per Durchleuchtung nach |                                                                                              |                                                                                                  |                                                                            |                                                                                                                        |                                                                    |

...und knapp weitere 20 Jahre bis zur ersten Angioplastie 1977. Stents werden seit den 1990er Jahren implantiert. Sie waren die ersten kardiovaskulären „Devices“ zum Verbleib im Menschen.

### Katheterentwicklung, erste Interventionen und die Geburt der "Devices"

|                                                                                                   |                                                                                |                                                                                                                                                                                                |                                                                           |                                                                                                                                                                 |                                                                                                |                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1960: Der "pig-tail"-Katheter wurde entwickelt, um myokardialen Verletzungen vorzubeugen          | 1968: Schoonmaker und Kind präsentieren ihren " <b>multipurpose</b> "-Katheter | 1970: Swan revolutionierte die Intensivüberwachung durch einen Katheter zur Rechtsherz- und kapillaren Verschlussdruck-Messung, der auf der Intensivstation <b>eingeschwemmt</b> werden konnte | 1971: Amplatz entwickelte <b>beschichtete Katheter</b> und Führungsdrähte | 1977: Gruentzig und Myler vollbringen die erste Koronarangioplastie am Menschen intraoperativ und retrograd nach Punktion der Koronararterie distal der Stenose | 1985: Gruentzig hat - wie auch andere - die Vision vom perkutan einführbaren Herzklappenersatz | 1990: Die ersten Koronarstents werden eingesetzt. Die Ära der intravaskulären Devices beginnt |
| 1967: Judkins und Amplatz entwickelten zeitgleich vorgeformte " <b>koronarsuchende</b> " Katheter | 1969: Erste <b>His-Bündel-Ableitungen</b> an Patienten von Damato und Scherlag |                                                                                                                                                                                                |                                                                           | 1985: Die Ära der Angioplastie mit Rekanalisation und Atherektomie beginnt                                                                                      |                                                                                                |                                                                                               |

Zu den Vorteilen der Herzkatheter-Technik gehört besonders die **hohe räumliche Auflösung** bei Durchleuchtung von ca. 0,2 mm[15] <sup>S.155</sup>. Bei der katheterbasierten optischen Kohärenztomographie (OCT) werden sogar Auflösungen von 2-30 µm erreicht [15] <sup>S.231</sup>. Ein weiterer Vorteil ist die **Echtzeitdarstellung**, die eine sofortige Diagnosestellung ohne aufwändige Nachbearbeitung (im Gegensatz zur MRT) ermöglicht.

Der wesentlichste Nachteil der Durchleuchtung bei der Herzkatheter-Technik ist die Verwendung **ionisierender Strahlung**, die zu Zellschädigung aufgrund der deterministischen (dosisabhängigen), aber auch der dosisunabhängigen (stochastischen) Strahlenwirkung führen kann.

## 1.4 Magnetresonanztomographie

### Entwicklung der physikalischen Grundlagen

Chinesische Seefahrer benutzen magnetische Gesteinssplitter seit dem 11. Jahrhundert v. Chr. als nach Süden weisenden **Kompass**. In Europa wird über das **Phänomen** des Magnetismus seit der griechischen Antike ab dem 8. vorchristlichen Jahrhundert berichtet.[16] Der Aristoteles-Zeitgenosse Theophrastos von Eresos (371-287 v. Chr.) nannte bereits einen Stein namens „**magnetis**“ in seinem Werk „Über die Steine“ und im 1. Jhd. v. Chr. berichteten Lukrez und Plinius der Ältere von „Bergen, die Metall anziehen“ in Indien und von einem „magnes“ genannten Stein, gefunden am Berge Ida, im Zentrum des heutigen Nationalparks nahe der westtürkischen Stadt Edremit mit der Eigenschaft, Metall anzuziehen.[17] Allerdings wurden trotz dieses Wissens in Europa den Chinesen ähnliche Kompass (erst) ab 1187 n. Chr. beschrieben.

1820 wurde ein Zusammenhang zwischen **Magnetismus und Elektrizität** (Induktion) durch Oersted nachgewiesen.[18]

Um 1890 beschrieb Nikola Tesla die Entstehung und Wirkung von **Magnetfeldern** und nutzte sie entsprechend der Induktion in Drehfeldern zur Erzeugung von Strömen.[19]

1946 entdeckten Bloch und Purcell, dass einige Atomkerne ( $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , and  $^{31}\text{P}$ ) einen Eigendrehimpuls (Spin) besitzen. Beispielsweise rotiert im  $^1\text{H}$  das Proton ähnlich einem Kreisel um seine eigene Achse. Der Spin elektrisch geladener Kernteilchen (**Kernspin**) erzeugt ein **Magnetfeld**. Zudem können die Atomkerne hochfrequente Radiowellen absorbieren, falls Eigenfrequenz der Atomkerne und Frequenz der Radiowellen übereinstimmen (das Resonanzphänomen der **Larmorfrequenz**).

1955 legten Odeblad und Lindstrom dar, weshalb sich verschiedene Gewebe aufgrund ihrer **Relaxationszeit** nach Einstrahlen von Radiowellen in Larmorfrequenz unterschiedlich darstellen lassen.[20]

1971 zeigte Damadian, dass sich Relaxationszeiten von gesundem und tumorösem Gewebe unterscheiden.[19]

1973 beschrieb Lauterbur die Verwendung von Magnetfeldgradienten, um eine **Ortskodierung** der Relaxationssignale möglich zu machen.[21]

Ab 1974 entwickelte Mansfield Verfahren zur schnellen **Signalverarbeitung**, schichtselektiven Bildakquise und schnellen **Gradientenumschaltung** in der Echo Planar Imaging-Methode.[22]

In Freiburg wurden ab den 1980er Jahren die Turbo Spin Echo (TSE)-Sequenzen entwickelt (alternativ auch Fast Spin Echo oder RARE genannt).[23]

Ab 1985 fand in Göttingen die Entwicklung der FLASH-Technik (Fast Low-Angle Shot) statt, die MRT-Messungen deutlich verkürzte.[24] Sie verwendet kleine Flipwinkel, iterative Bildrekonstruktion und eine unterabgetastete Ortskodierung.

Auf Grundlage der FLASH-Technik wurde ab 2010 die Echtzeit-MRT entwickelt.[25] Dadurch wurde die nicht EKG-getriggerte, ohne Atemanhalt auskommende Abbildung des schlagenden Herzens möglich.

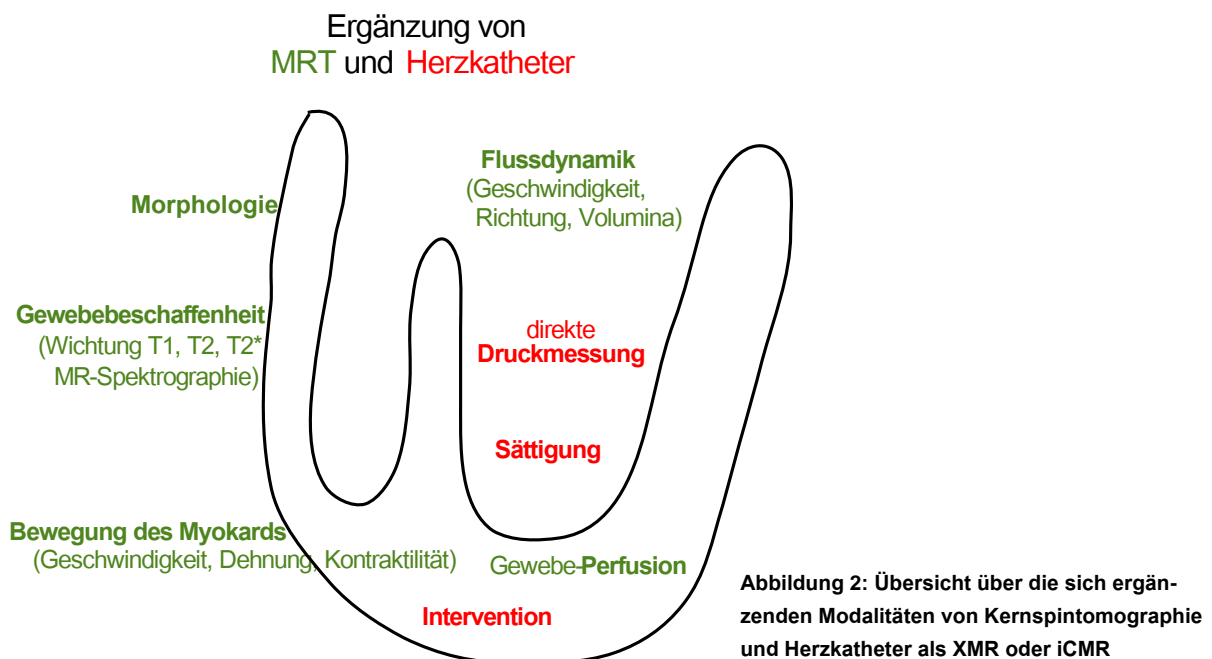
Die Vorteile der Magnetresonanztomographie bestehen in der **Freiheit von ionisierender Strahlung** und der Möglichkeit der **dreidimensionale Rekonstruktion** der Datensätze, sofern mehrere Ebenen (stacks) oder ein Volumendatensatz aufgenommen wurden.

Zu den Nachteilen der Magnetresonanztomographie zählt insbesondere die **lange Aufnahmedauer** und bisweilen eine sich anschließende Phase aufwändiger Nachbearbeitung (Postprocessing).

### 1.5 Kombination von Herzkatheter und Kernspintomographie

Zur Schaffung neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze kann eine akkurate, nicht-invasive Methode (MRT) in Kombination mit einer invasiven Methode (Herzkatheter) ein neues Verfahren generieren.[8] S.147, Absatz 2

Ziel ist es letztlich, die Stärken beider Methoden zu einer neuen, klinisch etablierten Methode der **MR-Katheterisierung** (XMR [26] oder iCMR [27]) zu fusionieren.



Für die Patienten bedeutet dies **weniger Strahlenbelastung**, da diagnostische Herzkatheteruntersuchungen reduziert werden können. Dadurch sinkt die Tumorrage.

Da die Zahl der Katheterinterventionen - eine zunehmend wichtige Alternative zur Herz-OP -jedoch weltweit steigt, könnte bei der XMR der bildgebend-diagnostische Teil der Katheterintervention strahlungssparend über die MRT abgedeckt werden, die interventionelle Prozedur würde dann unter Durchleuchtung stattfinden, da Kathetermaterialien meist noch nicht MR-kompatibel sind.



Die MRT verbessert dabei die **Visualisierung des Weichteilgewebes**, liefert eine **3D-Visualisierung** statt der zwei Ebenen bei der biplanen Durchleuchtung und erschafft dadurch eine bessere **räumliche Orientierung**, die genauer ist als das vor dem inneren Auge des Katheterarztes entstehende „mental image“. Eine Überlagerung bzw. **Bildfusion** mit den Durchleuchtungsbildern ist möglich. Die Zusammenarbeit im Ärzteteam wird einfacher, da alle Mitarbeiter dieselbe 3D-Information nutzen können. Nach einer Lernkurve können dadurch **kürzere Eingriffszeiten** realisiert werden.

Wie im Folgenden dargestellt (2.1.3) sind durch die XMR beispielsweise neue Wege der Berechnung des pulmonalen Gefäßwiderstandes auf Grundlage der MR-Phasenkontrastflussmessung statt des Fick'schen Prinzips möglich.

Eine weitere Anwendung sind elektrophysiologische Untersuchungen und Ablationen unter Verwendung und Fusionierung der anatomischen MRT-Bilder mit den Mapping-Daten.

Einige Nachteile wären zur klinischen Etablierung der XMR noch zu beheben wie die **Geräuschentwicklung** während der MRT, die die **Kommunikation im Untersuchungsraum** beeinträchtigt, **der räumlich limitierte Zugang** zum Patienten im MRT, und die **fehlende MR-Kompatibilität** vieler Herzkatheter-Instrumente.

Eine technisch jetzt schon mögliche Vision der XMR-Anwendung wäre beispielsweise: Bei terminaler Herzinsuffizienz würde auf MR-Datenlage eine Simulation einer direkten myokardiale Injektion von mesenchymalen Stammzellen berechnet („computational cardiology“) und darin die optimalen Injektionsorte und benötigte Menge von Zellen für das bestmögliche Resultat (Wiederherstellung der Kontraktilität des geschädigten Gewebes) kalkuliert. Die Injektion erfolgt dann in einer Echtzeit-Intervention im Hybrid-XMR-OP-Saal (offenes MRT mit Kathetereinheit und herzchirurgischem Equipment) unter holographischer Visualisierung und Navigation zu den Injektionsorten im myokardialen Weichteilgewebe durch eine Brille, die der Interventionist während des Eingriffs trägt (Abbildung 3).



Abbildung 3: Zufällige Auswahl von „Smart Glasses“ für die Integration von Augmented Reality (z.B. MRT-3D-Volumensätze) im Hybrid-XMR-OP-Saal (<http://bit.ly/290Z8FV>)

Eine weitere, naheliegendere Anwendung wäre die gezielte Myokardbiopsie bei V.a. Myokarditis: Bisher wird bei MRT-basiertem Myokarditisverdacht (midwall sign, Ödem, positive late gadolinium enhancement) routinemäßig in separater Herzkatheteruntersuchung unter Durchleuchtung eine Biopsie im rechten Ventrikel/Ventrikelseptum durchgeführt. Häufig gelingt ein Virusnachweis jedoch nicht, weil an den (histologisch belegten) „Virusnestern“ vorbeibiopsiert wird. In einer Hybrid-XMR-Suite könnte eine durch Fusion von MR- und Katheterdaten gesteuerte Biopsie die Bereiche mit ausgeprägteste Entzündungsreaktion gezielt annavigieren.

## 1.6 Entwicklung von Methoden für die Kinderkardiologie

Die Methodenentwicklung für Kinder- und Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern muß besonders berücksichtigen:

- Verbesserung bestehender Methoden
- Erweiterung der diagnostischen Aussagefähigkeit
- Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten
- Ermöglichen von Wachstum
- Vermeidung von Re-Operationen
- Prävention von Langzeitfolgen (z.B. durch ionisierende Strahlung)

Die im Folgenden dargestellten Arbeiten wurden sämtlich unter diesen Prämissen durchgeführt. Sie umfassen das Spektrum der kardiovaskulären Medizin von der Untersuchung der **Myokard**-Beschaffenheit über die **Herzklappen**intervention bis hin zu Ersatzmethoden für die Operation an herznahen **Gefäßen**.

Den Arbeiten gemeinsam ist die Verwendung von **Kernspintomographie** und/oder **Herzkatheter** zur Entwicklung einer diagnostischen oder interventionellen Methode zuerst im **Tiermodell**, dann (in einigen Arbeiten) mit Anwendung am Patienten.

## 1.7 Fragestellung

Die dieser Habilitationsschrift zugrunde liegende Frage ist, wie sich auf Basis von Herzkatheterintervention und Kernspintomographie neue diagnostische und therapeutische Methoden für Patienten mit angeborenen Herzfehlern entwickeln lassen, welche Rolle Tiermodelle dabei einnehmen und wie sich daran der Translationsprozess von der aus dem klinischen Bedürfnis entstandenen Idee bis zur Anwendung am Menschen abbilden läßt.

## 2. Darstellung der eigenen Arbeiten

### 2.1 Das Myokard

#### 2.1.1 Der myokardiale Blutfluß

##### 2.1.1.1 Die Quantifizierung der myokardialen Perfusion

- eine Studie unter Kombination von Koronarkatheterisierung und Analyse von MRT-Signalintensitätskurven am Tiermodell Schwein •

Lüdemann\*, L., **Schmitt\***, B., Podrabsky, P., Schnackenburg, B., Böck, J., & Gutberlet, M. (2007). Usage of the T1 effect of an iron oxide contrast agent in an animal model to quantify myocardial blood flow by MRI. *European Journal of Radiology*, 62(2), 247–256. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.12.002>. \*Both authors contributed equally

Bis dato ist die Quantifizierung des myokardialen Blutflusses – gemessen in ml/min/g Gewebe – eine angestrebte, jedoch nicht in die klinische Routine integrierte Untersuchung bei Patienten mit Verdacht auf koronar bedingte Minderperfusion.

Aktuelle Routine zur Detektion einer myokardialen Minderperfusion in der Kernspintomographie sind die Adenosin- und die Dobutamin-Stress-Untersuchung. Beide erlauben lediglich qualitative und semiquantitative Aussagen zur Durchblutung des Herzmuskels, indem sie Signalintensitäten in verschiedenen Herzmuskelarealen vergleichen.

Ein Mappingverfahren – vergleichbar dem T1-Mapping zur kernspintomographischen Charakterisierung des Myokards bei Verdacht auf Fibrose [28] – wäre wünschenswert.

Eine zentrale Rolle bei Perfusionsmessungen spielt das verwendete MR-Kontrastmittel. Zur Auswahl stehen extravasierende und intravasal verbleibende Kontrastmittel. Während die meisten Gadolinium-haltigen Kontrastmittel wie Gadopentetate Dimeglumine (Gd-DTPA) rasch in den interstitiellen Raum diffundieren [29], verbleiben ultra-kleine Eisenpartikel (USPIOs) enthaltende Kontrastmittel intravasal und werden erst in der Leber durch das retikuloendotheliale System eliminiert [30]. Durch den streng intravasalen Verbleib kann die Signalintensitätseingangskurve während der ersten Passage des Kontrastmittels durch das Organ (first pass-Kurve) als Abbild der Durchblutung des Organs verstanden und analysiert werden.

Zur Quantifizierung der Myokardperfusion mittels Kernspintomographie wurde in der hier beschriebenen Originalarbeit die Verwendung eines superparamagnetischen Eisenoxid-haltigen Kontrastmittels (Resovist<sup>®</sup>, Schering AG, Berlin, Germany) etabliert:

# Versuchsaufbau

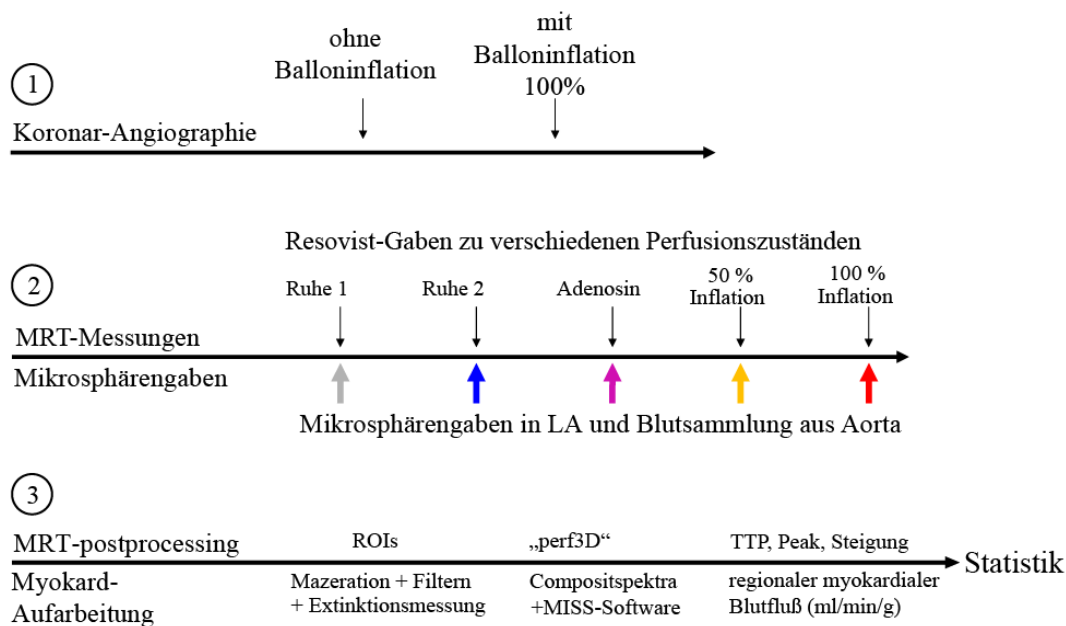


Abbildung 4: Versuchsaufbau Myokardperfusion

**Erste Versuchsphase:** Insgesamt 18 Schweine wurden analgosediert, relaxiert und beatmet. Im Herzkatheterlabor wurde die linke descendierende Koronararterie (LAD/RIVA) dargestellt und ein Ballonkatheter (Endeavor®, Tracker 18–3F, Target, Boston Scientific, USA) für die spätere Gefäßokklusion eingebracht. Zur Verabreichung von gefärbten Mikrosphären (Dye-Trak® colored microspheres, Triton Technology, Inc., San Diego, CA, USA) wurde ein multi-purpose-Katheter in den linken Vorhof vorgebracht. Ein weiterer multi-purpose-Katheter wurde zum Sammeln der Mikrosphären-haltigen Blutproben in die Aorta descendens gelegt und an eine Sammelpumpe angeschlossen.

**Zweite Phase:** Nach Verbringung der Tiere in die MRT-Einheit (1.5-T Gyroscan ACS-NT scanner, Philips, Hamburg, Germany) wurden vier verschiedene Zustände der Myokardperfusion erzeugt. In jedem Zustand wurden 8 µmol/kg Resovist und eine Sorte der verschieden gefärbten Mikrosphären gegeben: Ruheperfusion (blaue Mikrosphären), Vasodilatation durch Adenosin (violett), Halbokklusion der LAD (gelb), Vollokklusion der LAD (rote Mikrosphären). Die Mikrosphären wurden mit dem myokardialen Blutfluß in die Koronarkapillaren gespült und mikroembolisierten dort. Die Zeit zwischen den Messungen betrug 20 Minuten zur vollständigen Elimination des Kontrastmittels und der Mikrosphären. Nach Beendigung aller Messungen wurden die aortalen Blutproben für die Mikrosphärenanalyse asserviert, das Herz entnommen und die in der MRT aufgenommene Schicht als eine Scheibe Myokard präpariert:

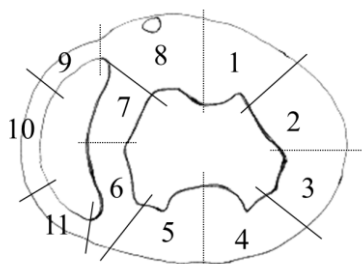


Abbildung 5: Myokardscheibe

**Dritte Phase:** Gemäß dieses 8-Segmente-Modells des linken Ventrikels wurden im MRT-postprocessing die Regions of Interest (ROIs) gesetzt und die Schnitte in der Präparation der Myokardscheibe für die Mikrosphärenauswertung geführt.

