
UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin

Prof. Dr. E.S. Debus

**Etablierung eines transkardialen Zugangs zur endovaskulären
Versorgung der thorakalen Aortenpathologien.**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von

Klaas Peymann
aus Bremen

Hamburg 2013

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am 24.09.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Vorsitzender Prüfungsausschuss: PD Dr. Tilo Kölber

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Christian Detter

Dritter Gutachter: Prof. Dr. Jochen Weil

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Einführung	1
1.2. Thorakale Aortenaneurysmen	2
1.3. Aortendissektionen	4
1.4. Interventionelle Therapie der thorakalen Aorta	7
1.5. Zielsetzung	15
2. Material und Methoden	16
2.1. Einführung	16
2.2. Messsysteme und Messgrößen	16
2.3. Versuchsvorbereitung – Anästhesiologische Maßnahmen	18
2.4. Versuchsvorbereitung – Installation der Messsysteme	19
2.5. Versuchsvorbereitung – Interventionelle Maßnahmen	21
2.6. Fluoreszenzmikrosphärenverfahren	27
2.6.1. Theoretische Grundlagen	27
2.6.2. Versuchsmessung	29
2.6.3. Verarbeitung der Gewebeproben	31
2.6.4. Fluoreszenzintensitätsbestimmung	34
2.7. Versuchsablauf	35
2.8. Statistische Auswertung	39
3. Ergebnisse	40
3.1. Allgemeine Ergebnisse	40
3.2. Hämodynamisches Monitoring und Beatmungsparameter	43
3.3. Quantitative Perfusionsbestimmung	66

4. Diskussion	73
4.1. Schleusenpositionierung	76
4.2. Auswirkungen auf die Hämodynamik	77
4.3. Links-Rechts-Shunt	79
4.4. Limitierung	80
4.5. Schlussfolgerung	82
5. Zusammenfassung	83
6. Abkürzungsverzeichnis	85
7. Abbildungsverzeichnis	86
8. Literaturverzeichnis	87
9. Danksagung	94
10. Lebenslauf	95
11. Eidesstattliche Erklärung	96

1. Einleitung

1.1. Einführung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Haupttodesursachen in den entwickelten Industriestaaten und gewinnen auch in Schwellen- und Entwicklungsländern rasant an Bedeutung (Sans et al. 1997). Im Bereich der thorakalen Aorta sind dies in der Mehrzahl der Fälle Aortenaneurysmen und Aortendissektionen. Weniger häufig sind das penetrierende Aortenulkus (PAU) und das intramurale Hämatom (IMH). Aortendissektion und Aortenaneurysma sind beides Ausdruck einer relativen Gefäßwandschwäche. Sowohl die Entwicklung einer Dissektion auf dem Boden eines Aortenaneurysmas als auch ein sekundäres Aneurysma nach Aortendissektion sind möglich.

Die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz der thorakalen Aortenerkrankungen ist begrenzt, da die Diagnose durch den zunächst asymptomatischen Verlauf erschwert wird und im Akutstadium nur etwa 15% der Patienten primär richtig diagnostiziert werden (Kodolitsch et al. 2000, Erbel et al. 2001 b).

Die akuten Aortenerkrankungen nehmen in den Todesursachenstatistiken der industrialisierten Länder bei den Personen über 65 Jahren den 13. Platz ein (Kodolitsch et al. 2003). Meszaros et al. geben für Aortendissektionen für Ungarn eine Inzidenz von 2,9/100.000 Personenjahre an; bei einem Beobachtungszeitraum von 27 Jahren (Meszaros et al. 2000). Clouse et al. geben für die USA 3,5/100.000 Personenjahre an; für thorakale Aortenaneurysmen wird eine Inzidenz von 10,4/100.000 Personenjahren angegeben; bei einem Beobachtungszeitraum vom 15 Jahren (Clouse et al. 2004). Somit ist bei Zunahme der kardiovaskulären Erkrankungen heute von einer höheren Inzidenz auszugehen. Verlässliche Daten, die Inzidenzen weiter nach Lokalisation von Aneurysma oder Dissektion abbilden, sind momentan nicht verfügbar. Für Deutschland existieren keine verlässlichen Daten bezüglich der Inzidenz von Aortenaneurysmen oder Dissektionen der thorakalen Aorta. Eine Überrepräsentation des männlichen Geschlechts mit etwa zwei Drittel der diagnostizierten Fälle konnte für die Aortendissektion gezeigt werden (Hagan et al. 2000).