**MRT:** In den ROIs wurde der T1-Effekt der Kontrastmittelanflutung dynamisch dargestellt und hinsichtlich des Signalanstiegs (Steigung), der maximalen Signalintensität (Peak max) und der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Signalintensität (Time-to-Peak) ausgewertet.

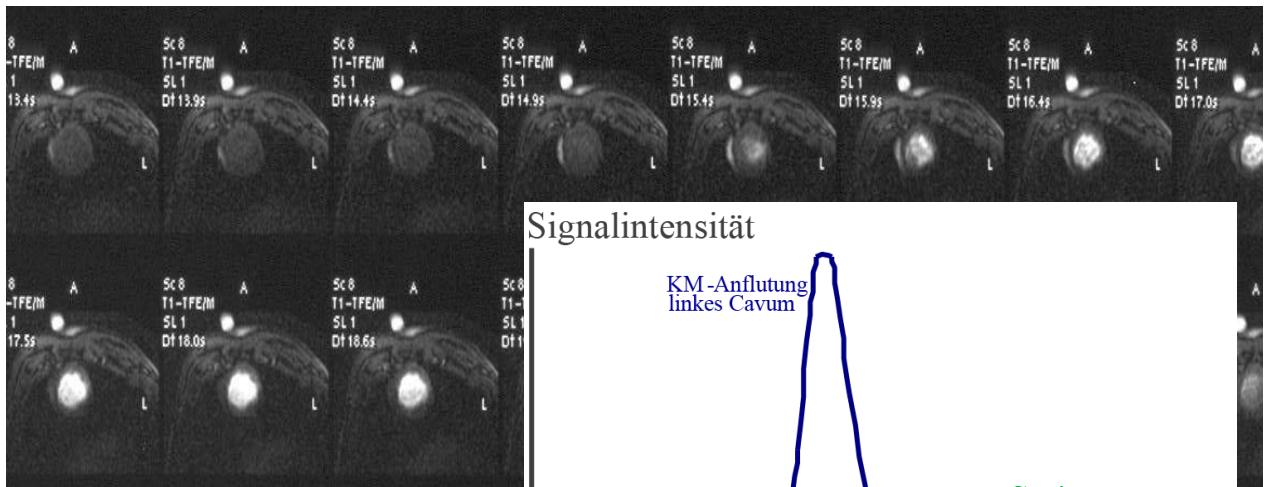


Abbildung 6: Kontrastmittelanflutung

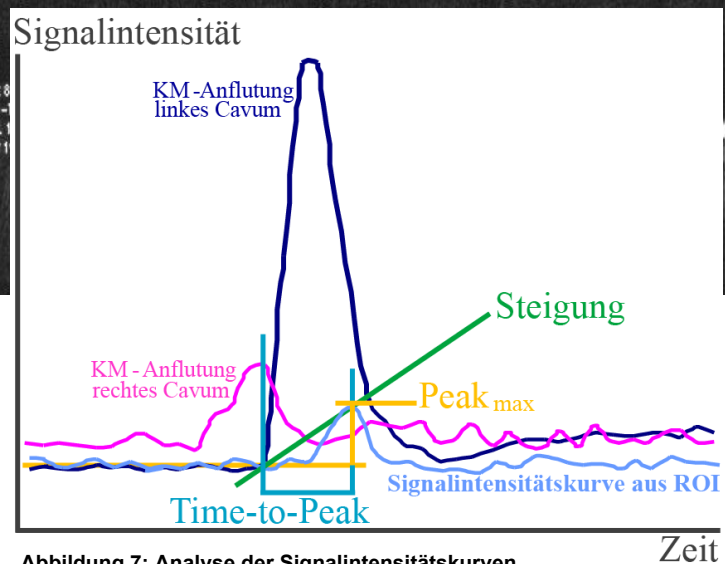


Abbildung 7: Analyse der Signalintensitätskurven

**Mikrosphären:** Die entsprechend des 8-Segmente-Modells präparierten Myokardstücke wurden gewogen, in Kalilauge (KOH) mazeriert und die Mikrosphären herausgefiltert. Die Mikrosphären wurden mittels Di-Methy-Formamid entfärbt und das Extinktionsspektrum der farbigen Lösung im Photospektrometer bestimmt. Aus dem Extinktionswert wurde die Anzahl der Mikrosphären pro Gramm Myokard errechnet.

Ebenso wurde die Anzahl der Mikrosphären in den Blutproben analysiert. Bei bekannter Absaugrate der Blutproben (ml/min) dienen die Mikrosphärenergebnisse der Blutproben als Berechnungsgrundlage zur Quantifizierung des Blutflusses in den Myokardproben.

Die Ergebnisse zeigten, dass eine Quantifizierung des regionalen myokardialen Blutflusses mittels MRT unter Verwendung eines intravasalen Kontrastmittels möglich ist (Tabelle 1). Die Betrachtung der Relativwerte bezogen auf den Ruhewert zeigte für die quantitative wie auch semiquantitative Analyse ein deutliches Ansteigen im Bereich der linken und rechten Koronararterie. Unter 50% Okklusion der LAD fällt dort der Fluß rapide ab, während er im rechten Koronarstromgebiet vermutlich kompensatorisch noch etwas ansteigt bzw. um den Ausgangswert schwankt.

|                |         | rMBF (Mics)                               | rMBF (MRT) | TTP                                                       | MAX  | UPSLOPE |
|----------------|---------|-------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------|------|---------|
|                |         | <i>Absolutwerte (ml/min*g)</i>            |            | <i>semiquantitative Werte bezogen auf das linke Cavum</i> |      |         |
| Ruhe           | LAD     | 3,21                                      | 1,49       | 1,02                                                      | 0,11 | 0,11    |
| Adenosin       | LAD     | 4,22                                      | 6,21       | 0,76                                                      | 0,16 | 0,21    |
| 50% Okklusion  | LAD     | 0,25                                      | 0,00       | 1,09                                                      | 0,08 | 0,05    |
| 100% Okklusion | LAD     | 0,08                                      | 0,00       | 1,13                                                      | 0,07 | 0,05    |
| Ruhe           | RCA/RCX | 3,84                                      | 0,94       | 1,00                                                      | 0,06 | 0,06    |
| Adenosin       | RCA/RCX | 4,94                                      | 1,94       | 0,68                                                      | 0,12 | 0,15    |
| 50% Okklusion  | RCA/RCX | 2,06                                      | 1,98       | 1,37                                                      | 0,06 | 0,05    |
| 100% Okklusion | RCA/RCX | 2,88                                      | 0,47       | 1,26                                                      | 0,12 | 0,10    |
|                |         | <i>Relativ-Werte bezogen auf Ruhewert</i> |            |                                                           |      |         |
| Ruhe           | LAD     | 1,0                                       | 1,0        | 1,0                                                       | 1,0  | 1,0     |
| Adenosin       | LAD     | 1,3                                       | 4,2        | 0,7                                                       | 1,5  | 2,0     |
| 50% Okklusion  | LAD     | 0,1                                       | 0,0        | 1,1                                                       | 0,8  | 0,5     |
| 100% Okklusion | LAD     | 0,0                                       | 0,0        | 1,1                                                       | 0,7  | 0,5     |
| Ruhe           | RCA/RCX | 1,0                                       | 1,0        | 1,0                                                       | 1,0  | 1,0     |
| Adenosin       | RCA/RCX | 1,3                                       | 2,1        | 0,7                                                       | 1,9  | 2,6     |
| 50% Okklusion  | RCA/RCX | 0,5                                       | 2,1        | 1,4                                                       | 1,0  | 0,8     |
| 100% Okklusion | RCA/RCX | 0,8                                       | 0,5        | 1,3                                                       | 2,0  | 1,8     |

**Tabelle 1: Vergleich quantitativer und semiquantitativer Messergebnisse des regionalen myokardialen Blutflusses in Absolutwerten und Relativwerten bezogen auf den Ausgangswert**

Die Seiten 15-24 wurden aus Copyright-Gründen entfernt.

Der Originalartikel ist zu finden unter

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.12.002>

### 2.1.1.2 Der pathologische myokardiale Blutfluss im Kindesalter

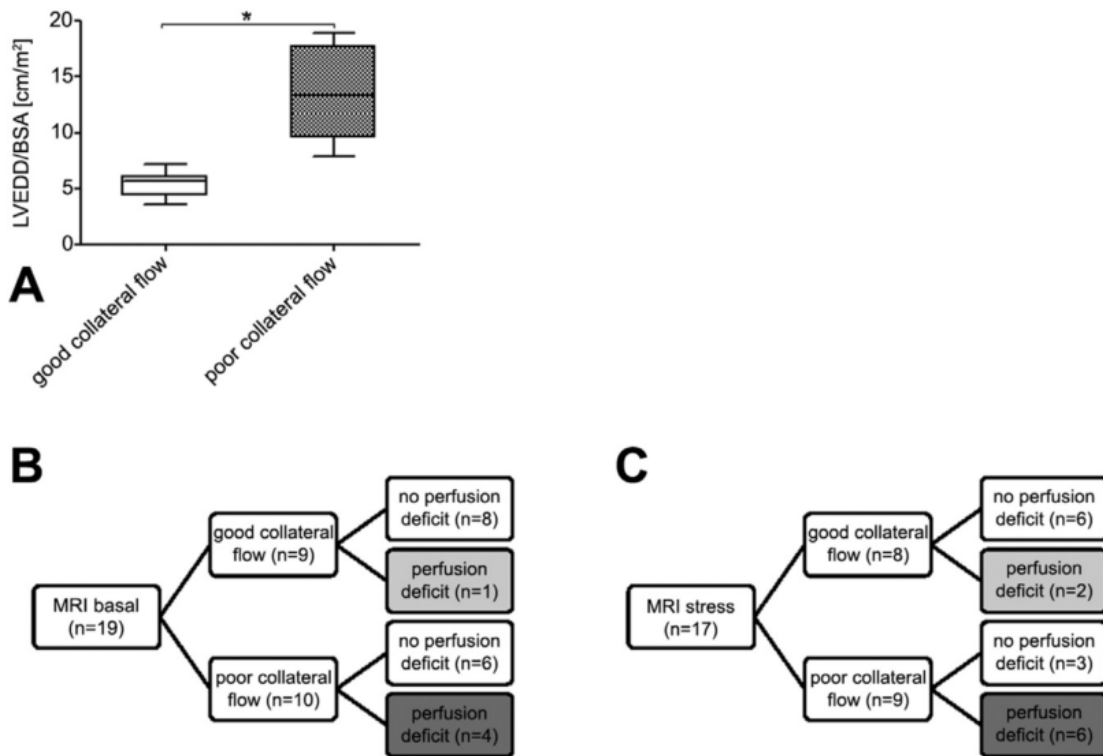
- eine kernspintomographische Langzeit-Untersuchung bei Kindern mit Bland-White-Garland-Syndrom •

**Schmitt, B.**, Bauer, S., Kutty, S., Nordmeyer, S., Nasser, B., Berger, F., & Alexi-Meskishvili, V. (2014). Myocardial Perfusion, Scarring, and Function in Anomalous Left Coronary Artery From the Pulmonary Artery Syndrome: A Long-Term Analysis Using Magnetic Resonance Imaging. *The Annals of Thoracic Surgery*, 98(4), 1425–1436. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.05.031>

Die im vorangegangenen Abschnitt beschriebene Quantifizierung des myokardialen Blutflusses wurde an Tieren mit normaler Koronar Anatomie untersucht. Die quantitative Blutflussanalyse wird jedoch erst bei Vorliegen einer Durchblutungsstörung interessant, z.B. bei altersbedingter Koronarsklerose oder bei angeborenen Herzfehlern mit Koronar Anomalien. Dabei sind die Fehlbildungen der linken Koronararterie häufiger als die der rechten. Häufigster Vertreter der Koronar Anomalien ist der Abgang der linken Koronararterie aus dem Pulmonalhauptstamm (ALCAPA bzw. Bland-White-Garland-Syndrom).

Pathophysiologisch wird aufgrund des geringen diastolischen Druckgefälles zwischen Pulmonalarterie und linksventrikulärem Myokard und der niedrigen Sauerstoffsättigung in der Pulmonalis das linkskoronare Stromgebiet nur unzureichend mit Sauerstoff versorgt. Myokardinfarkte bereits im Kindesalter sind die Folge. Die Therapie der Wahl ist die Herstellung einer normalen Koronar Anatomie durch operative Re-Insertion der fehlabgehenden linken Koronararterie in den Aortenstamm. Inwieweit sich das zyanotisch vorgeschädigte Myokard jedoch vollständig erholt, war Gegenstand der o.g. Publikation.

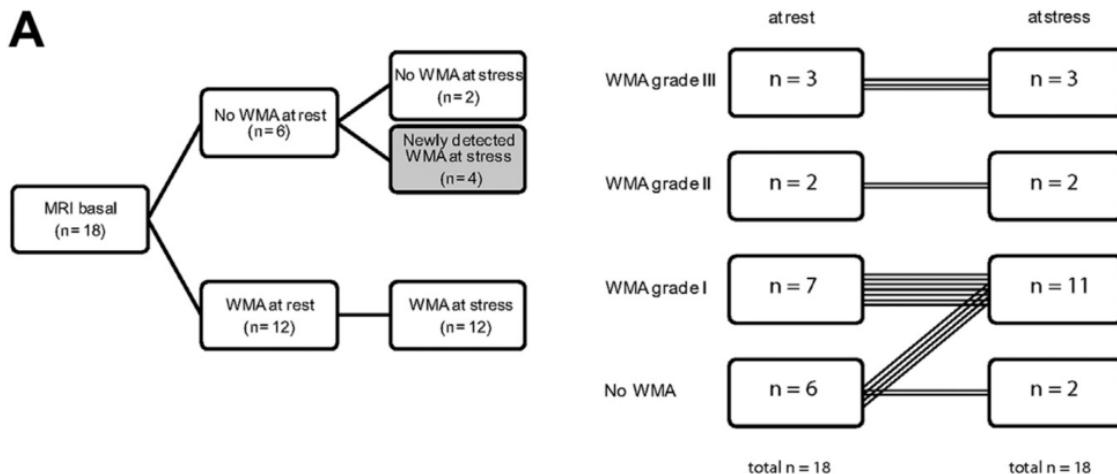
Hierzu wurden 21 Patienten nachuntersucht, die im Kleinkindalter eine Re-Insertion der LCA erhielten und sich nun im Median 10,6 Jahre nach Operation befanden. Es wurde eine kardiale Magnetresonanztomographie mit Messung der myokardialen Perfusion, hochauflösende Darstellung der Koronargefäße, Fluß über die Mitralklappe, Wandbewegungsanalyse und Darstellung von Narbengewebe durchgeführt. Vergleichend wurde echokardiographisch eine Wandbewegungsanalyse und die Evaluation des Mitralklappenflusses vorgenommen sowie spiroergometrisch die Belastbarkeit der Patienten gemessen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Erholung des Myokards generell sehr gut ist und nach Operation wieder eine normale Pumpfunktion erreicht wird. Dilatierte Ventrikel nehmen ein Normalmaß an, eine begleitende Mitralklappeninsuffizienz geht zurück. Allerdings bleiben bei einem Großteil der Patienten Residuen bestehen, von denen einige nur anhand von Belastungsuntersuchungen (z.B. Dobutamin-Stress-MRT) erkannt werden können (Abbildung 8).



**Abbildung 8: MRT-Stressuntersuchung detektiert Perfusionsdefizit**

(Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)

So zeigten 5 von 19 Patienten (26%) ein Perfusionsdefizit in Ruhe. Unter Streßbedingungen wurde ein Perfusionsdefizit in 8/17 Patienten gefunden (47%). Wandbewegungsstörungen traten in Ruhe bei 12/18 Patienten auf (67%), unter Streßbedingungen dagegen bei 16/18 (89%) (siehe Abbildung 9).



**Abbildung 9: Aufdeckung von Wandbewegungsstörungen unter Streßbedingungen**

(Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)

Die Myokardperfusion scheint auch postoperativ von der präoperativen Kollateralisierung des Myokards beeinflusst zu sein. Das bedeutet, präoperativ schlecht durchblutetes Herzgewebe weist auch nach Herstellung der normalen Koronaranatomie weiterhin Durchblutungsdefizite besonders bei Belastung auf. Interessant ist dieses Resultat vor dem Hintergrund, dass jene Patienten irgendwann



das Senium erreichen werden, in dem die altersbedingte Sklerose der KoronargefäÙe mit konsekutiver Minderdurchblutung einsetzen wird. Werden jene Patienten gefäÙrdeter oder weniger gefäÙrdet sein, einen Herzinfarkt zu erleiden? Für die GefäÙrdung spricht die bereits unter Ruhebedingungen grenzwertige Myokardperfusion, die bei Belastung zur manifesten Mangeldurchblutung und Infarkt führen könnte. Für eine geringere GefäÙrdung spricht die Beobachtung an Patienten mit z.B. Angina pectoris, dass eine längerfristige, grenzwertig niedrige Durchblutung oder intermittierende Minderdurchblutung des Herzmuskels zur Ausbildung von Kollateralen führen könnte, die das Gewebe bei sklerotischem KoronarverschluÙ mit plötzlicher Ischämie versorgen und somit vor einem Infarkt schützen könnten (Präkonditionierung des Myokards).[31]–[34] Auch wird es für kommende Nachuntersuchungen dieser Patientengruppe interessant, die zyanosebedingte Myokardschädigung noch genauer zu untersuchen und die einhergehende Fibrosierung zu quantifizieren, z.B. durch Hinzunahme von T1-Mapping-Sequenzen in das MRT-Untersuchungsprotokoll.

*Die Seiten 28-39 wurden aus Copyright-Gründen entfernt.*

*Der Originalartikel ist zu finden unter*

<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.05.031>

## 2.1.2 Der innere Antagonismus

### • die Bausteine der Myokardarchitektur und ihr Zusammenspiel in der myokardialen Kontraktion •

**Schmitt, B.**, Fedarava, K., Falkenberg, J., Rothaus, K., Bodhey, N. K., Reischauer, C., ... Kuehne, T. (2009). Three-dimensional alignment of the aggregated myocytes in the normal and hypertrophic murine heart. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 107(3), 921–927. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00275.2009>

**Schmitt, B.**, Li, T., Kutty, S., Khasheei, A., Schmitt, K. R. L., Anderson, R. H., ... Peters, B. (2015). Effects of Incremental Beta Blocker Dosing on Myocardial Mechanics of the Human Left Ventricle: MRI 3D-tagging insight into pharmacodynamics. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, (9), ajpheart.00746.2014. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00746.2014>

Eine Myokardschädigung mit zyanosebedingter Fibrosierung oder durch chronisch erhöhten Blutdruck (Nachlast) geht einher mit einem Umbau der Myokardarchitektur.

In zwei Arbeiten wurden einerseits die Veränderungen der Myokardarchitektur durch chronische Nachlasterhöhung und andererseits ihre pharmakologische Beeinflussbarkeit untersucht.

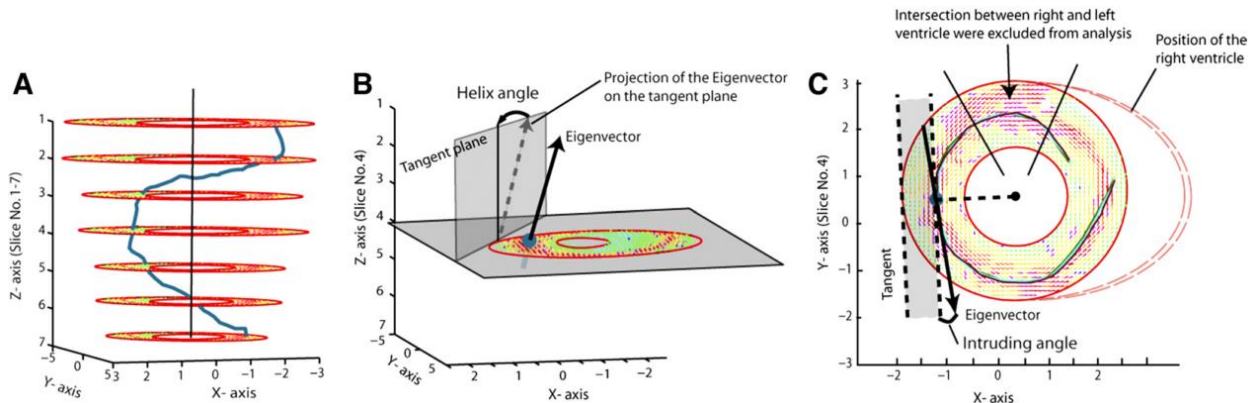
Das Myokard besteht aus Kardiomyozyten und der extrazellulären Matrix, einem kollagenen Stützgewebe, das von den Kardiomyozyten produziert wird und in das sie eingebettet sind.[35] Dabei ist die Ausrichtung der Herzmuskelzellen nicht zufällig.

Hypothese: Es lassen sich zwei Zellgruppen anhand der Hauptorientierung ihrer Längsachse unterscheiden. Die große Masse der Herzmuskelzellen ist einem funktionellen Synzytium zuzuordnen, dessen Längsachse spiralförmig (helikal) zwischen Herzbasis und Herzspitze verläuft. Ihre Kontraktion bewirkt die typische Wringbewegung des linken Ventrikels mit Verkürzung und Verkleinerung des Cavums sowie Wandverdickung. Sie sind für den den Auswurf des Blutvolumens verantwortlich. Die zweite, zahlenmäßig kleinere Gruppe orientiert sich aus der Mitte des Myokards Richtung Endokard oder Epikard. Sie verläuft quer zur ersten Gruppe. Ihre Kontraktion bewirkt eine Wandverdünnung. Damit wirkt die zweite Gruppe antagonistisch zur ersten. Dies wird als **innerer Antagonismus** bezeichnet.

Um die Anordnung der Herzmuskelzellgruppen zu untersuchen, wurde in der ersten Arbeit [36] die kernspintomographische Methode des Diffusion Tensor Imaging (DTI-MRT) verwendet. Diffusionsgewichtete Sequenzen bilden die Diffusion von Wassermolekülen im Gewebe dreidimensional ab. Am explantierten, nicht schlagenden Maus-Herzen findet eine langsame Wasserdiffusion entlang der Zellscheiden statt. Somit kann die Ausrichtung der Zelle bzw. auch größerer Zellaggregate dargestellt werden. Untersucht wurde die Ausrichtung in physiologisch normal belasteten Herzen im Vergleich zu Herzen mit medikamentös induzierter Hypertrophie (Nachlasterhöhung durch Dauerverabreichung von Angiotensin II mittels Mikropumpe).

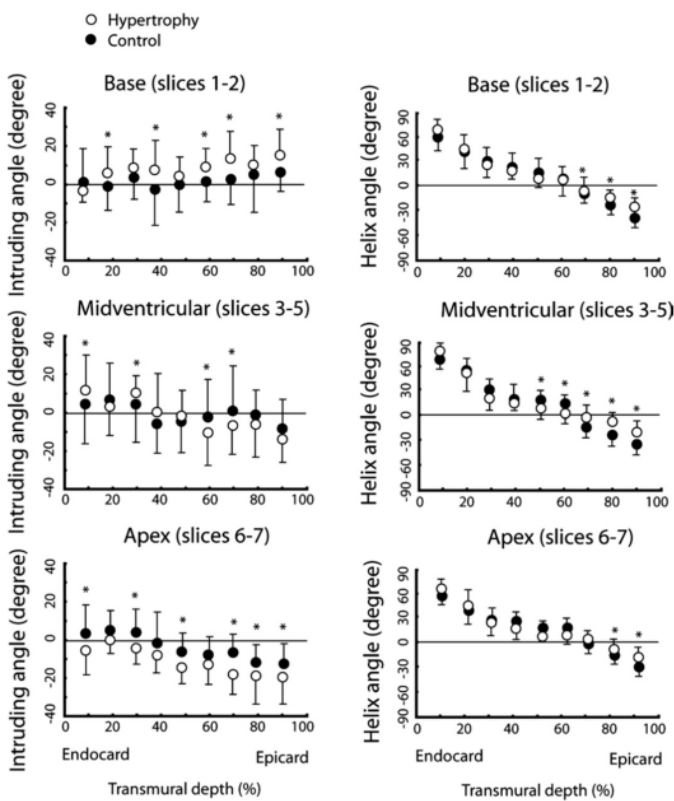
Nachfolgend ist skizziert, wie die Ausrichtung der Myozytenaggregate als „Eigenvektor“ unter Angabe zweier Winkel (Helixwinkel  $\beta$  und Eindringwinkel  $\alpha$ ) beschrieben werden kann. Unter dem Helixwinkel hebt sich der Eigenvektor in Z-Richtung aus der X-Y-Ebene. Unter dem Eindringwinkel weicht der

Eigenvektor in X-Y-Richtung von der Tangentialebene nach epi- oder endokardial ab. Die Tangentialebene steht parallel zur Z-Achse tangential am Epicard anliegend.



**Abbildung 10: Darstellung der Verlaufsrichtung des Eigenvektors durch die Schichtebenen des Myokards (A) mit Illustration des Helixwinkels (B) und des Eindringwinkels (C)**  
(Abdruck mit freundlicher Genehmigung von APS)

Die Linie in Abbildung 10(A) veranschaulicht die physiologische Änderungen des Helixwinkels im Verlauf der Myokardschichten. Die Farbfelder in Abbildung 10(C) bedeuten, dass im grün bis gelb kodierten endo- und epikardnahen Bereich die Helixwinkel größer/steiler sind als im rot kodierten mesomyokardialen Bereich.



**Abbildung 11: Verteilungsmuster von Eindring- und Helixwinkel in der linkslateralen freien Ventrikelwand**  
(Abdruck mit freundlicher Genehmigung von APS)

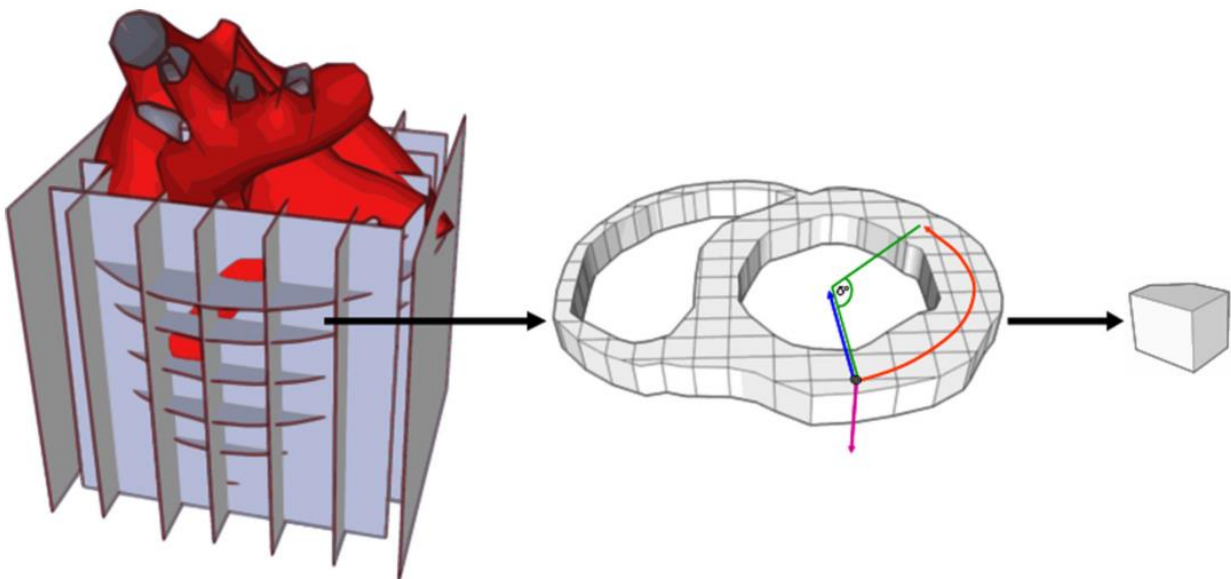
Zusammengefaßt ergibt sich ein klares Verteilungsmuster für den Helixwinkel (Abbildung 11) mit aufsteigender/positiver Ausrichtung in den endokardnahen Bereichen und absteigender/negativer Orientierung im epikardialen Bereich. In hypertrophierten Herzen ist der Helixwinkel sowohl in aufsteigender als auch absteigender Richtung flacher. Dagegen zeigt sich in den hypertrophierten Herzen eine signifikante Nettozunahme des Eindringwinkels in epikardialen Abschnitten. Das bedeutet, durch die Hypertrophie wird der Eigenvektor flacher und neigt sich mehr aus der Tangentialebene in epi-endokardialer Richtung.

Der Eingangshypothesen folgend ändert sich in hypertrophierten Herzen die Ausrichtung der Myozytenaggregate in einer den Auswurf behindernden antagonistischen Richtung: Durch den

zunehmend epi-endokardialen Verlauf wird der helikalen Kontraktion entgegengewirkt. Während der myokardiale Energiebedarf gleich bleibt oder durch die antagonistisch bedingte verlängerte Kontraktionszeit steigt, sinkt die ventrikuläre Ejektionsfraktion. Die innere Herzleistung steigt, während die äußere Herzleistung – gemessen am cardiac output – sinkt. Der Effizienzgrad der Kontraktion nimmt ab.

In der zweiten Arbeit zum inneren Antagonismus [37] wird untersucht, welchen Wirkmechanismus die in der Herzinsuffizienztherapie (z.B. bei hypertropher Kardiomyopathie) verwendeten  $\beta$ -Adrenorezeptorblockern an den Myozytenaggregaten haben.

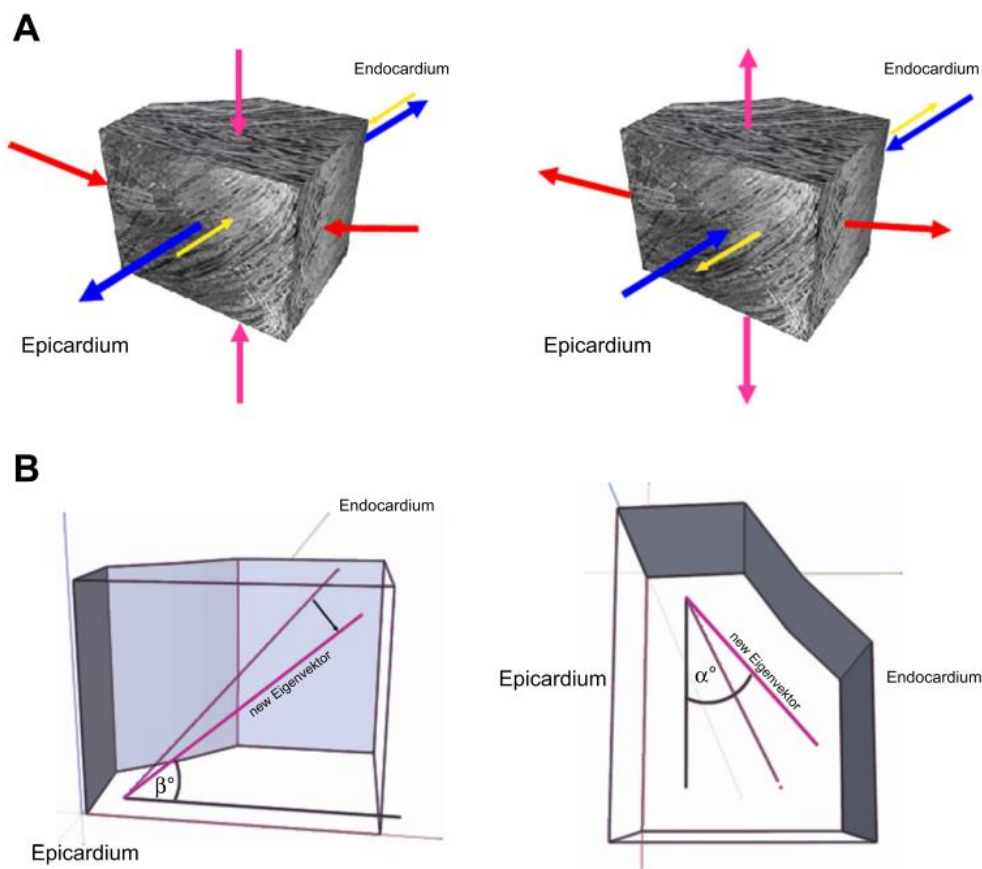
Unter ansteigender Dosierung des kurzwirksamen  $\beta_1$ -selektiven Esmolols wird das Kontraktionsverhalten des Myokards mittels MRT-3D-Tagging an gesunden Probanden untersucht: nach einer Ausgangsmessung wird Esmolol dem im MRT liegenden Probanden per infusionem in sechs Stufen verabreicht (5, 10, 25, 50, 100 und 150  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). Bei jeder Stufe werden MRT-Sequenzen zur Messung von Ventrikelvolumina, aortalem Fluß und der Myokardverformung gefahren. Für letztere wird in drei Atemhaltezyklen ein dreidimensionales Gitter aus Demagnetisierungslinien durch das gesamte Myokard gelegt und durch einen Herzzyklus verfolgt (Abbildung 12). Die systolisch-diastolische Verformung der Demagnetisierungslinien wird analysiert. Übertragen auf eine Myokardscheibe oder einen Myokardwürfel ergeben sich Werte für den zirkumferentiellen (rote Linie in Abbildung 12), radialen (blaue Linie) und longitudinalen Strain (magenta Linie).



**Abbildung 12: Gitter aus Demagnetisierungslinien am Herzen mit exemplarischer Darstellung einer Myokardscheibe und den Strain-Richtungen** (Abdruck mit freundlicher Genehmigung von APS)

Am beispielhaften Würfel läßt sich die Ausrichtung der Myozytenaggregate und ihr Einfluß auf die Kontraktilität des Myokards verdeutlichen (Abbildung 13): In A ist links die Systole, rechts die Diastole dargestellt. Zirkumferentiell (rot) und longitudinal (magenta) kommt es zu einer Kontraktion des Myokards durch die überwiegenden helikal ausgerichteten Myozyten. Radial (blau) kommt es zur epi-endokardialen Wandverdickung. Dieser wirkt die Kontraktion der zahlenmäßig unterlegenen epi-endokardial verlaufenden Myozyten entgegen (gelb, innerer Antagonismus). In der Diastole (A,

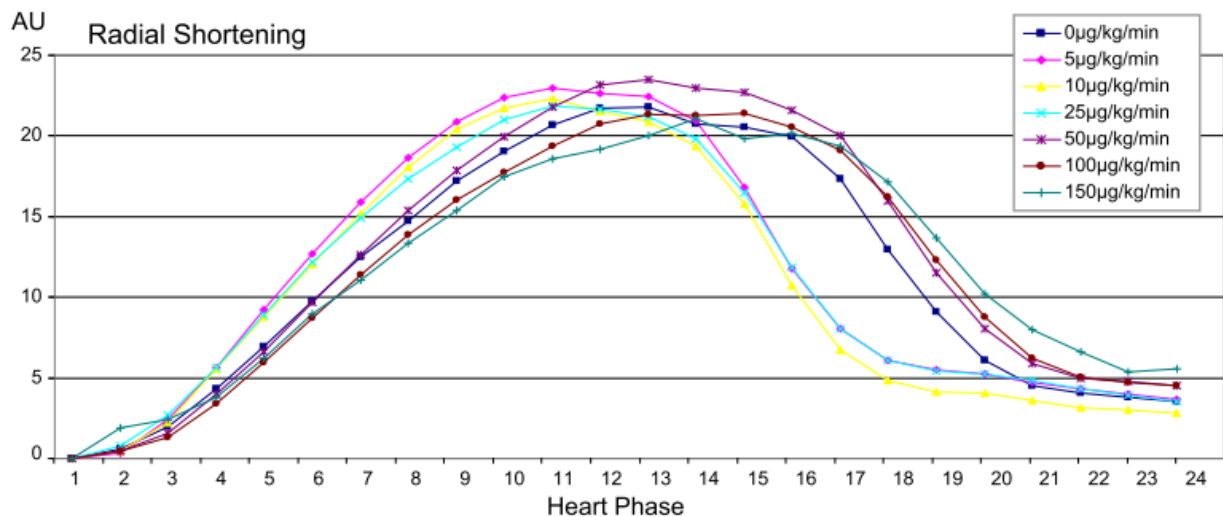
rechts) drehen sich die Abläufe um. Das Aktionspotential der einwärtsverlaufenden, epi-endokardialen Myozyten überdauert das der helikalen Myozyten um einige Zeit, denn während die helikalen Myozyten eine isotonische Muskelkontraktion vollführen können, werden die einwärtsverlaufenden durch die radiale Wandverdickung zunächst an einer isotonischen Kontraktion gehindert und können sich nur isometrisch kontrahieren. Erst wenn die Kontraktionskraft der helikalen Myozyten nachläßt, kann die isotonische Kontraktion der einwärtsverlaufenden Myozyten vollzogen werden. Das bedeutet, die einwärtsverlaufenden Myozyten durchlaufen eine gemischte (auxotone) Kontraktion, die länger dauert als die der helikalen Myozyten. Im verlängerten Aktionspotential verbrauchen die epi-endokardialen Myozyten mehr Kalzium als die helikalen Myozyten. Deshalb sind sie sensibler für eine  $\beta$ -Blocker-vermittelte Kalziumionenkanalblockade.



**Abbildung 13: Myokardwürfel, entstanden durch Tagging-Linien, mit exemplarischem Verlauf der Myozytenaggregate** (Abdruck mit freundlicher Genehmigung von APS)

Die Lageänderung des Eigenvektors bei myokardialer Hypertrophie mit Abflachen des helikalen  $\beta$ -Winkels und Zunahme des einwärts verlaufenden  $\alpha$ -Winkels (Abbildung 13B) läßt auf eine Zunahme einwärts verlaufender Myozyten schließen. Durch  $\beta$ -Adrenozeptorenblocker wird der Kalziumeinstrom gehemmt. Die wie oben beschriebenen sensitiveren epi-endokardialen Myozyten werden davon in ihrem Kontraktionsverhalten mehr betroffen und somit selektiv mehr gehemmt als die helikalen. Damit wird die helikale Kontraktion, respektive die ventrikuläre Verkürzung mit konsekutiver Ejektion, befördert. Deshalb helfen  $\beta$ -Blocker in der Herzinsuffizienztherapie bei kardialer Hypertrophie.

Dass die Wirkung der  $\beta$ -Blocker dosisabhängig selektiv ist, zeigt die Auswertung der Messergebnisse (Abbildung 14). Die Ausgangskurve ohne Esmolol ist dunkelblau dargestellt. Bei niedriger Dosierung von 5-25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  zeigen die Kurven eine Verschiebung nach links: Das Kurvenmaximum wird früher erreicht, es liegt leicht über dem der Ausgangskurve und der Anstieg sowie Abfall der Kurve ist steiler. Ab 50 und besonders bei 100 und 150  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  kehrt sich das Kurvenverhalten um. Der Anstieg ist flacher, das Maximum etwas niedriger und zu späteren Zeitpunkten verschoben (Rechtsverschiebung der Kurve).



**Abbildung 14: Darstellung der radialen Verkürzungskurven (radialer Strain) unter ansteigender Esmololdosierung**  
(Abdruck mit freundlicher Genehmigung von APS)

Wir erklären dieses Kurvenverhalten mit der initialen selektiven Blockade der antagonistisch wirkenden einwärts verlaufenden Myozyten und der damit verbesserten Kontraktion der helikalen Myozyten. Bei Dosierungen ab spätestens 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  scheinen beide Myozytengruppen global gehemmt zu werden. Damit nimmt die Kontraktionskraft ab.

*Die Seiten 45-59 wurden aus Copyright-Gründen entfernt.*

*Die beiden Originalartikel sind zu finden unter*

<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00275.2009>

<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00746.2014>



### 2.1.3 Druck-Volumen-Beziehungen

- Frank-Starling für jede Ventrikelmorphologie – eine Alternative zur Conductance-Catheter-Messung •

**Schmitt, B.**, Steendijk, P., Lunze, K., Ovroutski, S., Falkenberg, J., Rahmanzadeh, P., ... Kuehne, T. (2009). Integrated Assessment of Diastolic and Systolic Ventricular Function Using Diagnostic Cardiac Magnetic Resonance Catheterization. Validation in Pigs and Application in a Clinical Pilot Study. **JACC: Cardiovascular Imaging**, 2(11), 1271–1281. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.09.007>

**Schmitt, B.**, Steendijk, P., Lunze, K., Ovroutski, S., Falkenberg, J., Rahmanzadeh, P., ... Kuehne, T. (2010). Reply: Combining Volumetry With External Pressure Transducer. **JACC: Cardiovascular Imaging**, 3(3), 328–329. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.01.002>

**Schmitt, B.**, Steendijk, P., Ovroutski, S., Lunze, K., Rahmanzadeh, P., Maarouf, N., ... Kuehne, T. (2010). Pulmonary Vascular Resistance, Collateral Flow, and Ventricular Function in Patients With a Fontan Circulation at Rest and During Dobutamine Stress. **Circulation: Cardiovascular Imaging**, 3(5), 623–631. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.931592>

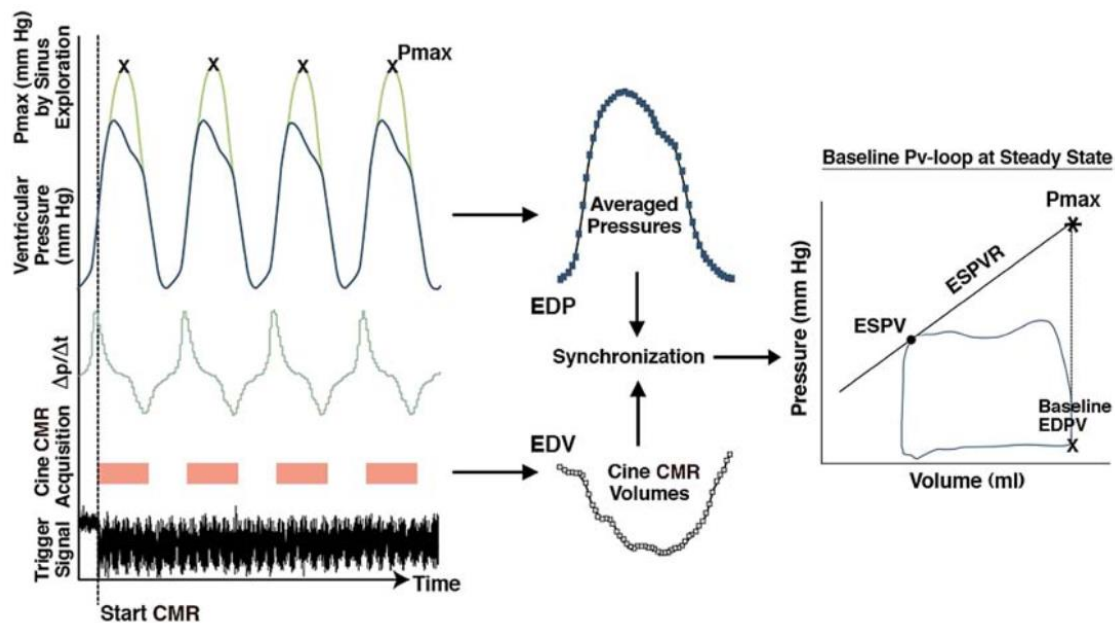
Die Arbeiten über den inneren Antagonismus haben direkte Auswirkung auf das Verständnis der Druck-Volumen-Beziehung am Herzen. Durch Aktivierung der kontraktile Elemente in den überwiegend helikalen Myozyten verkürzt sich das Myokard zirkulär, die Herzhöhlen werden verkleinert und damit Druck auf das darin befindliche Blutvolumen ausgeübt. Übersteigt dieser Druck denjenigen in Aorta ascendens bzw. Pulmonalarterie, so kommt es zur Öffnung der Segelklappen.

Ziel der ersten Arbeit [38] war es, basierend auf einer Kombination von MRT-Bildgebung und Herzkatheter-Druckmessung eine Methode zur Messung der myokardialen Kontraktilität sowie der ventrikulären Pumpfunktion und Dehnbarkeit am Tiermodell zu etablieren und am Menschen anzuwenden. Speziell die Messung der Dehnbarkeit in Form der Ruhedehnungskurve des Ventrikels sollte als ein in der klinischen Routine verwendbarer Ansatz etabliert werden.

Da bei praktisch jeder kardialen MRT-Untersuchung bei angeborenen Herzfehlern eine Ventrikelvolumetrie vorgenommen wird, bedarf es bei der folgend beschriebenen Methode lediglich eines Druckmesskatheters (z.B. 4F Pigtail) im betreffenden Ventrikel, um ein Druck-Volumen-Diagramm der Herzkammer zu zeichnen. Dadurch erhält man (unabhängig von ventrikelgeometrischen Annahmen wie sie für die Conductance-Catheter-Messung zugrunde gelegt werden müssen) eine Aussage über die Funktionsfähigkeit des Myokards.