1.2. Thorakale Aortenaneurysmen

Thorakale Aneurysmen werden nach ihrer Lokalisation – Aorta ascendens, Arcus aortae und Aorta descendens – unterschieden und nach ihrer Form – sacciform, fusiform und Mischformen – klassifiziert.

Unterschieden wird zwischen echten Aneurysmen (Aneurysma verum), mit Aussackung aller Wandschichten, und falschen Aneurysmen (Aneurysma spurium); letztere sind zum Beispiel Folge von einem durchflossenen paraaortalen Hämatom.

Histopathologisch zeigt sich bei echten Aneurysmen unabhängig von der Ätiologie immer eine Beteiligung der Tunica Media und eine konsekutive Struktur- schwäche der Aortenwand.

Ätiologisch im Vordergrund stehen bei Aortenaneurysmen degenerativ entzündliche Veränderungen besonders der Tunica media. Diese zunächst als zystische Media-Nekrose beschriebenen Veränderungen sind mit einem primären Verlust von elastischen Fasern und glatter Muskulatur sowie einer vermehrten Einlagerung von extrazellulärer Matrix in die Tunica Media verbunden (Böcker et al. 2008). Daneben sind angeborene Bindegewebserkrankungen wie das Marfan Syndrom, das Loeys-Dietz Syndrom oder einige Unterformen des Ehlers Danlos Syndroms mit Aortenaneurysmen assoziiert. Ursächlich dafür ist eine fehlerhafte Synthese verschiedener Stützproteine, die mit einer angeborenen Bindegewebsschwäche unter Beteiligung der Gefäße assoziiert ist. Des Weiteren entstehen Aneurysmen der thorakalen Aorta aufgrund von angeborenen Gefäßanomalien, vaskulitischen, infektiösen, traumatischen oder iatrogenen Veränderungen oder sekundär nach einer Dissektion (He et al. 2006, Tang et al. 2005).

Neben diesen strukturellen Veränderungen der Gefäßwand spielen hämodynamische Parameter eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Aortenaneurysmas. Die Gesamtkrafteinwirkung auf die Aortenwand ist direkt abhängig von der absoluten Höhe der Pulskurve und ihrer Anstiegssteilheit (Meszaros et al. 2000). Bei bestehendem arteriellen Hypertonus kommt es somit zu einer erhöhten Kraftereinwirkung auf die Gefäßwand und einer Zunahme der tangentialen Wandspannung. Neben dem arteriellen Hypertonus sind Veränderungen wie eine biskuspidale Aortenklappe, die zu Veränderungen der Flusseigenschaften

führen, Risikofaktoren für das Auftreten eines Aortenaneurysmas (Edwards et al. 1978, Loscalzo et al. 2007). Inwiefern neben den veränderten Flusseigenschaften gemeinsame molekulare Ursachen bei der Aneurysma-Entwicklung und der bikuspiden Aortenklappe zugrunde liegen, ist nicht endgültig geklärt (Silberbach et al. 2009).

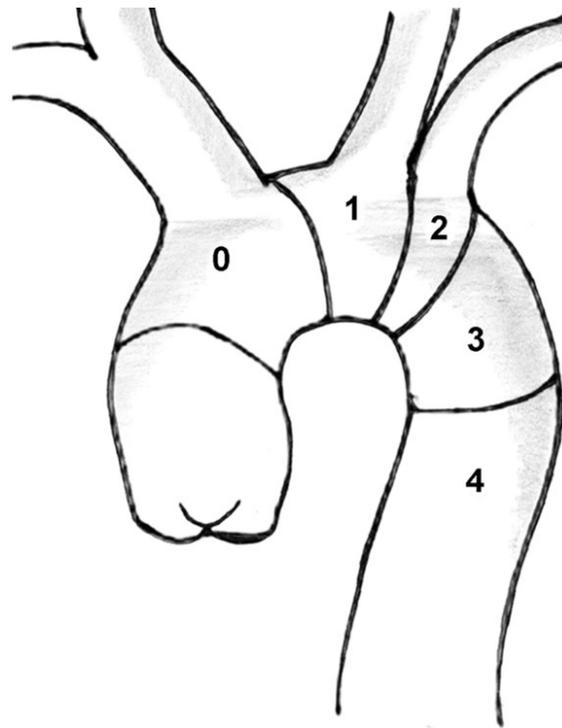


Abbildung 1: Klinische Einteilung der thorakalen Aorta. Abbildung bearbeitet nach Koullias 2010.