An acht juvenilen Hausschweinen ( $31 \pm 5$  kg) wurden mittels Conductance-Katheter-Messungen Druck-Volumen-Kurven des rechten und linken Ventrikels aufgenommen (Goldstandard). Die Messungen wurden unter normalen Flußbedingungen und unter kurzfristiger Ballonokklusion der unteren Hohlvene (Vorlastsenkung) jeweils unter Ruhe- und Stressbedingungen (Dobutamin  $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , Inotropiesteigerung) durchgeführt. Im Anschluß wurden die Conductance-Katheter gegen je einen Pigtail-Katheter im rechten und linken Ventrikel ausgetauscht. Der Ballonkatheter verblieb in der unteren Hohlvene. Das Tier wurde in die MRT-Einheit überführt. Wie in Abbildung 15 gezeigt, wurden die invasive gemessenen Druckwerte des linken Ventrikels (ventricular pressure) und die MRT-Volumendaten (cine CMR acquisition) für jede Herzphase synchronisiert und in einem Druck-Volumen-Diagramm aufgetragen. Daraus ergab sich das Arbeitsdiagramm (Druck-Volumen-Kurve)

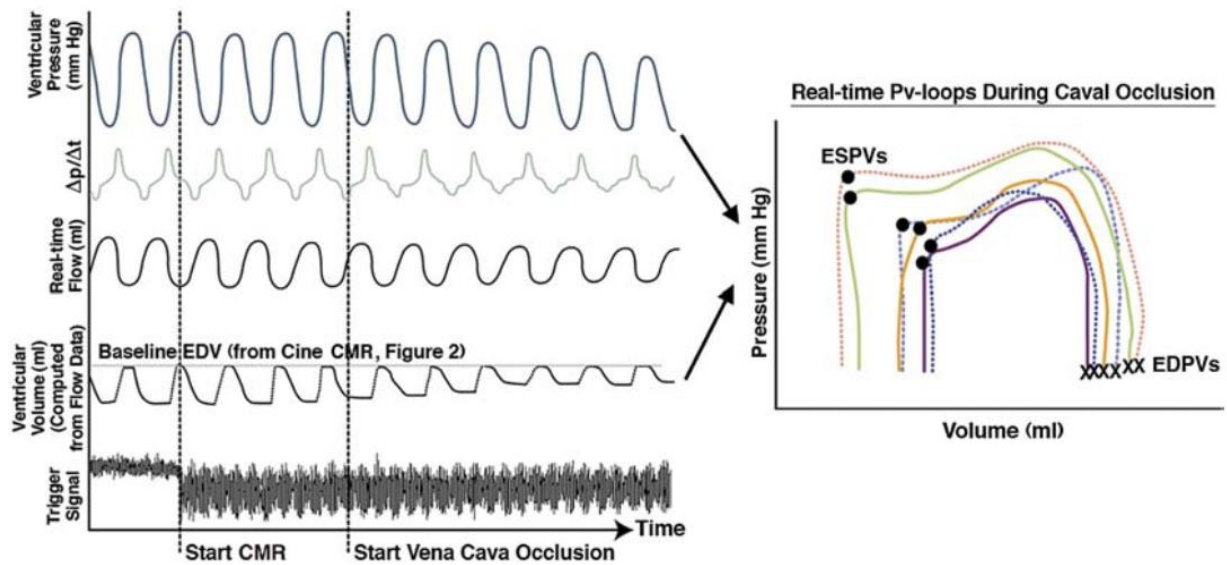
unter Ruhebedingungen. Die Kontraktionsform des Herzmuskels entspricht einer Unterstützungskontraktion mit zunächst isovolumetrischer und nach Öffnung der Segelklappen isotonischer Komponente. Das end-systolische Druckmaximum bei entsprechendem Volumenminimum des Ventrikels (ESPV) liegt auf der Unterstützungskurve (end-systolische Druck-Volumen-Relation, ESPVR). Das isovolumetrische Maximum ( $P_{max}$ ), das der mit dem end-diastolischen Volumen (EDV) gefüllte Ventrikel theoretisch gegen eine geschlossene Auslaßklappe aufbauen kann, wird durch Überlagerung der Ventrikeldruckkurve mit einer Sinusfunktion ermittelt.  $P_{max}$  stellt den Hochpunkt auf der Unterstützungskurve dar. Die Unterstützungskurve (ESPVR) ist die (fast) lineare Verbindung von ESPV und  $P_{max}$ .



**Abbildung 15: Konstruktion eines Arbeitsdiagrammes aus MRT-Volumen und invasiven Druck-Daten**  
(Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier unter einer User License)

Nach Etablierung der Unterstützungskurve wurden im Echtzeit-MRT phasenkodierte Flußmessungen in der Aorta ascendens und dem Pulmonalarterienhauptstamm vorgenommen. Die Summe des Vorwärtsflusses wurde mit dem links- bzw. rechtsventrikulären Schlagvolumen gleichgesetzt. Gleichzeitig wurden die intraventrikulären Druckwerte registriert ( Abbildung 16). Dies geschah unter Ruhebedingungen sowie unter Vorlastsenkung durch Ballonokklusion der unteren Hohlvene. Die Echtzeit-Flußwerte eines Gefäßes wurden vom end-diastolischen Volumen des Arbeitsdiagrammes (aus Abbildung 15) subtrahiert und dadurch die (fiktiven) Echtzeit-Ventrikelvolumina berechnet. Echtzeit-Ventrikelvolumina und –Druckwerte wurden synchronisiert aufgetragen. Dadurch entstanden Echtzeit-Druck-Volumen-Kurven.





**Abbildung 16: Synchronisierung von Druck und Echtzeit-Flußwerten**

(Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier unter einer User License)

Die Echtzeit-Druck-Volumen-Kurven und das Arbeitsdiagramm wurden in einem Diagramm kombiniert (Abbildung 17). Bei gemessenem Druck, aber unbekanntem (fiktiven, da durch Vorlastsenkung veränderten) Ausgangsvolumen wurden die Echtzeit-Kurven horizontal (ohne Druckänderung) nach links verschoben, bis die end-systolischen Druck-Volumen-Punkte (ESPVs) auf der Unterstützungskurve (ESPVR) zu liegen kamen. Daraus ergaben sich die realistischen korrespondierenden end-diastolischen Druck-Volumen-Werte (EDPVs). Die EDPVRs wurden verbunden und eine Kurvenfunktion errechnet – die Ruhedehnungskurve, q.e.d.

Durch diese einfache Kombination von MRT-Ventrikulometrie, MRT-Echtzeitflussmessungen und ventrikulärer Druckmessung kann ein Arbeitsdiagramm, die Unterstützungskurve und die Ruhedehnungskurve jedes rechten und linken Ventrikels unabhängig seiner Morphologie bestimmt werden. Dies ist mit der Conductance-Catheter-Methode nicht möglich.

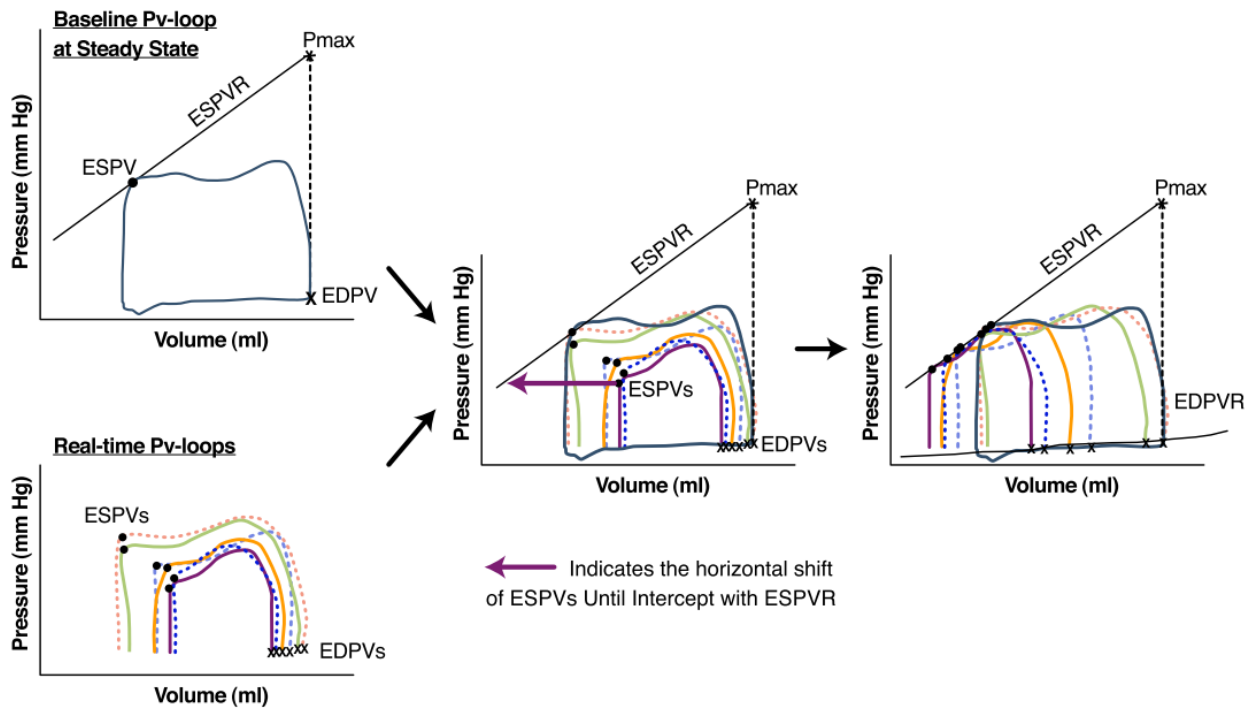


Abbildung 17: Kombination von Arbeitsdiagramm und Echtzeit-Kurven zur Konstruktion der end-diastolischen Druck-Volumen-Relation (=Ruhedehnungskurve, EDPVR) (Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier unter einer User License)

Dass die oben beschriebene Methode zur ventrikulären Funktionstestung auch bei univentrikulären Herzen angewendet werden kann, zeigt eine Folgestudie, die in Circulation Cardiovascular Imaging veröffentlicht wurde.[39]

In 10 Patienten mit Fontan-Zirkulation (totale cavo-pulmonale Konnektion, TCPC) wurde eine ähnliche Kombination von MRT-Bildgebung und Katheterisierungstechnik wie vorangehend beschrieben verwendet. Druckwerte wurden invasiv im Univentrikel und im Pulmonalarterienstromgebiet registriert, mit MRT-Flußwerten in der Aorta sowie rechter und linker Pulmonalarterie synchronisiert und auf das univentrikuläre Volumen aus der MRT-Volumetrie bezogen.

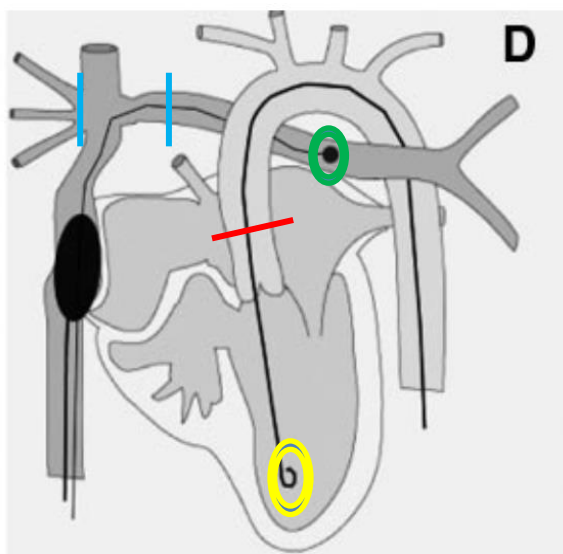


Abbildung 18: Katheterisierung von Fontan-patienten zur Druckmessung im kardialen MRT unter Vorlastreduktion

Daraus wurden der pulmonale Gefäßwiderstand, der aorto-pulmonale Kollateralfuß, die myokardiale Kontraktilität (ESPVR) und die ventrikuläre Compliance (Ruhedehnung, EDPVR) berechnet.

Zur Vorlastreduktion befand sich ein Ballonkatheter in der unteren Hohlvene.

Fünf der Patienten besaßen einen linken System-ventrikel.

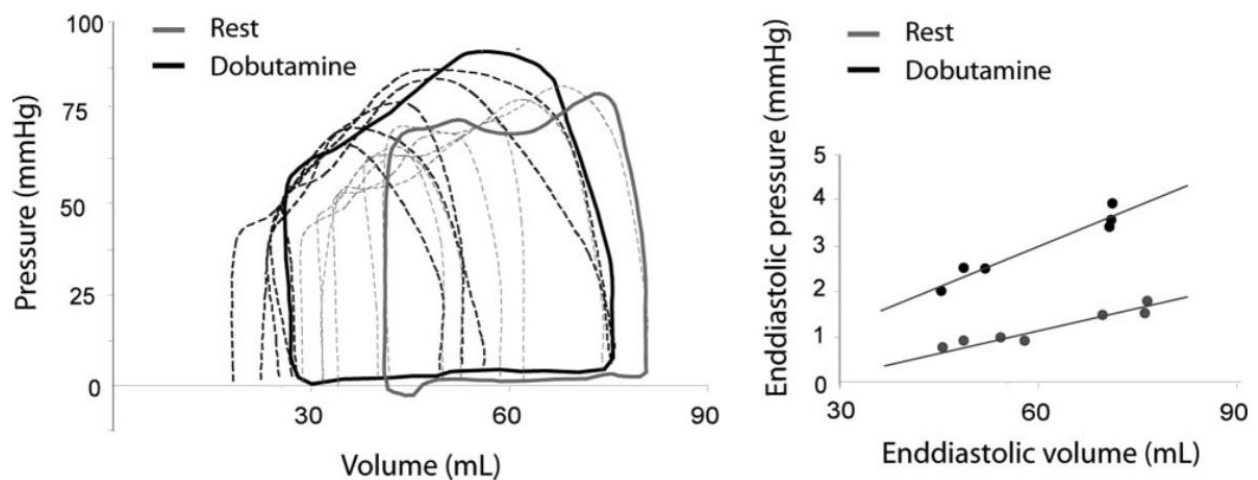
Der **transpulmonale Gradient** errechnete sich aus der Differenz des pulmonalarteriellen Druckes und des end-diastolischen

ventrikulären Druckes (EDP, gelb), der dem Vorhofdruck bzw. dem Wedgedruck (grün) entspricht. Aus der MRT-Quantifizierung des pulmonalen Blutflusses (gemessen an den blauen Markierungen,  $Q_p$  bzw. Herzzeitvolumen) und den Druckwerten in der Pulmonalarterie (grün, Pulmonalarteriendruck PAP bzw. Wedgedruck) wurde der **pulmonale Gefäßwiderstand** errechnet:

$$PVR = (PAP\text{-Wedgedruck})/HZV \cdot 80 \text{ (Referenzwerte: } 40\text{-}100 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\text{)}$$

Wie in der vorangegangenen Arbeit wurden alle Messungen unter Ruhebedingungen sowie unter Dobutamin-Stress-Bedingungen vorgenommen. Unter Stressbedingungen stiegen der pulmonalarterielle (+50%) und aortale Fluß (+70%); der Anteil des aorto-pulmonale Kollateralfuß dagegen nahm um 170% zu. Trotz erhöhtem pulmonalarteriellem Fluß stieg der mittlere Pulmonalarteriendruck nur geringfügig, dadurch sank der pulmonale Gefäßwiderstand.

Interessanterweise stiegen während der Dobutaminbelastung Herzfrequenz und HZV signifikant, das Schlagvolumen jedoch nur minimal. Das end-diastolische und end-systolische Volumen nahmen ab, ersteres jedoch deutlicher. Dies deutet auf eine abnehmende Dehnbarkeit (Compliancestörung) des Univentrikels hin. Das HZV kann dann nur über die Herzfrequenz gesteigert werden. Abbildung 19 zeigt beispielhaft die Linksverschiebung der Druck-Volumen-Kurven unter Dobutamin. In einem gesunden Ventrikel dagegen würden die end-diastolischen Druck-Volumen-Werte (EDPVs) nach rechts wandern. Ebenfalls würde sich bei einem gesunden Ventrikel die Ruhedehnungskurve (Abbildung 19, rechts) unter Dobutamin abflachen, statt anzusteigen (siehe auch [38]).



**Abbildung 19: Exemplarische Druck-Volumen-Kurven an einem Patienten (links) mit Veränderungen in der Ruhedehnungskurve (rechts)** (Abdruck mit freundlicher Genehmigung von AHA unter dem bestehenden Copyright Transfer Agreement)

Die Untersuchungen belegen, dass sich die mit dem Alter abnehmende kardio-pulmonale Leistungsfähigkeit von Patienten mit singulären Ventrikeln und totaler cavo-pulmonaler Verbindung auf die Zunahme des aorto-pulmonalen Kollateralfusses und eine Abnahme der ventrikulären Dehnbarkeit gründet. Die Abnahme der Dehnbarkeit ist vermutlich durch eine veränderte Relation Kardiomyozyten/extrazelluläre Matrix zu erklären, wie z.B. bei Fibrose. Hier kommt der in 2.1.2 beschriebene Mechanismus des inneren Antagonismus wieder zum Tragen.

*Die Seiten 65-85 wurden aus Copyright-Gründen entfernt.*

*Die drei Originalartikel sind zu finden unter*

*<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.09.007>*

*<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.01.002>*

*<https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.931592>*

*Die im Folgenden zitierten eigenen Arbeiten (S. 86-96) sind nicht mehr Teil der für diese Habilitationsschrift ausgewählten Originalarbeiten, sondern dienen zur vollständigen Darstellung des wissenschaftlichen Profils des Habilitanden und des Habilitationsthemas.*

#### **2.1.4 Das Reizleitungssystem**

##### **• der epikardiale Zugangsweg als Alternative •**

Durch Veränderungen der ventrikulären Architektur [35, 40] wird auch der Verlauf der myokardialen Reizleitung beeinflusst.[41] Alterung spielt dabei ebenso eine Rolle [42] wie pathophysiologische Veränderungen, z.B. durch arterielle Hypertonie mit konsekutivem Myokard-Umbau (Hypertrophie) oder bei angeborenen Herzfehlern mit strukturellen Myokardveränderungen. Bei letzteren kann es im Rahmen von Korrekturoperationen zur temporären Schrittmacherbedürftigkeit kommen (z.B. AV-Block nach chirurgischem VSD-Verschluß). Bereits intraoperativ werden prophylaktisch bipolare Schrittmacherelektroden epikardial aufgenäht. Erholt sich das Herz von der Schrittmacherabhängigkeit, so können die Elektrodenkabel unkompliziert transkutan entfernt werden. Aufgrund ihrer Bauweise sind die temporären Elektrodenkabel anfällig für eine frühe Dysfunktion (Kabelbruch, Dislokation). Dadurch kann es zum Ausfall der bipolaren Funktion kommen. Für diesen Fall ist der provisorische Betrieb als unipolare Elektrode eine Möglichkeit. Die unipolare Elektrode dient dabei als Anode, eine auf den Thorax aufgebrachte Klebeelektrode dient als Kathode.

Die Möglichkeit der beschriebenen unipolaren sequentiellen Schrittmachertherapie wurde bei 18 Patienten mit einem maximalen Gewicht von 20 kg evaluiert.[43]

Es zeigte sich, dass die atrialen Wahrnehmungsschwellen (sensing) der unipolar verwendeten Elektroden sogar besser waren als die der bipolaren Bedienart. Die ventrikulären Wahrnehmungsschwellen lagen in einem der bipolaren Betriebsart vergleichbaren Bereich. Für die Stimulation (pacing) lagen die Werte der unipolaren Verwendung nicht signifikant höher als die der bipolaren Verwendung.

Zusammenfassend ergibt sich aus dieser Untersuchung, dass bei Ausfall des bipolaren Funktionsmodus temporärer epikardialer Schrittmacherelektroden auf jeden Fall die Umstellung auf einen unipolaren Betrieb erwogen werden sollte. Dieser Betriebsart sollte der Vorzug vor anderen Schrittmachermodalitäten (wie z.B. temporär transvenös, transösophageal oder transkutan) besonders in der untersuchten Patientengruppe der Säuglinge und Kleinkinder gegeben werden, da diese Schrittmachermodalitäten mit erhöhten Belastungen verbunden sind.

Sollte eine temporäre Schrittmacherunterstützung nicht ausreichend sein und sich die dauerhafte Schrittmacherbedürftigkeit zeigen, so wird eine permanente Schrittmacherimplantation nötig. Der Standard ist die transvenöse Implantation von Schraubelektroden im rechten Vorhof und Ventrikel zur sequentiellen Stimulation mittels Zweikammer-Schrittmachersystem im DDD-Modus (duales pacing: Vorhof und Ventrikel, duales sensing, duale Betriebsart: getriggert oder durch Eigenaktivität des Herzens inhibiert). In der genannten Patientengruppe bis ca. 20 kg ist die transvenöse Implantation wegen der kleinen kardiovaskulären Dimensionen und/oder der anatomischen Besonderheiten des zugrundeliegenden strukturellen Herzfehlers technisch anspruchsvoll oder gelingt nicht. Im zweiten

Falle steht alternativ die operative Implantation dauerhafter epikardialer Schrittmacherelektroden zur Verfügung. Dieser Eingriff ist mit der Eröffnung des Thorax verbunden und stellt damit eine erhebliche Belastung der Patienten kurz nach der Herzoperation dar.

Um die Belastung zu minimieren, wurde von unserer Arbeitsgruppe (Peters/Schmitt) eine Methode zur minimal-invasiven Implantation epikardialer Schrittmacherelektroden entwickelt [44]: Ein speziell entwickelter Katheter („Cobra“, Abbildung 20) wird nach transkutaner Punktion des Perikardspaltes per modifizierter Seldinger-Technik über eine steuerbare Schleuse zum rechten Atrium bzw. zum angenommenen Ort des Sinusknotens und zum linken Ventrikel bzw. angenommenen Ort der



Aufzweigung der Tawara-Schenkel vorgebracht. Der Cobra-Katheter hat die baubedingte Eigenschaft, sich in einer Ebene in einem Winkel zwischen 45 und 90° sowie in der zweiten Ebene perpendicular zur Herzoberfläche auszurichten. Dadurch kann die durch den Katheter vorgeschobene Schraubelektrode in einem geeigneten schrägen Winkel in das Epikard eingeschraubt werden.

**Abbildung 20: Cobra-Katheter**

In 7 Ferkeln mit einem durchschnittlichen Gewicht von 14 kg wurden 14 Schraubelektroden erfolgreich implantiert. Sieben Elektroden wurden im Bereich des rechten Vorhofohres eingeschraubt, die übrigen 7 Elektroden wurden im apikalen Drittel der linkslateralen freien Wand des linken Ventrikels aufgebracht. In allen Tieren war ein sequentielles Pacing mittels Zweikammerschrittmachersystem möglich. Im bipolaren Funktionsbetrieb lagen die Werte für die Wahrnehmungsschwelle (sensing) und für die Reizantwort (pacing threshold) im von der Anwendung am Menschen bekannten Bereich. Damit wurde gezeigt, dass die epikardiale Schrittmacherimplantation nach perikardialer Punktion auch für Kleinkinder ein prinzipiell mögliches Verfahren ist.

Der herausragendste Vorteil dieser Implantationsmethode für den Bereich der Kinderkardiologie liegt in der Erreichbarkeit jedes beliebigen Stimulationsortes ohne Limitation durch den zugrunde liegenden strukturellen Herzfehler. Ein zweiter wesentlicher Vorteil liegt in der Schonung der zuführenden noch im Wachstum begriffenen Gefäße (Vermeidung von Thrombosen). Damit steht für einen Großteil der Patienten mit angeborenen Herzfehlern eine Möglichkeit der Schrittmachertherapie mit Wahl des bestmöglichen physiologischen Stimulationsortes zur Verfügung. Weitere chronische Studien müssen den erbrachten Machbarkeitsnachweis validieren.

## 2.2 Die Herzklappen

### 2.2.1 Ein Herzklappenablagesystem

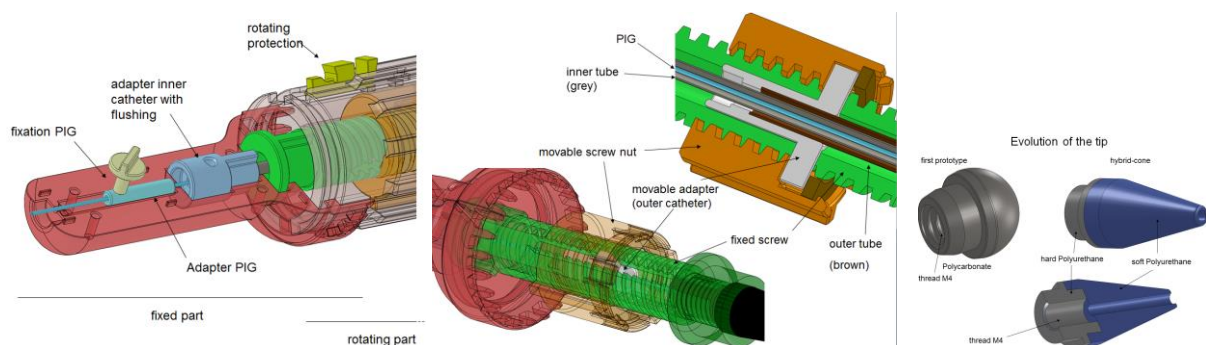
Der in Serie geschaltete Aufbau des kardiovaskulären Systems bewirkt, dass eine einwandfreie Funktion des Myokards längerfristig nur durch eine ebenso einwandfreie Funktion der anderen Komponenten – Herzklappen und herznahe Gefäße – gewährleistet werden kann. Beispielsweise wird die Erkrankung einer Herzklappe mittelfristig auch eine Belastung des vor- und/oder nachgeschalteten Myokards nach sich ziehen.

Die Therapie von Herzklappenerkrankungen umfasst die Rekonstruktion (Plastik) oder den Ersatz. Für den Herzklappenersatz stehen mechanische oder biologische Prothesen zur Verfügung. Unter anderem aufgrund der Vermeidung lebenslanger Antikoagulation (besonders bei Kindern und werdenden Müttern) nehmen biologische Klappen an Bedeutung zu. Hier werden chirurgisch und katheterinterventionell implantierbare Klappen unterschieden. Besonders im Bereich der Taschenklappen wird die Indikation für den interventionellen Klappenersatz immer weiter gefasst. Für die minimal-invasive Implantation wird das Kathetersystem zusammen mit der Herzklappe geliefert.

Die oben aufgeführten Arbeiten beschreiben die Anforderungen sowie die Entwicklung, Fertigung und Einsatz eines universell verwendbaren Herzklappenablagesystems. Dies wurde im Rahmen des im folgenden Abschnitt 2.2.2 beschriebenen Projektes benötigt, da ein Vergleich zeigte, dass mit keinem der kommerziell erhältlichen Ablagesysteme eine gezüchtete Herzklappe transjugulär in Pulmonalisposition implantiert werden konnte.

Nach Erfindung und Patentanmeldung (WO 2015/078969 A1) [45] wurde von unserer Arbeitsgruppe ein aus innerer Spirale und äußerem Katheter bestehendes Ablagesystem mittels CAD-Software geplant, entwickelt und hergestellt.[46]

Der in den folgenden Abbildungen demonstrierte Aufbau soll die wesentlichen technischen Aspekte unseres Ablagesystems verdeutlichen:



**Abbildung 21: CAD-Zeichnungen des Handgriffes mit Drehmechanismus und verschiedener Spitzen des Ablagesystems**

Das Ablagesystem wurde mittels Spritzguß der meisten Teile des Handgriffes sowie Extrusion des äußeren Katheters hergestellt und in unserer Arbeitsgruppe gefertigt.

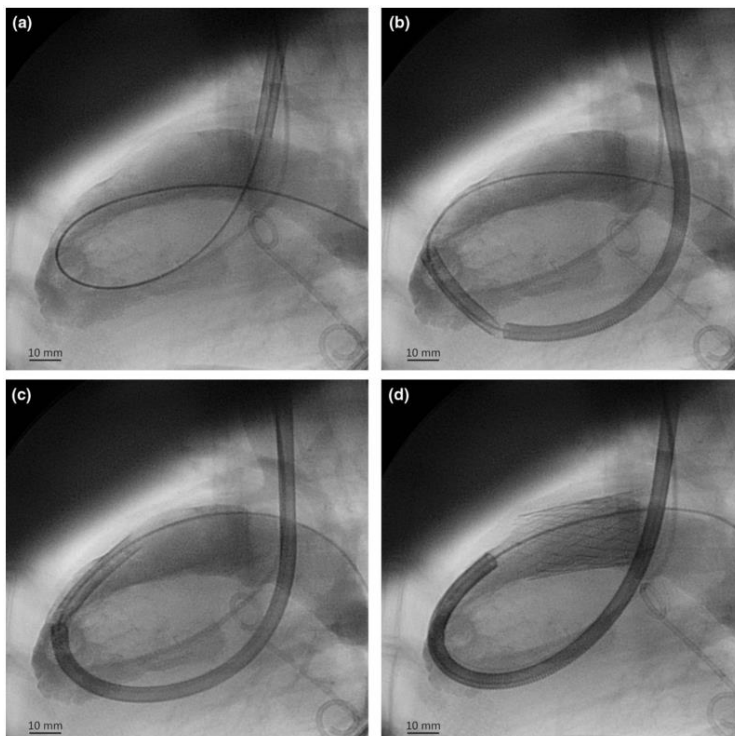




**Abbildung 22: Fertig gestelltes Ablagesystems wie es in den LifeValve-Versuchen verwendet wurde**

Ein Vergleich [47] zeigte, dass dieses Ablagesystem gegenüber den kommerziell erhältlichen Systemen den Vorteil besitzt, auch bei sehr kleinen Radien nicht zu knicken und trotz der dabei entstehenden hohen Reibung einen zuverlässigen Rückzug des Aussenkatheters (AK) gegenüber dem Innenkatheter (IK, Spirale) ohne Längung des Ablagesystems bei der Freisetzung der Klappe zu gewährleisten. Das Kopfstück des Aussenkatheters wurde so konstruiert (Kapsel oder Aufweitung während der Extrusion), das Klappen verschiedenen Durchmessers und Länge damit implantiert werden können.

In anschließenden Experimenten am Schafmodell wurden initial kardiale CT- und MRT-Aufnahmen des Herzens und der Zielregion (Pulmonalklappe) angefertigt. Sodann wurde die Implantation unter Fluoroskopie durchgeführt (Abbildung 23).



**Abbildung 23: Implantation einer vollständig gezüchteten Pulmonalklappe mittels eigens entwickeltem Ablagesystem**



## 2.2.2 Eine autologe gezüchtete Herzklappe (tissue engineering)

### • die körpereigene Alternative •

Alle derzeit erhältlichen Herzklappen weisen spezifische Mängel auf: mechanische Klappen benötigen eine lebenslange Antikoagulation und verursachen störende Geräusche, biologische Klappen sind entweder eingeschränkt verfügbar (Allografts) oder degenerieren aufgrund schleichender Immunvorgänge (Xenografts), die durch nicht vollständig entfernte Epitope hervorgerufen werden.

Das bereits in Abschnitt 2.2.1 erwähnte LifeValve-Projekt hatte zum Ziel, „Living autologous heart valves for minimally invasive implantation procedures“ mittels tissue engineering zu entwickeln und zu testen. In einem von der europäischen Kommission geförderten Konsortium (Grant Agreement No. 242008) wurden die Arbeitspakete der Entnahme autologer/homologer Zellen, der Entwicklung des Ablagesystems (wie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben) sowie die Testung der Herzklappe im Tiermodell unserer Arbeitsgruppe zugewiesen (Abbildung 24).

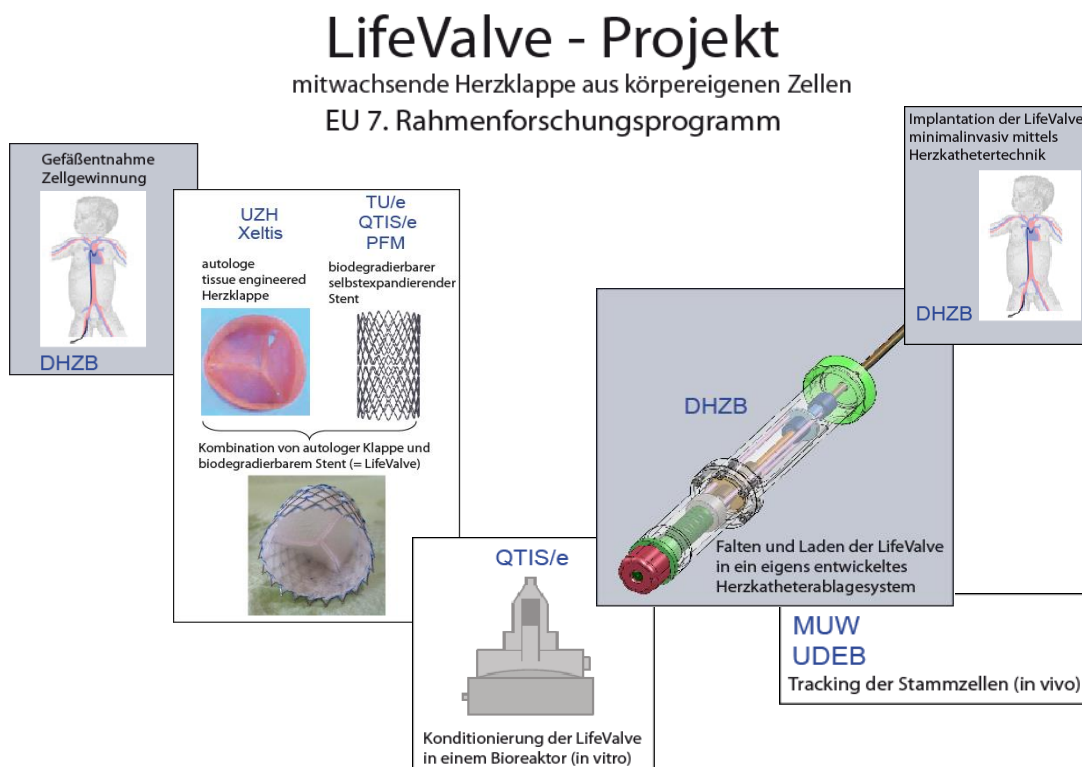


Abbildung 24: Schema mit Aufgabenzuordnung der Projektpartner

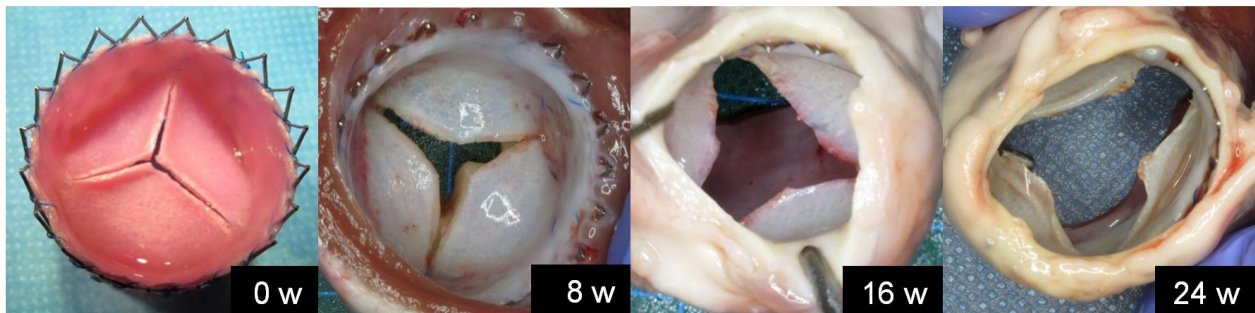
Nachdem der Beleg der Machbarkeit [48] der katheterinterventionellen Implantation vollständig gezüchteter Pulmonalklappen mit dem eigens dafür hergestellten Ablagesystem erbracht worden war, wurden in einer zweiten Studie 15 Tiere mit der neuen Pulmonalklappe versorgt und über bis zu 6 Monate nachuntersucht.[49] Der Ablauf der Tierversuche wird in Abbildung 25 beschrieben.



**Abbildung 25: Abfolge von präinterventioneller Bildgebung zur Versuchsplanung, Katheterintervention und Nachuntersuchungen im Tiermodell**

Leider wies diese 1. Generation von Klappen durchweg eine zeitlich progrediente Insuffizienz auf, die zum Zeitpunkt der Explantation bei 24 Wochen sowohl in der quantitativen zweidimensionalen MRT-Flussmessung als auch angiographisch in der finalen Herzkatheteruntersuchung als moderat bis hochgradig eingestuft werden mußte.[49]

Nach eingehender Analyse sind die Hauptgründe der Undichtigkeit zum Teil bereits morphologisch erkennbar (Abbildung 26):



**Abbildung 26: Pulmonalklappen der 1. Generation (dTEHV 1.0) vor Implantation sowie bei Explantation nach 8, 16 und 24 Wochen**

Die Morphologie der Segel ist zu wenig **bauchig** und die **Koaptationszone**, in der die Segel aneinander grenzen, ist zu kurz bzw. nicht vorhanden. Dadurch tritt ein vergleichsweise großer Teil des diastolischen Blutflusses als „Schlussvolumen“ bereits bei der Klappenschlußbewegung in den rechten Ventrikel über. Aufgrund der fehlenden Koaptation weisen die Klappen während der gesamten Diastole ausserdem einen Rückfluss auf, der sich zum „Leckagevolumen“ summiert. Durch diese architektonischen Mängel wird die Klappe ab Implantation nicht adäquat mit **diastolischem Druck** beaufschlagt. Hinzu kommt, dass der kappentragende Stent und konsekutiv auch die Klappe durch die **Ovalität** des rechtsventrikulären Ausflusstraktes verzogen werden. Da die Segel keine Koaptationsreserve besitzen, vergrößert sich das Koaptationsdefizit direkt proportional zur Ovalität. Die Insuffizienz wird größer, die Blähung der Segelklappe geringer. Diese Blähung ist jedoch essentiell als Gegenkraft zu den in den Segeln wirksam werdenden aktiven Kräften: Dort befinden sich  **$\alpha$ -SMA**-positive Fibroblasten, die Aktin bilden. Das Aktin entwickelt kontraktile Kräfte in den Segeln, die zu deren Verkürzung und Schrumpfung führen. In gesunden nativen Segeln halten sich diastolischer Druck und Aktin, Elastin und Kollagen die Waage. In der 1. Generation der tissue-engineerten Klappen war der diastolische Druck aufgrund des Klappendesigns und der Ovalität unterlegen und es kam zur Segelretraktion.[50] Die folgende Abbildung 27 setzt die wesentlichen Faktoren zueinander in Beziehung, die zu einer Klappeninsuffizienz gezüchteter Klappen beitragen können.

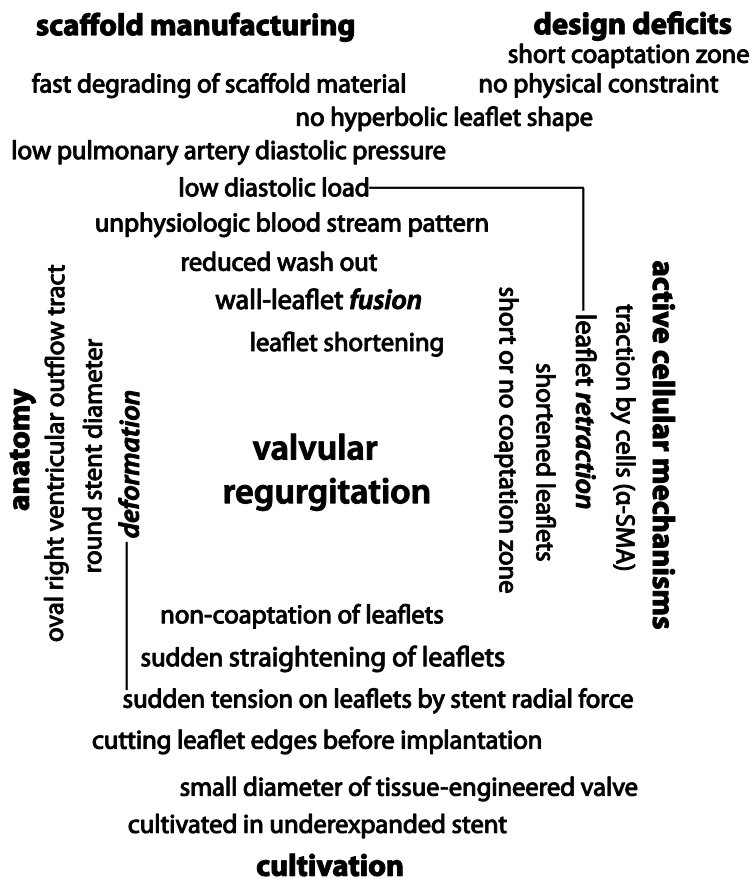


Abbildung 27: Fünf Einflussbereiche, die zur Entstehung einer Regurgitation gezüchteter Herzklappen beitragen können

Die Designdefizite wurden behoben und eine 2. Herzklappengeneration implantiert. Die Ergebnisse belegten unsere Überlegungen zur Entstehung der Klappeninsuffizienz der 1. Generation. Zehn Tiere der 2. Generation wurden über ein Jahr lang nachbeobachtet, wovon nur eine Heidschnucke eine höhergradige Regurgitationsfraktion aufwies. Alle anderen Klappen blieben in den MRT-Flussmessungen und der Katheterangiographie im Bereich der trivialen oder milden Insuffizienz.[51] Auch makroskopisch zeigte sich, dass keine oder deutlich weniger Segelverkürzung auftrat (Abbildung 28).

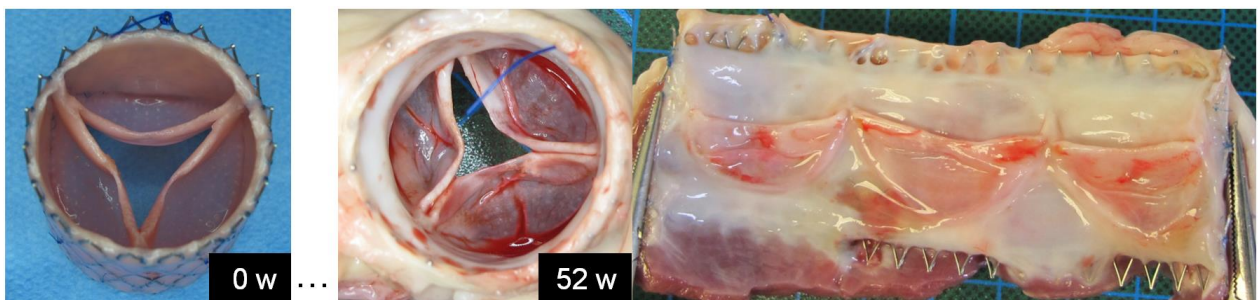
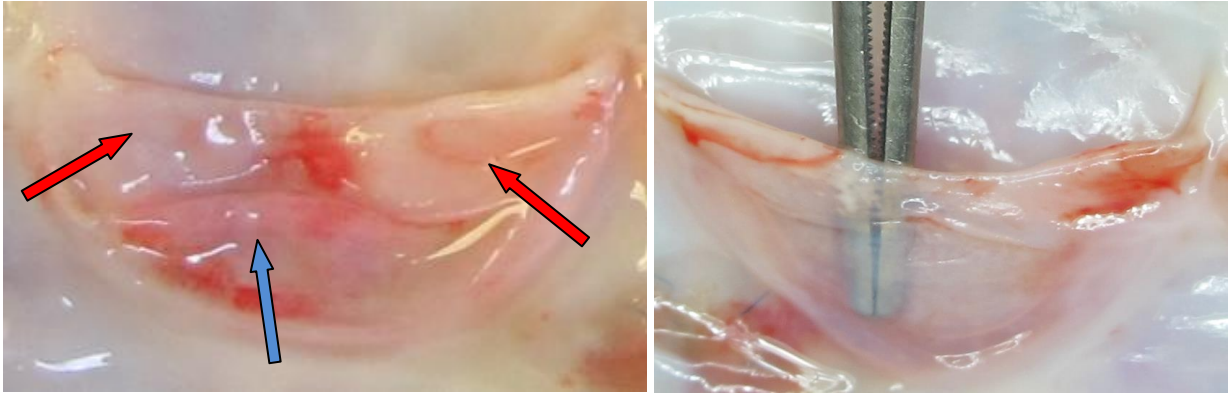


Abbildung 28: Gezüchtete Herzklappe der 2. Generation (dTEHV 2.0) vor und nach Explantation nach 52 Wochen

Die Segel hatten sich an die Lastbedingungen angepasst (remodeling) und zeigten eine den nativen Segeln vergleichbare Feinstruktur auf (Abbildung 29).



**Abbildung 29: Segel einer tissue-engineerten Pulmonalklappe (dTEHV 2.0) nach einem Jahr**

Die Segel hatten Lunulae (roter Pfeil) ausgebildet, wiesen eine hyperbole (bauchige) Form auf, die an der typischen Faltenbildung (blauer Pfeil) nach Explantation zu erkennen ist, und waren deutlich dünner, jedoch reißfest geworden (ca. 100 µm Dicke; rechtes Bild).

Die Ergebnisse zeigen, dass das Züchten von Herzklappen aus autologen oder homologen Zellen mit anschließender Dezellularisierung möglich ist, dass diese Klappen nach Herstellung haltbar sind und minimal-invasive per Herzkatheter implantiert werden können. Der Langzeitverlauf belegt, dass diese Klappen von körpereigenen Zellen re-besiedelt werden und sich aktiv den Lastbedingungen anpassen. Auch ohne Antikoagulation traten keine Thrombosierungen, Verkalkungen oder Degenerationszeichen auf.

## **2.3 Die herznahen Gefäße**

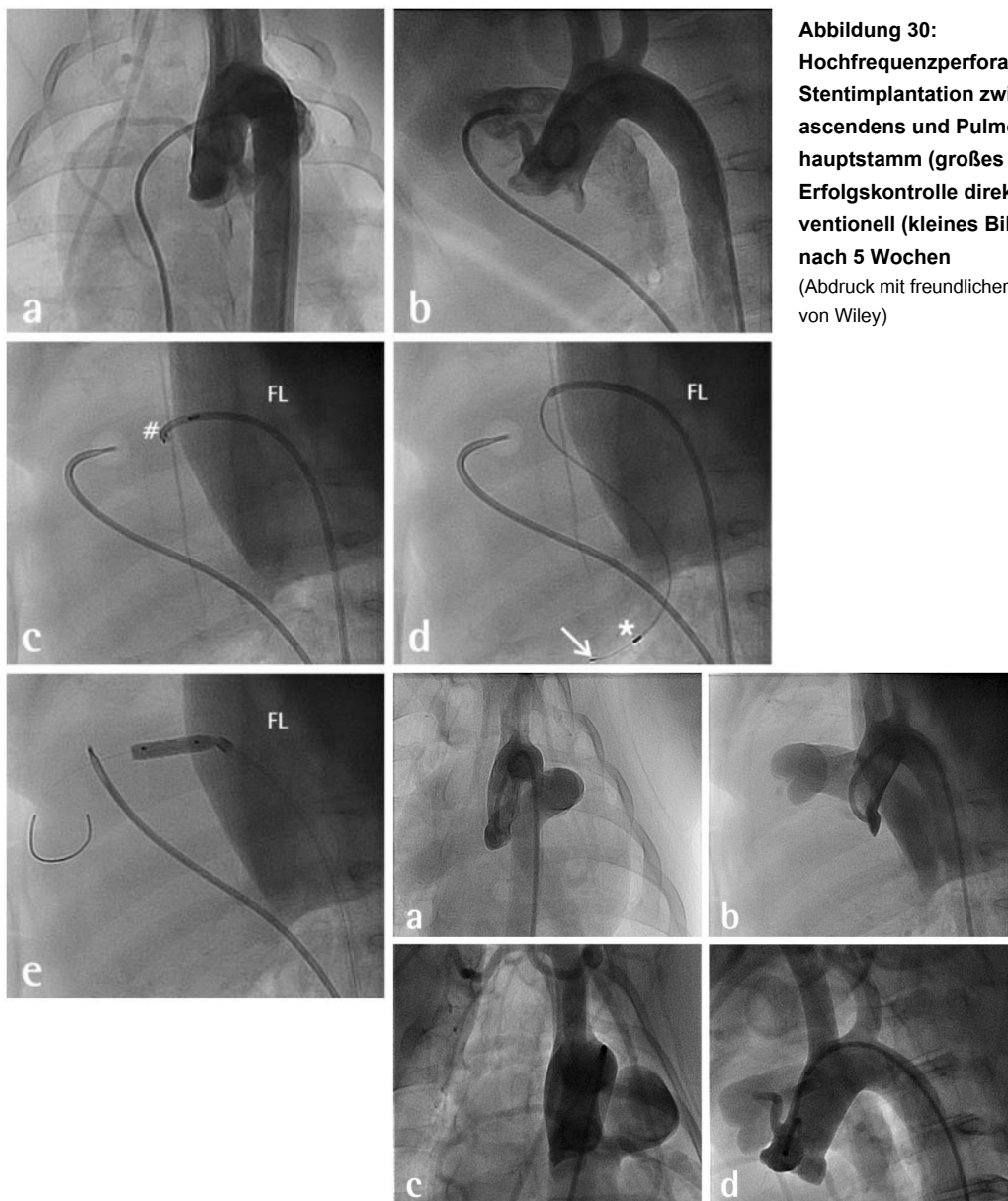
### **2.3.1 Der interventionelle aorto-pulmonale Shunt**

Neben Myokard und Herzklappen sind die Gefäße die dritte Komponente, aus denen das Herz-Kreislauf-System besteht. Aufgrund von Fehlanlage der Gefäße bei angeborenen Herzfehlern werden bisweilen Shuntverbindungen notwendig. Eine Shuntverbindung war die erste Operation, die bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern etabliert wurde.[52] Bei Patienten mit obstruktiven zyanotischen Herzfehlern, damals hauptsächlich Fallot'sche Tetralogie, wurde über eine Umleitung der meist rechten A. subclavia auf die rechte Pulmonalarterie der Lunge mehr Blut zugeführt und damit die Zyanose gemildert. Modifiziert wurde diese Vorgehensweise 1946 durch Potts, Smith und Gibson (Shuntverbindung zwischen descendierender Aorta und linker Pulmonalarterie), 1958 durch Glenn (obere Hohlvene an rechte Pulmonalarterie), sowie später durch Kirklin und 1962 durch Waterston (zentral, Aorta ascendens an rechte Pulmonalarterie).[53]

Derzeit werden Shunts meist als erste palliative Operation bei Ventrikelploplasie vorbereitend für die mehrzeitige Fontankompletierung angelegt. Ziel ist es, das Kind bis zum Erreichen eines operationsfähigen Alters gedeihen zu lassen.

Da die Shuntanlage zwar ohne Herz-Lungen-Maschine erfolgt, jedoch einen operativen Eingriff darstellt, war das Ziel unserer Studie [54], das operative Vorgehen durch eine katheterinterventionelle Methode zu ersetzen.

In 10 Ferkeln mit 8-12 kg wurde ein Ballonkatheter in die Pulmonalarterie eingeschwenkt; er diente als Markierung (siehe Abbildung 30a,b). Ein diagnostischer Katheter mit innen liegendem Radiofrequenzkabel in die ascendierende Aorta gelegt (Abbildung 30c #). Unter Anlegen von 14 Watt über 3 Sekunden wurde die linkslaterale Aortenwand Richtung Pulmonalarterien-hauptstamm perforiert. Austritt aus der Aorta sowie Eintritt in die Pulmonalarterie gelangen in allen Tieren ohne Blutungskomplikationen. Nach Austausch des Radiofrequenzkabels gegen einen extrasteifen Draht (Abbildung 30e) wurde eine lange Schleuse von der Aorta in die Pulmonalarterie eingebracht. Darüber wurde in fünf Tieren ein einfacher ballonexpandierbarer Metallstent implantiert, in weiteren fünf Tieren ein gecoverter Stent. Alle Experimente waren erfolgreich, kein Tier ging verloren. Allerdings zeigte sich trotz Antikoagulation eine Thrombosierung in 2/3 der nach gut einem Monat nachuntersuchten Ferkel. In einer späteren vergleichenden Studie zum Blutgerinnungssystem von Versuchstieren lernten wir, dass Schweine eine bis zu 5fach höhere Koagulabilität besitzen und dementsprechend die verabreichten (patientenüblichen) Dosen der beiden Plättchenhemmer deutlich zu niedrig waren. Als Zeichen der erfolgreich etablierten aorto-pulmonalen Anastomose konnte in allen Tieren direkt postinterventionell ein medianes Shuntverhältnis  $Q_p:Q_s$  von 2,4:1 gemessen werden.



**Abbildung 30:**  
**Hochfrequenzperforation und**  
**Stentimplantation zwischen Aorta**  
**ascendens und Pulmonalarterien-**  
**hauptstamm (großes Bild a-e).**  
**Erfolgskontrolle direkt postinter-**  
**ventionell (kleines Bild a+b) sowie**  
**nach 5 Wochen**  
 (Abdruck mit freundlicher Genehmigung  
 von Wiley)

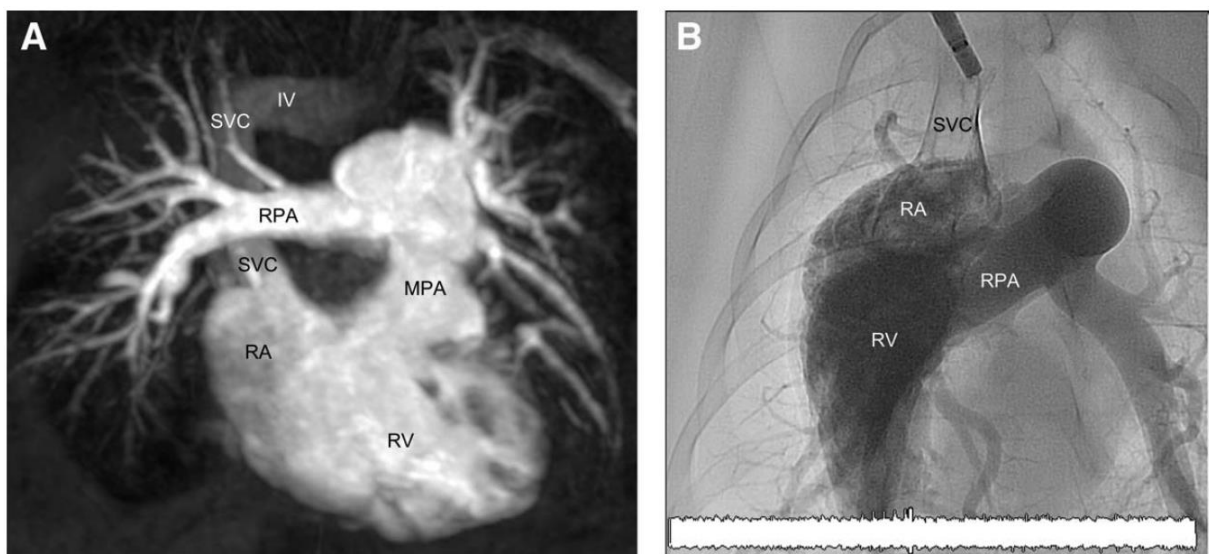


### 2.3.2 Die interventionelle Glenn-Anastomose

Nach erfolgreicher katheterinterventioneller Schaffung einer zentralen aorto-pulmonalen Anastomose im Säuglings-Tiermodell war das Ziel der Nachfolgearbeit, auch den zweiten Schritt der Palliation von Univentrikeln minimal-invasiv zu vollziehen.[55]

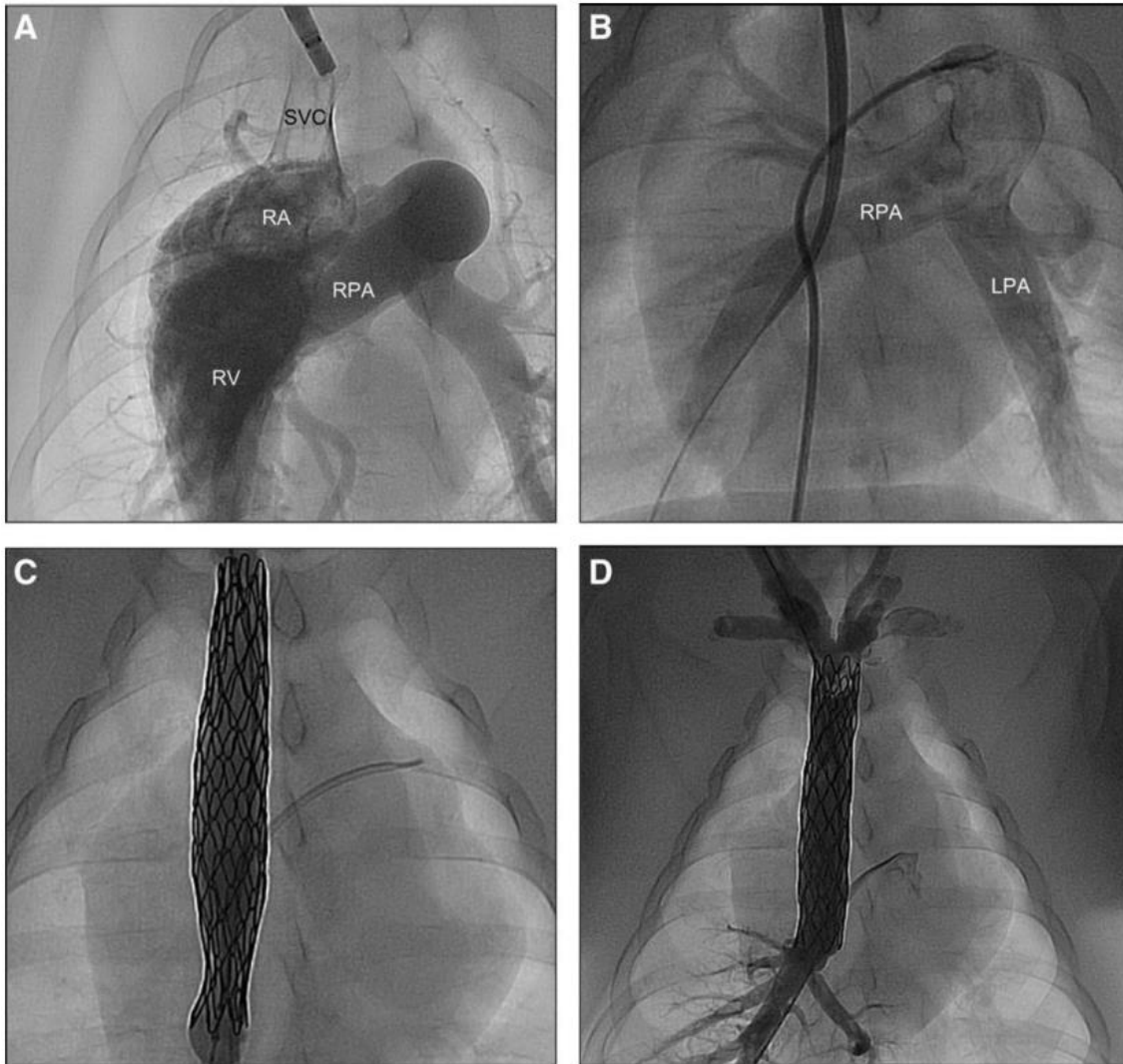
In Anlehnung an die von Glenn 1958 beschriebene Verbindung der oberen Hohlvene an die rechte Pulmonalarterie sollte die interventionelle Glenn-Anastomose aus einem gecoverten Stent an gleicher Stelle bestehen.

Wie die folgende Abbildung 31 zeigt, ist allerdings die Shuntanlage beim Schwein anspruchsvoller als beim Menschen, da die Lagebeziehungen entfernter sind.



**Abbildung 31: Lage von oberer Hohlvene und rechter Pulmonalarterie im Menschen und im Ferkel**  
(Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Wiley)

Obwohl im Ferkel eine längere Strecke im Brustraum zwischen oberer Hohlvene und rechter Pulmonalarterie durch den gecoverten Stent überbrückt werden muß, gelang der Aus- und Wiedereintritt aus der SVC in die RPA in allen Tieren erfolgreich. Durch die Feinheit des Perforationsdrahtes (Durchmesser: 0,014 inches = 0,36 mm) kam es in keinem Fall zu Blutungen. Die Anlage des ummantelten Stents (Länge: 80 mm) war in allen vier Tieren problemlos möglich (Abbildung 32). Bei der erneuten Herzkatheteruntersuchung nach vier Wochen zeigten alle Stents ein offenes Lumen, einige waren wandständig teilthrombosiert und mußten nachdilatiert werden. Zudem wurden veno-venöse Kollateralen zum rechten Vorhof gebildet.



**Abbildung 32: Stentimplantation zwischen oberer Hohlvene und rechter Pulmonalarterie**  
 (Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Wiley)

Die beiden vorgestellten Arbeiten zur katheterinterventionellen Anlage von Shuntverbindungen im Säuglings- und Kleinkind-Tiermodell zeigen die prinzipielle Möglichkeit des Ersatzes operativer durch Katheter-Techniken. Die Untersuchungen reihen sich ein in Arbeiten zur Schaffung einer Fenestrierung von Fontantunneln.[56,57]

Wie auch in der Herzklappenentwicklung werden neue Verfahren im Bereich des Stentdesigns, aber auch des tissue engineering von extracardialen Fontantunneln in Zukunft die Möglichkeit flexibler, auf die Patienten zugeschnittener Konduits für den katheterinterventionellen Einsatz schaffen.[58,59]

### **3. Diskussion**

#### **3.1 Anwendungsmöglichkeiten der Studienergebnisse**

Sämtliche in dieser Arbeit vorgestellte Studien wurden durchgeführt, um neue Ansätze zu entwickeln, medizinischen Bedürfnissen zu entsprechen. Obwohl alle Ansätze erfolgreich im Tierversuch umgesetzt werden konnten, hat dennoch bisher kein einziger den Weg in die Klinik, d.h. in die medizinische Anwendung, gefunden.

So zeigten wir, dass es möglich ist, die Durchblutung des Herzmuskels regional quantitativ zu messen (2.1.1.1). Dies nicht-invasiv anhand eines intravasal verbleibenden MRT-Kontrastmittels und spezieller kernspintomographischer Sequenzen. Bei Patienten mit Myokardinfarkt (z.B. auch bei Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom, 2.1.1.2) könnte diese Methode eine deutlich exaktere Aussage über das Ausmaß des Infarktareals zulassen als die bisherigen semiquantitativen Methoden. Damit könnte ein Behandlungserfolg messbar gemacht werden.

Genauso könnte die Untersuchung des inneren Antagonismus (2.1.2) bei Patienten mit Herzinsuffizienz (besonders wenn sie mit einer hypertrophen Komponente vergesellschaftet ist) eine Steuerung und Optimierung der medikamentösen Therapie ermöglichen: Anhand wiederholter kurzer MRT-Untersuchungen könnte das Ansprechen auf die Therapie nicht-invasiv gemessen werden. Ein Benefit für den Patienten, weil dadurch unnötig hohe Dosierungen und das damit verbundene Auftreten von unerwünschten Wirkungen vermieden werden könnten.

Die Messung von Druck-Volumen-Beziehungen ist in der Klinik in Form von Conductance Catheter (CC)-Messungen möglich. Hierfür wird ein teures Gerät benötigt. Nach der hier vorgestellten Methode (2.1.3) jedoch könnte jede Klinik, die über ein MRT und herzkatheterversierte Ärzte verfügt, leicht Druck-Volumen-Kurven von Patienten aufnehmen, ohne eine Investition tätigen zu müssen. Gleichzeitig könnten in der MRT-Untersuchung mit wenig Aufwand weitere Informationen gesammelt werden, die die CC-Messungen nicht liefern: Fluß in den herznahen Gefäßen, das Herzzeitvolumen, der Lungengefäßwiderstand, die Ventrikeldimensionen und andere.

Im Bereich des Reizleitungssystems (2.1.4) könnte die Schrittmachertherapie an Kindern und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern deutlich verbessert werden, würde man – wie dargestellt – auf epikardiale, transkutan zu implantierende Elektroden zurückgreifen. Dadurch könnte auch bei komplexen Herzanatomien ein Stimulationsort gefunden werden, von dem aus die Erregungsausbreitung physiologischer verlief als derzeit unter Verwendung intrakavitärer Rechtsherz- und Koronarsinuselektroden. Jeder Ort auf der Herzoberfläche kann erreicht werden, und dies in einer kalkulierbaren Zeit. Langwieriges – teils frustantes – Vorbringen der Koronarsinuselektroden wäre nicht mehr vonnöten, Strahlung könnte gespart werden.

Im Bereich der Herzklappen (2.2) werden durch die neu entwickelten Herzklappen, die auf autologem Zellmaterial oder Gewebe basieren, gleich mehrere Probleme gelöst: Klappen könnten jederzeit nach Bedarf hergestellt werden, die Herzklappen müßten nicht mehrfach ersetzt werden, weil das autologe Material nicht degeneriert, und die Größenlimitationen könnten überwunden werden. Momentan wird in diesem Bereich am nachdrücklichsten an einer baldigen Verwertung (Zertifizierung, Durchführung klinischer Studien) gearbeitet.

Die beschriebenen Methoden zur interventionellen Etablierung des ersten Schrittes (Shunt) und zweiten Schrittes (Glenn-Anastomose) der Fontankomplettierung (2.3) stehen bereit zur Anwendung



und könnten – basierend auf bestehenden Medizinprodukten, ohne größere regulatorische Hürden – am Patienten angewandt werden.

### 3.2 Hürden im Translationsprozess

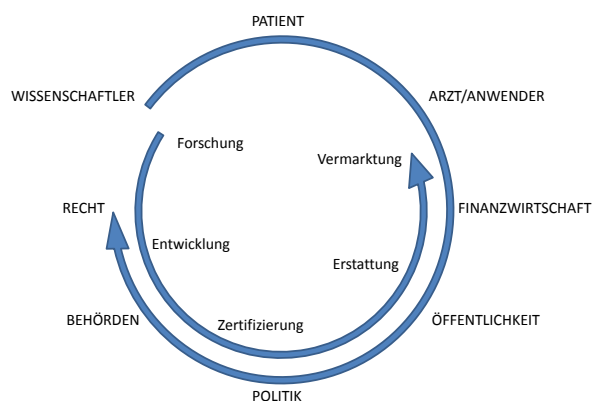
Warum nun hat bisher keine der hier vorgestellten Methoden Einzug in die Klinik gefunden?

Bereits im Jahre 2004 schrieben die Herausgeber der damals neu gegründeten Zeitschrift "Journal of Translational Medicine", dass sie zunehmend auf die Probleme angesprochen wurden, die Wissenschaftler und Kliniker weltweit im Translationsprozess erfahren. Viele Wissenschaftler und Kliniker befanden und befinden sich demnach in einem Stadium, das die Herausgeber "lost in translation" nennen [60]: Der Translationsprozess liegt semantisch ungenau definiert zwischen verschiedenen Fachdisziplinen (Medizin, Ingenieurwissenschaften, Informatik, Biotechnologie) sowie regulatorischen, politischen und marktwirtschaftlichen Interessen (s. hierzu Abbildung 33):

Äußerer Ring (Akteure im Translationsprozess/Produktentwicklung): Erfindungen gehen häufig von der Wissenschaft (Akteur 1) aus, die – im besten Falle in Kenntnis der Bedürfnisse von Patient und Arzt (Akteure 2 und 3) – eine neue Methode entwickelt. Ist diese Methode nicht auch von Interesse für die Finanzwirtschaft (Akteur 4) und die Öffentlichkeit (potentielle Patienten, Akteure 5), so endet ihr Weg in die Klinik bereits hier. Falls die neue Methode jedoch Interesse findet, so muß sie auch politisch gewollt (Akteur 6) sein bzw. unterstützt werden von sogenannten Policy makers (Entscheidungsträgern) und von den Behörden (Akteur 7) nach den rechtlichen Vorgaben zugelassen werden.

Gegenläufig dagegen ist die Produktentwicklung bzw. der Innovationszyklus (innerer Ring). Er geht meist wiederum von vielversprechenden Forschungsergebnissen aus, die dann in die Produktentwicklung übergehen. Hier beginnt bereits bei vielen Forschern Neuland, da sie sich auf das Gebiet der rechtlichen Vorgaben und behördlichen Abläufe (Regularien) – gegenübergestellt im äußeren Ring – begeben müssen. Ist die Entwicklung noch produktbezogen, so ist der Zertifizierungsvorgang vorwiegend normiert und bürokratisch. Häufig können auch die Kosten für Forschung und Entwicklung noch aus öffentlichen Quellen bestritten werden. Ab Beginn des Zertifizierungsprozesses jedoch beginnt eine Talsohle (auch „valley of death“ des Innovationszykluses genannt), für die selten ausreichend öffentliche Gelder zur Verfügung stehen. Viele Entwicklungen erfolgversprechender Medizinprodukte werden hier begraben. Sofern die Talsohle mit Hilfe von

Venture Capital, Risk Capital oder spezialisierten öffentlichen Funds durchschritten wurde, muß spätestens dann die Refinanzierungsstrategie bedacht werden (z.B. ambulante, stationäre und alternative Vergütungswege). Damit eng verknüpft ist die Entwicklung eines Geschäftsmodelles, das neben dem Produkt (oder Dienstleistungspaket) die Vertriebswege und das Marketingkonzept berücksichtigt.



**Abbildung 33: Akteure im Translationsprozess und der Ablauf der Entwicklung von Medizinprodukten**

Eine große Hürde im Translationsprozess ist nun, dass Translation keine eigene Disziplin ist - kein Fach bzw. keine Ausbildung, die gelehrt wird. Es gibt keinen Bachelor- oder Masterstudiengang, der die Translation von wissenschaftlicher Erkenntnis in ein fertiges Produkt lehrt.

Ein fiktiver „*Master of Translation in Product Development*“ müßte einerseits grundlegende Kenntnisse der medizinischen Forschung und Ingenieurwissenschaften haben, sich andererseits im Bereich der Normierung, des Qualitätsmanagements, der Risikobewertung und der behördlichen Vorschriften sicher bewegen, zudem den Zertifizierungsprozess kennen, weiterhin volks- und betriebswirtschaftliche Kenntnisse besitzen (Businesskonzepte erstellen können) und sich fachspezifisch adäquat mit Ärzten und anderen Anwendern zu den Anforderungen an das Medizinprodukt austauschen können.

Solange es ein solches Ausbildungsprogramm noch nicht gibt, scheint die Lösung des Problems in interdisziplinären Arbeitsgruppen zu bestehen, die sich aus Experten der genannten Bereiche rekrutieren: Forscher/Wissenschaftler, Ärzte/Anwender, Ingenieure, Informatiker, Juriste, Finanzexperte und Projektmanager. Denn Wissenschaftler erforschen die Grundlagen für ein innovatives Medizinprodukt, kennen jedoch meist nicht die Anforderungen des sich anschließenden Weges bis zur Vermarktung.

Die wenigsten Arbeitsgruppen sind derartig interdisziplinär. Aus diesem Grund muß die nötige Expertise für jede Entwicklung in jeder Arbeitsgruppe zusammengestellt werden – ein sehr zeitaufwändiger Prozess, in dem vieles vom zufälligen Zusammentreffen der passenden Akteure abhängt. Deshalb ist Translation zurzeit ein ineffizienter, wenig zielgerichteter Prozess mit hoher Versagensquote.

### **3.3 Ist die Translationsstrecke richtig angelegt?**

Bei der Translationsstrecke handelt es sich nicht um einen eindeutig definierten, durchstrukturierten Prozess, sondern um einen Ablauf, der meist für jedes Produkt neu geplant wird. Wie in 3.2 beschrieben, kann der Innovationsprozess (die Translationsstrecke) vereinfacht als zirkulär/linear/seriell angelegt beschrieben werden. Bei eingehender Beschäftigung fällt jedoch auf, dass es zwischen allen Bereichen (z.B. Vermarktung und Entwicklung, Vermarktung und Zertifizierung) Querverbindungen gibt, die im zirkulären Ablauf nicht abgebildet sind. So muss schon vor dem Zertifizierungsprozess bedacht werden, wie das Produkt später vermarktet werden soll (ob Komponenten einzeln zugelassen und getrennt vermarktet oder ein Produktpaket mit allen Komponenten verkauft werden soll).

Machen wir also einen Denkfehler, wenn die Translation als einen stringenten, linearen Prozess auffassen? Sind wir deshalb so langsam in der Entwicklung von Medizinprodukten? Wie läuft die Entwicklung wirklich ab?

Eventuell müssen wir unsere Ansichten überdenken, ähnlich wie in den 1970er Jahren das Jidoka-Prinzip und Kaizen aus der Toyota Product Strategy ein Umdenken zuerst in der Autoindustrie, dann in nahezu allen Produktionsfeldern bewirkte. Seitdem sind lean production und lean management ein integraler Bestandteil der Wirtschafts-ausbildung. Sollte nicht auch im translatorischen Produktionsprozess die im östlichen Denken verankerte *Analogie* anstelle der westlichen *logischen*

*Folgerung* (lineares, serielles Denken) mehr zum Tragen kommen? Ein Schritt in diese Richtung ist der „Literaturweg“ in der Medizinproduktzertifizierung, anhand dessen belegt werden kann, dass ein neues Produkt einem bereits zertifizierten so ähnlich ist, dass ein Teil der Testungen entfallen kann. Dieser Weg beschleunigt die Medizinproduktzulassung deutlich.

Eine moderne/r Translationsstrecke/Innovationsprozess müßte von Beginn an in Spiralen verlaufen (auch ein Element des Östlichen Denkens), dadurch Iterationen vorsehen und Querverbindungen zulassen sowie verstärkt Analogien heranziehen.

### **3.4 Sind Tiermodelle noch zeitgerecht? In welchem Stadium der translatorischen Strecke kommen Tierversuche vor?**

Obwohl Tierversuche regelmäßig in die Schlagzeilen der Medien gelangen, sind sie bislang nicht aus der medizinischen Forschungslandschaft wegzudenken. Trotz steigender Rechnerkapazitäten und Bildung virtueller Rechnernetze (s. Human-Genom-Projekt) ist es bisher nicht gelungen, die Komplexität eines lebenden Organismus zu simulieren. Ansätze hierzu werden aktuell besonders auf dem Gebiet der „Systemmedizin“ verfolgt. „Big data“ kann die Systemmedizin mit Information versorgen oder alleine durch Datenanalyse und Mustererkennung zu neuen Erkenntnissen führen. In-silico-Modelle können versuchen, die Flut der vorhandenen Daten über einen Organismus am Computer in ein virtuelles Abbild umzusetzen, an dem beispielsweise Stoffwechselfvorgänge simuliert werden können.

Wenn es aber darum geht, ein neuartiges Medizinprodukt zu testen, sind Tierversuche bisher unersetzbar. Zwar werden zunehmend Simulationsdaten für Zertifizierungsverfahren zugelassen (z.B. auch für die Herzklappenzertifizierung), der Machbarkeitsnachweis (proof of principle) erfordert jedoch nach wie vor die Testung an einem lebenden Organismus.

Interessant auf dem Gebiet der Pharmakologie wird zunehmend die „organ on a chip“-Technologie, bei der Organe oder funktionelle Einheiten von Organen (z.B. Leberläppchen) im Labor auf einem Computerchip nachgezüchtet werden. Anschliessend werden die zu erforschenden Substanzen auf diesen Chips angewendet. Alle Wechselwirkungen eines vollständigen menschlichen Körpers stehen dabei natürlich nicht zur Verfügung, grundlegende Stoffwechselreaktionen können aber wohl in naher Zukunft ähnlich zuverlässig erforscht werden wie beispielsweise im Mausmodell. Da Chiporgane aus menschlichen Zellen erstellt werden können, könnten sie sogar bald aussagekräftiger sein als das Mausmodell - der Mensch ist eben keine 70 kg-Maus.[61]

Die translationale Forschung unter Verwendung von Tiermodellen wird aber wohl Bestand haben, solange sich die Zertifizierungsrichtlinien für Medizinprodukte und Arzneimittel nicht grundlegend ändern, die wesentlich auf der medizin-ethischen Vorstellung basieren, in der der Mensch sich selbst als „Krone der Schöpfung“ betrachtet und das Tier als ein Wesen zu seinen Diensten – eine fragwürdige Sichtweise, die seit je Teil des Dilemmas des anwendungsorientierten Forschers ist.

### **3.5 Herzkatheter oder Kernspintomographie – welcher Methode sollte der Vorzug gegeben werden?**

Wie anhand der eigenen Arbeiten dargelegt, muß das Ziel einer Methodenentwicklung (primär diagnostisch oder therapeutisch) klar definiert sein, um die Werkzeuge zu wählen, derer sich die Methode bedienen soll.

Erst in den 1990er Jahren hielt die kardiale MRT flächendeckend Einzug in die Kliniken Europas. Zu diesem Zeitpunkt war die diagnostische Herzkatheteruntersuchung bereits 60 Jahre alt (wenn man Forssmanns Selbstversuch als ihre Geburtsstunde betrachtet). Sie war durch Kleinarbeit vieler Pioniere zu einem robusten diagnostischen und therapeutischen Verfahren entwickelt worden. Ähnlich wie zuvor in der Herzchirurgie war mit der Zeit eine Vielzahl von spezialisierten Instrumenten für unterschiedliche Eingriffe entwickelt worden. Leider bediente sie sich zur Bildgebung von Beginn an ionisierender Strahlung, die bekannterweise stochastische (zufällige) und deterministische (dosisabhängige) Strahlenschäden verursacht. Die Verwendbarkeit jeglichen Instrumentariums basierte auf der Sichtbarmachung durch Röntgenstrahlen. Je dichter ein Material, desto besser die Visualisierbarkeit per Röntgen. So wurde und wird ein Großteil der Instrumente und Implantate (devices) auf Metallbasis hergestellt. Leider sind die meisten Metalle ferromagnetisch und können sich deshalb bei Verbringung in starke Magnetfelder über Induktion erhitzen. Dadurch steht ein Großteil des Herzkatheterinstrumentariums nicht für den Gebrauch im MRT zur Verfügung.

Die Entwicklung der kommenden Jahre wird nun darauf hinaus laufen, bei der Herzkatheteruntersuchung den Bildgebungsanteil und den Eingriffsanteil zu entkoppeln. Dabei gestaltet sich der Bildgebungsanteil als der flexiblere, leichter veränderbare Bereich. Der interventionelle Anteil ist aufgrund der langwierigen Entwicklung und aufwändigen Zertifizierungsprozedur von Schleusen, Drähten, Stents, Okkludern und ähnlichen Devices als Medizinprodukte der Klasse III der trägere Bereich. Wie im Zeitpfeil in der Einleitung dargestellt, ist der interventionelle Bereich auch der ältere (seit den Hochkulturen der Antike) sprich konserviertere Bereich. Methodisch sind hier weniger Veränderungen zu erwarten als im jüngeren Bildgebungsbereich. Um die beiden Bereiche zu entkoppeln, wird derzeit verstärkt auf „Bildfusion“ gesetzt. Hierzu werden Bilddaten aus strahlungsarmen Quellen (MRT, Echokardiographie) mit den Durchleuchtungsbildern überlagert und abgeglichen. Nach automatisierter Zuordnung der Körperstrukturen von der aktuellen Durchleuchtung des sich auf dem Eingriffstisch befindlichen Patienten zu den vorab angefertigten MRT- oder Echodaten kann während des Eingriffes überwiegend auf letztere zurückgegriffen werden. So wird Strahlung gespart. Außerdem steht mit den MRT- und Echodaten Bildinformation zur Verfügung, die den Durchleuchtungsbildern fehlt: Dreidimensionalität, Weichteilkontrast und Gewebebeschaffenheit (s.a. Abbildung 2).

Während zu Beginn der 2000er Jahre noch die Herzkatheterisierung und Intervention im MRT mittels angepasster Devices propagiert wurde [27,62], verlagert sich also aktuell der Entwicklungsschwerpunkt auf die Weiterentwicklung der Herzkathetereinheiten mit Integration anderer Bildgebungsverfahren.

Jüngste Entwicklungen greifen dabei auf Visualisierungstechniken aus anderen Industriezweigen zurück, beispielsweise aus der entwicklungsstarken Spieleindustrie. Die Bemühungen gehen dahin,

die Hand-Auge-Dissoziation, wie sie beim klassischen Herzkathetern üblich ist (das Auge schaut auf den Bildschirm, während die Hand am Patienten arbeitet) aufzuheben. Dabei werden beispielsweise sogenannte Smartglasses (Datenbrillen) verwendet, die Patienteninformationen auf den Patienten projizieren. Sie ermöglichen es, quasi in den auf dem Kathetertisch liegenden Patienten hineinzuschauen und anhand der vorher aufgenommenen MRT-Daten in diesem zu navigieren.

Neben der Spieleindustrie sind dabei Entwicklungen im Bereich der Navigationssysteme entscheidend. Firmen wie VentriPoint (Seattle, USA) oder Scopis (Berlin, Deutschland) vereinen die Verwendung medizinischer Bilddaten und magnetbasierter Ortungssysteme, um Herzvolumina zu bestimmen oder Katheter zu vordefinierten Orten im menschlichen Körper zu navigieren.

Zur Beantwortung der eingangs gestellten Frage könnte man demnach die klare Antwort geben: Beiden Methoden ist der Vorzug zu geben; die Kombination der ausgefeilten Kathetertechnik mit verbesserter Bildgebung (durch MRT und Fusion mit anderen Bildgebungsmodalitäten) sowie moderner Aufbereitung der Daten (augmented reality, Navigation) scheint sehr interessante neue Interventionsmöglichkeiten zu eröffnen.

### **3.6 Methodenentwicklung: Unterschiede zwischen Methodenentwicklung und Medizinproduktentwicklung**

Leider kann die rasante Entwicklungsgeschwindigkeit aus den zuvor genannten Industriezweigen (Spiele, Navigation) im medizinischen Bereich nicht nachvollzogen werden. Dies liegt an den besonders strengen Regularien, die für die Zulassung neuer Medizinprodukten gelten. Während es im Bereich der Computerindustrie gut möglich ist, eine App innerhalb eines Jahres zu entwickeln und auf den Markt zu bringen, dauert die Entwicklung eines Medizinproduktes in der Regel mehrere (bis zu zehn) Jahre.

Eine Methode hingegen ist ein Verfahren. Es wird fast immer die Verwendung mehrerer Medizinprodukte (z.B. MRT-Scanner für die Bildgebung, Angiographiekatheter für die Darstellung der Gefäße etc.) verwendet. Ein Verfahren muß nicht wie ein Medizinprodukt zertifiziert werden. Eventuell wird es aber nötig, den Verwendungszweck für ein Medizinprodukt neu zu definieren, um es in einem neuartigen Verfahren verwenden zu dürfen. Für die neue Indikation muß das Medizinprodukt dann nachzertifiziert werden. Das heißt, Methodenentwicklung und Medizinproduktentwicklung greifen ineinander. Die Methodenentwicklung ist dabei ein übergeordneter Begriff, da sie meist mehrere Medizinprodukte miteinander verbindet.

## 4. Zusammenfassung

In dieser Habilitationsschrift werden Arbeiten präsentiert, in denen **Methoden** entwickelt wurden, die der Diagnostik oder Therapie angeborener Herzfehler dienen können. Nach theoretischer Vorüberlegung und Planung wurden die Methoden am **Tiermodell** entwickelt und in einigen Bereichen bis zur Anwendung am Menschen weiterverfolgt. Dadurch werden die Methoden **translational** in dem eingangs beschriebenen Sinne (Block 1): als Verbindung von biomedizinischer Grundlagenforschung, Arzneimittel- oder Medizinproduktentwicklung, (prä-)klinischer Forschung und ärztlicher Anwendung. Jede der entwickelten Methoden hat die Anwendung bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen zum Ziel.

Es werden Arbeiten zu den drei großen Bereichen des Herz-Kreislauf-Systems vorgestellt:  
Myokard, Klappen und Gefäße

Am intensivsten wird das Myokard bearbeitet (hier werden die für diese Habilitation berücksichtigten Arbeiten präsentiert): durch Koronarkatheterisierung und MRT-Analyse von Signalintensitätskurven wird eine neue Methode der Quantifizierung des regionalen myokardialen Blutflusses [63] entwickelt. Die Auswirkungen des pathologischen myokardialen Blutflusses bei Patienten mit Bland-White-Garland-Syndrom werden mittels kernspintomographischer Messungen im Median knapp 11 Jahre nach definitiver operativer Versorgung mittels Re-Insertion der linken Koronararterie untersucht.[64] Die Veränderungen der Myokardarchitektur hinsichtlich des Arrangements von Kardiomyozyten und extrazellulärer Matrix unter Nachlasterhöhung werden analysiert und die Entstehung des Ungleichgewichtes zwischen quer und helikal verlaufenden Kardiomyozytenaggregaten beleuchtet.[36,37] An der Entstehung des Ungleichgewichtes sind chronische Veränderungen der Druck-Volumen-Beziehungen des Herzens wesentlich beteiligt. Hierzu wird eine Methode der MR-Katheterisierung vorgestellt, um Druck-Volumen-Kurven zu erzeugen und daraus die endsystolische, aber auch enddiastolische Druck-Volumen-Relation zu bestimmen.[38,39,65] Diese geben Auskunft über die systolische Kontraktilität und die diastolische Ruhedehnungskurve (Compliance) des Myokards. Nach Etablierung am Tiermodell wurde die Methode im Menschen angewendet. Hier wurden zusätzlich die Auswirkungen von Kollateralfuß und pulmonalem Gefäßwiderstand im Univentrikel untersucht.[39] Zuletzt wird das myokardiale Reizleitungssystem in Form zweier Arbeiten zu neuen epikardialen Schrittmacherkonzepten bearbeitet: Erstens die Verwendung bipolarer temporärer Elektroden im unipolaren Modus zur Überbrückung postoperativer Reizleitungsstörungen [43] und zweitens die transkutane epikardiale Implantation von Schraubelektroden zur definitiven Schrittmacherversorgung bei Kindern mit komplexer Herzanatomie unter Vermeidung des transvenösen Zuganges.[44]

Im Bereich der Herzklappen befasste sich der Autor mit seiner Arbeitsgruppe mit der Züchtung und dem interventionellen Ersatz von Segelklappen. Aufgrund der Erkenntnis, dass derzeitige xenogene Herzklappen sämtlich infolge einer langsam verlaufenden Immunreaktion degenerieren, wurde in einem europäischen Konsortium eine Pulmonalklappe aus autologen bzw. homologen vaskulären Fibroblasten auf einem Scaffold aus PGA/P4HB durch tissue engineering gezüchtet. Die auf einem selbstexpandierenden Nitinolstent gezüchtete Klappe wurde dezellularisiert und dadurch haltbar gemacht. Unter Verwendung eines eigens dafür entworfenen und hergestellten Ablagesystems [46, 66] wurde die Klappe transjugulär implantiert. Die Langzeitergebnisse über ein Jahr zeigen ein

hervorragendes Öffnungs- und Schlussverhalten sowie Freiheit von Verkalkung und Thrombosierung und eine komplette Endothelialisierung.

Aus dem Gebiet der herznahen Gefäße werden zwei Arbeiten vorgestellt. Beide beschäftigen sich mit dem Ersatz einer operativen Methode durch eine katheterinterventionelle im Bereich der mehrstufigen Palliation von univentrikulären Herzfehlern: die erste Arbeit zeigt die minimal-invasive Anlage eines aorto-pulmonalen Shuntens [54], die zweite demonstriert die interventionelle Schaffung einer Glenn-Anastomose.[55]

Die vorliegende Synopsis von Arbeiten zeigt, dass Tiermodelle trotz zunehmender Anwendung digitaler Simulationsmodelle in der Translation kernspinunterstützter Herzkatheter-Interventionen weiterhin benötigt werden. Die Methodenentwicklung erfordert als letzten Schritt vor der Anwendung am Menschen die Validierung in einem möglichst menschnahen Organismus mitsamt seinen Stoffwechsel- und Immunprozessen. Eine methodische Verbesserung bestehender Interventionen oder der Ersatz operativer Methoden für Patienten mit angeborenen Herzfehlern werden angestrebt, um die diagnostische Aussagefähigkeit zu erweitern oder neue therapeutische Möglichkeiten zu schaffen. Ziel ist das bestmögliche Wachstum von Myokard, Herzklappen und Gefäßen unter Vermeidung von Re-Operationen und die Prävention von Langzeitfolgen für die Patienten.

## 5. Literatur und Verweise

### 5.1 Literaturverzeichnis

- [1] N. S. Sung, W. F. Crowley, M. Genel, P. Salber, L. Sandy, L. M. Sherwood, S. B. Johnson, V. Catanese, H. Tilson, K. Getz, E. L. Larson, D. Scheinberg, E. A. Reece, H. Slavkin, A. Dobs, J. Grebb, R. a Martinez, A. Korn, and D. Rimoin, "Central challenges facing the national clinical research enterprise.," *JAMA*, vol. 289, no. 10, pp. 1278–1287, 2003.
- [2] "Berliner Institut für Gesundheitsforschung." .
- [3] S. H. Woolf, "The meaning of translational research and why it matters.," *JAMA*, vol. 299, no. 2, pp. 211–213, 2008.
- [4] P. B. Fontanarosa and C. D. DeAngelis, "Basic science and translational research in JAMA.," *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 287, no. 13. p. 1728, Apr-2002.
- [5] E. A. McGlynn, S. M. Asch, J. Adams, J. Keesey, J. Hicks, A. DeCristofaro, and E. A. Kerr, "The quality of health care delivered to adults in the United States.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no. 26, pp. 2635–2645, 2003.
- [6] "Mission and scope | Science Translational Medicine," *Science Translational Medicine*. .
- [7] J. M. Westfall, J. Mold, and L. Fagnan, "Practice-Based Research—'Blue Highways' on the NIH Roadmap," *JAMA*, vol. 297, no. 4, p. 403, Jan. 2007.
- [8] R. L. Mueller and T. a Sanborn, "The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions.," *Am. Heart J.*, vol. 129, no. 1, pp. 146–172, 1995.
- [9] R. Shepherd and R. Vliestra, "The history of balloon angioplasty," in *PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty*, R. Vliestra and D. Holmes, Eds. Philadelphia: FA Davis, 1987, pp. 1–17.
- [10] S. Miller, *Cardiac angiography*. Boston: Little, Brown, 1984.
- [11] L. Geddes and L. Geddes, *The catheter introducers*. Chicago: Mobium Press, 1993.
- [12] S. Hales, *Statistical essays, containing haemastatics: 2*. London: W Innys, R Manby, and T. Woodward, 1733.
- [13] A. Cournand, "Cardiac catheterization: development of the technique, its contributions to experimental medicine, and its initial applications in man," *Acta Med Scand*, vol. 579, no. (suppl), pp. 7–32, 1975.
- [14] W. Forssmann, "The catheterization of the right side of the heart," *Klin Wochenschr*, vol. 8, pp. 2085–7, 1929.
- [15] R. Erbel, B. Plicht, P. Kahlert, and T. Konorza, *Herzkatheter-Manual*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, 2012.
- [16] K.-H. Ludwig and V. Schmidtchen, *Propyläen Technik Geschichte Band 2: Metalle und Macht 1000 - 1600*. Frankfurt/Main und Berlin: Propyläen Verlag / Ullstein, 1997.
- [17] The European Magnetic Resonance Forum, "An Excursion into the History of Magnetic Resonance Imaging," pp. 4–5, 2013.
- [18] H. Breuer, "dtv-Atlas zur Physik," Zweite Auf., Deutscher Taschenbuch-Verlag, 1988.
- [19] "Die Entwicklung der Magnetresonanztomographie." .
- [20] E. Odeblad and G. Lindstrom, "Some preliminary observations on the proton magnetic resonance in biologic samples.," *Acta radiol.*, vol. 43, no. 6, pp. 469–76, Jun. 1955.
- [21] P. C. Lauterbur, "Image formation by induced local interactions: examples employing Nuclear Magnetic Resonance.," *Nature*, vol. 242, no. 5394, pp. 190–191, 1973.
- [22] M. K. Stehling, R. Turner, and P. Mansfield, "Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second.," *Science*, vol. 254, no. 5028, pp. 43–50, Oct. 1991.
- [23] J. Hennig, "Hennig, Juergen: How RARE Came to China: Early Days of MRI," in *Encyclopedia of Magnetic Resonance*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2010.
- [24] J. Frahm, A. Haase, D. Matthaei, W. Hänicke, and K.-D. Merboldt, "NMR-Verfahren, Patent DE3504734A1," 1985.
- [25] M. Uecker, S. Zhang, D. Voit, A. Karaus, K.-D. Merboldt, and J. Frahm, "Real-time MRI at a resolution of 20 ms," *NMR Biomed.*, vol. 23, no. 8, pp. 986–994, Oct. 2010.
- [26] R. Razavi, D. L. G. Hill, S. F. Keevil, M. E. Miquel, V. Muthurangu, S. Hegde, K. Rhode, M. Barnett, J. Van Vaals, D. J. Hawkes, and E. Baker, "Cardiac catheterisation guided by MRI in children and adults with congenital heart disease," *Lancet*, vol. 362, no. 9399, pp. 1877–1882, 2003.



- [27] R. J. Lederman, "Cardiovascular interventional magnetic resonance imaging," *Circulation*, vol. 112, no. 19, pp. 3009–3017, 2005.
- [28] D. R. Messroghli, T. Niendorf, J. Schulz-Menger, R. Dietz, and M. G. Friedrich, "T1 mapping in patients with acute myocardial infarction.," *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, vol. 5, no. 2, pp. 353–9, Jan. 2003.
- [29] P. S. Tofts, G. Brix, D. L. Buckley, J. L. Evelhoch, E. Henderson, M. V Knopp, H. B. Larsson, T. Y. Lee, N. A. Mayr, G. J. Parker, R. E. Port, J. Taylor, and R. M. Weisskoff, "Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols.," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 10, no. 3, pp. 223–32, Sep. 1999.
- [30] B. Hamm, T. Staks, M. Taupitz, R. Maibauer, A. Speidel, A. Huppertz, T. Frenzel, R. Lawaczeck, K. J. Wolf, and L. Lange, "Contrast-enhanced MR imaging of liver and spleen: first experience in humans with a new superparamagnetic iron oxide.," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 4, no. 5, pp. 659–68, Jan. .
- [31] D. Tzivoni, "Myocardial preconditioning in humans.," *Isr. Med. Assoc. J.*, vol. 2, no. 5, pp. 393–6, May 2000.
- [32] J. G. Kilian, A. Keech, M. R. Adams, and D. S. Celermajer, "Coronary collateralization: determinants of adequate distal vessel filling after arterial occlusion.," *Coron. Artery Dis.*, vol. 13, no. 3, pp. 155–9, May 2002.
- [33] R. D. Smith and C. D. J. Ilesley, "Clinical contribution of the collateral circulation to myocardial protection.," *Coron. Artery Dis.*, vol. 15, no. 7, pp. 393–8, Nov. 2004.
- [34] S. D. Solomon, N. S. Anavekar, S. Greaves, J. L. Rouleau, C. Hennekens, and M. A. Pfeffer, "Angina pectoris prior to myocardial infarction protects against subsequent left ventricular remodeling.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 43, no. 9, pp. 1511–4, May 2004.
- [35] R. H. Anderson, D. Sanchez-Quintana, K. Redmann, and P. P. Lunkenheimer, "How are the myocytes aggregated so as to make up the ventricular mass?," *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu.*, pp. 76–86, Jan. 2007.
- [36] B. Schmitt, K. Fedarava, J. Falkenberg, K. Rothaus, N. K. Bodhey, C. Reischauer, S. Kozerke, B. Schnackenburg, D. Westermann, P. P. Lunkenheimer, R. H. Anderson, F. Berger, and T. Kuehne, "Three-dimensional alignment of the aggregated myocytes in the normal and hypertrophic murine heart.," *J. Appl. Physiol.*, vol. 107, no. 3, pp. 921–927, 2009.
- [37] B. Schmitt, T. Li, S. Kutty, A. Khasheei, K. R. L. Schmitt, R. H. Anderson, P. P. Lunkenheimer, F. Berger, T. Kühne, and B. Peters, "Effects of Incremental Beta Blocker Dosing on Myocardial Mechanics of the Human Left Ventricle: MRI 3D-tagging insight into pharmacodynamics.," *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, p. ajpheart.00746.2014, Apr. 2015.
- [38] B. Schmitt, P. Steendijk, K. Lunze, S. Ovroutski, J. Falkenberg, P. Rahmzadeh, N. Maarouf, P. Ewert, F. Berger, and T. Kuehne, "Integrated Assessment of Diastolic and Systolic Ventricular Function Using Diagnostic Cardiac Magnetic Resonance Catheterization. Validation in Pigs and Application in a Clinical Pilot Study," *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 2, no. 11, pp. 1271–1281, 2009.
- [39] B. Schmitt, P. Steendijk, S. Ovroutski, K. Lunze, P. Rahmzadeh, N. Maarouf, P. Ewert, F. Berger, and T. Kuehne, "Pulmonary Vascular Resistance, Collateral Flow, and Ventricular Function in Patients With a Fontan Circulation at Rest and During Dobutamine Stress," *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 3, no. 5, pp. 623–631, Sep. 2010.
- [40] P. P. Lunkenheimer, K. Redmann, N. Kling, X. Jiang, K. Rothaus, C. W. Cryer, F. Wübbeling, P. Niederer, P. U. Heitz, S. Y. Ho, and R. H. Anderson, "Three-dimensional architecture of the left ventricular myocardium.," *Anat. Rec. A. Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.*, vol. 288, no. 6, pp. 565–78, Jun. 2006.
- [41] N. S. Peters and A. L. Wit, "Myocardial Architecture and Ventricular Arrhythmogenesis," *Circulation*, vol. 97, no. 17, pp. 1746–1754, May 1998.
- [42] S. Rossi, I. Fortunati, L. Carnevali, S. Baruffi, F. Mastorci, M. Trombini, A. Sgoifo, D. Corradi, S. Callegari, M. Miragoli, and E. Macchi, "The effect of aging on the specialized conducting system: A telemetry ECG study in rats over a 6 month period," *PLoS One*, vol. 9, no. 11, 2014.
- [43] B. Peters, O. Miera, P. Ewert, S. Yilmaz, F. Berger, and B. Schmitt, "Feasibility of customised unipolar conversion using bipolar temporary pacing wires in patients after surgical repair of congenital heart disease.," *Cardiol. Young*, vol. 24, no. 4, pp. 610–5, Aug. 2014.
- [44] M. Bartosch, H. Peters, B. Schmitt, F. Berger, and B. Peters, "New minimally invasive epicardial pacemaker lead implantation technique utilizing an innovative steerable catheter system," *Biomed. Eng. / Biomed. Tech.*, vol. 60, no. s1, p. 168, 2015.
- [45] M. Bartosch, H. Peters, and B. Schmitt, "Vorrichtung zum Implantieren eines selbstexpandierbaren Stents in ein Hohlorgan," 2015.
- [46] M. Bartosch, H. Peters, H. Spriestersbach, D. O h-Ici, F. Berger, and B. Schmitt, "A Universal Delivery System for Percutaneous Heart Valve Implantation," *Ann. Biomed. Eng.*, 2016.
- [47] M. Bartosch, H. Peters, H. Spriestersbach, O. h-I. D., S. Schubert, F. Berger, and B. Schmitt, "Transjugular Pulmonary Valve Implantation—Comparison of the LifeValve Catheter with Established Systems," *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 63, no. S 03, Jun. 2015.
- [48] H. Spriestersbach, A. Prudlo, M. Bartosch, B. Sanders, T. Radtke, F. P. T. Baaijens, S. P. Hoerstrup, F. Berger, and B. Schmitt, "First percutaneous implantation of a completely tissue-engineered self-expanding pulmonary heart valve prosthesis using a newly

- developed delivery system: a feasibility study in sheep," *Cardiovasc. Interv. Ther.*, 2016.
- [49] B. Schmitt, H. Priestestersbach, D. O H-Icí, T. Radtke, M. Bartosch, H. Peters, M. Sigler, L. Frese, P. E. Dijkman, F. P. T. Baaijens, S. P. Hoerstrup, and F. Berger, "Percutaneous pulmonary valve replacement using completely tissue-engineered off-the-shelf heart valves: six-month in vivo functionality and matrix remodelling in sheep.," *EuroIntervention*, vol. 12, no. 1, pp. 62–70, May 2016.
- [50] S. Loerakker, G. Argento, C. W. J. Oomens, and F. P. T. Baaijens, "Effects of valve geometry and tissue anisotropy on the radial stretch and coaptation area of tissue-engineered heart valves.," *J. Biomech.*, vol. 46, no. 11, pp. 1792–800, Jul. 2013.
- [51] H. Priestestersbach, B. Sanders, E. Fioretti, L. Bruder, O. h-l. D., T. Radtke, M. Bartosch, H. Peters, K. Brakmann, M. Sigler, L. Frese, P. Dijkman, F. P. T. Baaijens, S. Hoerstrup, F. Berger, and B. Schmitt, "Up to One Year In Vivo Functionality of Transvenously-Implanted Tissue-Engineered Pulmonary Heart Valves in Sheep," *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 63, no. S 03, pp. 1–2, 2015.
- [52] A. Blalock and H. B. Taussig, "The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia," *Jama*, vol. 128, pp. 189–202, 1945.
- [53] D. J. Waterston, "Treatment of Fallot's tetralogy in infants under one year of age," *Rozhl. Chir.*, vol. 41, pp. 181–183.
- [54] T. M. Sabi, B. Schmitt, M. Sigler, K. S. Zanjani, S. Ovroutski, B. Peters, O. Miera, N. Nagdyman, T. Kuehne, F. Berger, and P. Ewert, "Transcatheter creation of an aortopulmonary shunt in an animal model.," *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, vol. 75, no. 4, pp. 563–9, Mar. 2010.
- [55] B. Schmitt, T. M. Sabi, M. Sigler, F. Berger, and P. Ewert, "Upper cavo-pulmonary anastomosis by transcatheter technique.," *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, vol. 80, no. 1, pp. 93–9, Jul. 2012.
- [56] J. Kreutzer, J. E. Lock, R. A. Jonas, and J. F. Keane, "Transcatheter Fenestration Dilation and/or Creation in Postoperative Fontan Patients," *Am. J. Cardiol.*, vol. 79, no. 2, pp. 228–231, 1997.
- [57] J. Kreutzer, J. N. Graziano, G. Stapleton, and J. J. Rome, "Late catheter interventions in hypoplastic left heart syndrome.," *Cardiol. Young*, vol. 21 Suppl 2, pp. 65–76, 2011.
- [58] T. Shin'oka, G. Matsumura, N. Hibino, Y. Naito, M. Watanabe, T. Konuma, T. Sakamoto, M. Nagatsu, and H. Kurosawa, "Midterm clinical result of tissue-engineered vascular autografts seeded with autologous bone marrow cells," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 129, no. 6, 2005.
- [59] J. T. Patterson, T. Gilliland, M. W. Maxfield, S. Church, T. Shinoka, and C. K. Breuer, "Tissue-engineered vascular grafts for use in the treatment of congenital heart disease: from the bench to the clinic and back again," *Regen. Med.*, vol. 7, no. 3, pp. 409–419, 2013.
- [60] S. P. Mankoff, C. Brander, S. Ferrone, and F. M. Marincola, "Lost in Translation: Obstacles to Translational Medicine," *J. Transl. Med.*, vol. 2, p. 14, 2004.
- [61] ZEIT\_ONLINE, "Tierversuche: Geboren, um sinnlos zu sterben," 2016. .
- [62] T. Kuehne, S. Yilmaz, C. Meinus, P. Moore, M. Saeed, O. Weber, C. B. Higgins, T. Blank, E. Elsaesser, B. Schnackenburg, P. Ewert, P. E. Lange, and E. Nagel, "Magnetic resonance imaging-guided transcatheter implantation of a prosthetic valve in aortic valve position: Feasibility study in swine.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 44, no. 11, pp. 2247–9, 07-Dec-2004.
- [63] L. Lüdemann, B. Schmitt, P. Podrabsky, B. Schnackenburg, J. Böck, and M. Gutberlet, "Usage of the T1 effect of an iron oxide contrast agent in an animal model to quantify myocardial blood flow by MRI," *Eur. J. Radiol.*, vol. 62, no. 2, pp. 247–256, 2007.
- [64] B. Schmitt, S. Bauer, S. Kutty, S. Nordmeyer, B. Nasser, F. Berger, and V. Alexi-Meskishvili, "Myocardial Perfusion, Scarring, and Function in Anomalous Left Coronary Artery From the Pulmonary Artery Syndrome: A Long-Term Analysis Using Magnetic Resonance Imaging," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 98, no. 4, pp. 1425–1436, Oct. 2014.
- [65] B. Schmitt, P. Steendijk, K. Lunze, S. Ovroutski, J. Falkenberg, P. Rahmzadeh, N. Maarouf, P. Ewert, F. Berger, and T. Kuehne, "Reply: Combining Volumetry With External Pressure Transducer," *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 3, no. 3, pp. 328–329, 2010.
- [66] M. Bartosch, H. Peters, and B. Schmitt, "Patent\_LifeValve\_WO2015078969A1.PDF." 2015.

## 5.2 Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Katheterisierung der Halsvenen eines Pferdes .....                                                                                                                                                                  | 5  |
| Abbildung 2: Übersicht über die sich ergänzenden Modalitäten .....                                                                                                                                                               | 8  |
| Abbildung 3: Mögliches Wearable für die Integration von .....                                                                                                                                                                    | 9  |
| Abbildung 4: Versuchsaufbau Myokardperfusion .....                                                                                                                                                                               | 12 |
| Abbildung 5: Myokardscheibe .....                                                                                                                                                                                                | 12 |
| Abbildung 6: Kontrastmittelanflutung .....                                                                                                                                                                                       | 13 |
| Abbildung 7: Analyse der Signalintensitätskurven.....                                                                                                                                                                            | 13 |
| Abbildung 8: MRT-Streßuntersuchung detektiert Perfusionsdefizit .....                                                                                                                                                            | 26 |
| Abbildung 9: Aufdeckung von Wandbewegungsstörungen unter Streßbedingungen .....                                                                                                                                                  | 26 |
| Abbildung 10: Darstellung der Verlaufsrichtung des Eigenvektors durch die Schichtebenen des Myokards (A) mit Illustration des Helixwinkels (B) und des Eindringwinkels (C) .....                                                 | 41 |
| Abbildung 11: Verteilungsmuster von Eindring- und Helixwinkel .....                                                                                                                                                              | 41 |
| Abbildung 12: Gitter aus Demagnetisierungslinien am Herzen mit exemplarischer Darstellung einer Myokardscheibe und den Strain-Richtungen.....                                                                                    | 42 |
| Abbildung 13: Myokardwürfel, entstanden durch Tagging-Linien, mit exemplarischem Verlauf der Myozytenaggregate .....                                                                                                             | 43 |
| Abbildung 14: Darstellung der radialen Verkürzungskurven (radialer Strain) unter ansteigender Esmololdosierung.....                                                                                                              | 44 |
| Abbildung 15: Konstruktion eines Arbeitsdiagrammes aus MRT-Volumen und invasiven Druck-Daten.....                                                                                                                                | 61 |
| Abbildung 16: Synchronisierung von Druck und Echtzeit-Flußwerten .....                                                                                                                                                           | 62 |
| Abbildung 17: Kombination von Arbeitsdiagramm und Echtzeit-Kurven zur Konstruktion der end-diastolischen Druck-Volumen-Relation (=Ruhedehnungskurve, EDPVR).....                                                                 | 63 |
| Abbildung 18: Katheterisierung von Fontan-patienten zur Druckmessung im kardialen MRT unter Vorlastreduktion.....                                                                                                                | 63 |
| Abbildung 19: Exemplarische Druck-Volumen-Kurven an einem Patienten (links) mit Veränderungen in der Ruhedehnungskurve (rechts) .....                                                                                            | 64 |
| Abbildung 20: Cobra-Katheter .....                                                                                                                                                                                               | 87 |
| Abbildung 21: CAD-Zeichnungen des Handgriffes mit Drehmechanismus und verschiedener Spitzen des Ablagesystems.....                                                                                                               | 88 |
| Abbildung 22: Fertig gestelltes Ablagesystems wie es in den LifeValve-Versuchen verwendet wurde .....                                                                                                                            | 89 |
| Abbildung 23: Implantation einer vollständig gezüchteten Pulmonalklappe .....                                                                                                                                                    | 89 |
| Abbildung 24: Schema mit Aufgabenzuordnung der Projektpartner .....                                                                                                                                                              | 90 |
| Abbildung 25: Abfolge von präinterventioneller Bildgebung zur Versuchsplanung, Katheterintervention und Nachuntersuchungen im Tiermodell.....                                                                                    | 91 |
| Abbildung 26: Pulmonalklappen der 1. Generation (dTEHV 1.0) vor Implantation sowie bei Explantation nach 8, 16 und 24 Wochen .....                                                                                               | 91 |
| Abbildung 27: Fünf Einflussbereiche, die zur Entstehung einer .....                                                                                                                                                              | 92 |
| Abbildung 28: Gezüchtete Herzklappe der 2. Generation (dTEHV 2.0) vor und nach Explantation nach 52 Wochen .....                                                                                                                 | 92 |
| Abbildung 29: Segel einer tissue-engineerten Pulmonalklappe (dTEHV 2.0) nach einem Jahr.....                                                                                                                                     | 93 |
| Abbildung 30: Hochfrequenzperforation und Stentimplantation zwischen Aorta ascendens und Pulmonalarterien-hauptstamm (großes Bild a-e). Erfolgskontrolle direkt postinterventionell (kleines Bild a+b) sowie nach 5 Wochen ..... | 94 |
| Abbildung 31: Lage von oberer Hohlvene und rechter Pulmonalarterie im Menschen und im Ferkel.....                                                                                                                                | 95 |
| Abbildung 32: Stentimplantation zwischen oberer Hohlvene und rechter Pulmonalarterie .....                                                                                                                                       | 96 |
| Abbildung 33: Akteure im Translationsprozess und .....                                                                                                                                                                           | 98 |

## 5.3 Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Vergleich quantitativer und semiquantitativer Messergebnisse des regionalen myokardialen Blutflusses in Absolutwerten und Relativwerten bezogen auf den Ausgangswert ..... | 14 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## 6. Danksagung

An dieser Stelle danke ich zuallererst meiner Frau, ganz besonders meinen Eltern, meinen Geschwistern und all unseren wunderbaren Kindern. Ohne sie bliebe mir die Sinnhaftigkeit der Forschung für Kinder abstrakt.

Die erste Begeisterung für das Ausprobieren, Erforschen und Entdecken wurde durch meine Eltern geweckt und gefördert. Diese Begeisterung ist bis heute eine wichtige Motivationsquelle geblieben. Sie in den leuchtenden Augen unsere Kinder wiederzufinden, ist für mich eines der schönsten Lebensziele.

Begeisterung verbunden mit Freude an seiner Arbeit spürte ich auch bei Herrn Prof. Johannes Böck, der mir das Thema meiner Dissertation vorschlug und sie nach seinem Weggang an meinen Doktorvater Prof. Matthias Gutberlet weitergab. Zu später Stunde im Herzkatheter und MRT zu stehen und an neuen Methoden zu basteln, ließ mich seitdem nicht mehr los.

Wer, wenn nicht Herr Prof. Peter P. Lange verkörpert die Begeisterung für die Kinderkardiologie. Ihm möchte ich dafür danken, dass er mein erster Chef war, der mich aussuchte und mir vertraute. In unverwechselbarer Art ist durch ihn bis heute mein Verständnis von „Chefsein“ geprägt. Ich bin froh, mich als einen seiner Schüler bezeichnen zu dürfen.

Er gab mich zu Beginn meiner Klinik­tätigkeit in die forsch­erische Obhut von Herrn Prof. Hashim Abdul-Khaliq, in dem ich einen begabten Ideenfinder verbunden mit einem freundschaftlichen Vertrauten fand. Sie beide schufen das nötige Mikroklima, das dem Gedeihen der zarten Forschungspflanze förderlich war.

Um im Bilde zu bleiben möchte ich hervorheben, dass Herr Prof. Felix Berger der Pflanze zu Wachstum und Aussaat verhalf und sie durch einige Unwetter hindurch beschützte. Aufgrund seiner ausgeprägten nautischen Kenntnisse verstand er das Auf und Ab der Gezeiten, sah Stürme heraufziehen und half, Cliffs zu umschiffen. Für seine Unterstützung als Steuermann möchte ich mich herzlich bei ihm bedanken.

Ihnen allen sei diese Arbeit gewidmet.

## 7. Erklärung

nach § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 16.06.16

.....

Ort, Datum