Zone 0: Abgang Truncus brachiocephalicus

Zone 1: Abgang Arteria carotis communis sinistra (CCA)

Zone 2: Abgang Arteria subclavia sinistra

Zone 3: Bogenbereich links

Zone 4: Aorta descendens

Als klinische Klassifikation hat sich eine Einteilung der thorakalen Aorta in verschiedene Zonen bewährt (Mitchell et al. 2002). Diese Einteilung orientiert sich an der proximalen Landezone des Endografts in Bezug auf die supraaortalen Gefäßabgänge und hat Bedeutung bei der Planung der endovaskulären Therapie. Unterschieden werden die Zonen 0 bis 4.

Symptomatisch werden thorakale Aortenaneurysmen zumeist durch Kompression benachbarter Strukturen oder im Sinne eines akuten Aortensyndroms (Erbel et al. 2001b). Durch Kompression kommt es zu unspezifischen Symptomen wie Schmerzen, Heiserkeit, Reizhusten, Schluckbeschwerden oder anderen. Symptomatische Aortenaneurysmen sollten einer Behandlung zugeführt werden, da diese eine erhöhte Auftretswahrscheinlichkeit für Sekundärkomplikationen wie Ruptur und Dissektion zeigen (Hiratzka et al. 2010).

Die Behandlungswürdigkeit eines asymptomatischen thorakalen Aortenaneurysmas ergibt sich analog zu den Bauchaortenaneurysmen dann, wenn durch eine Therapie die möglichen Komplikationen, wie zum Beispiel Ruptur und Dissektion, sicher verhindert werden können. Gleichzeitig muss die periprozedurale Morbidität und Mortalität dem Spontanverlauf klar überlegen sein (Ramanath et al. 2009). Daher erfolgt die operative oder interventionelle Therapie risikoadaptiert unter Einbeziehung des Aortendurchmessers, der Aortenkonfiguration, des perioperativen Risikos des Patienten, seiner erwarteten Restlebenszeit sowie der Komplikationsraten des Eingriffs. Präsentiert sich ein Aneurysma im Sinne eines akuten Aortensyndroms, ist dies meist mit einer Ruptur oder Dissektion assoziiert. Eine notfallmäßige Behandlung ist dann immer angezeigt. Rupturen der thorakalen Aorta werden operativ oder im Descendens-Bereich endovaskulär versorgt. Im Ascendens- und Bogenbereich ist die operative Therapie weiterhin Standard, auch wenn mittlerweile verschiedene endovaskuläre Verfahren oder Hybrid-Techniken im klinischen Einsatz sind. Eine Ausschaltung des Aneurysmas muss dabei zur Sekundärprophylaxe erfolgen (Hiratzka et al. 2010).

1.3. Aortendissektionen

Aortendissektionen sind durch einen Einriss der Intima mit Aufspaltung der Gefäßwand und Einblutung in die Tunica Media gekennzeichnet. Charakteristischerweise kommt es zu einer Wühlblutung, die sich nach distal fortsetzt. Der primäre Einriss wird als Entry bezeichnet. Findet das intramurale Hämatom, auch als falsches Lumen bezeichnet, distal wieder Anschluss an das wahre Gefäßlumen wird dies als Re-entry bezeichnet. Die Dissektion kann aus einem

vorbestehenden Aneurysma, einem IMH oder PAU entstehen, oder sich in einer nicht aneurysmatisch veränderten Aorta entwickeln (Anagnostopoulos et al. 1975, Kodolitsch et al. 2000, Kodolitsch et al. 2003, Erbel et al. 2001a).

Die Einteilung der Dissektion erfolgt nach Stanford oder DeBakey. Beide Einteilungen orientieren sich an der Lokalisation des primären Entry. DeBakey unterscheidet weiterhin, wie weit nach distal sich die Dissektion ausbreitet.

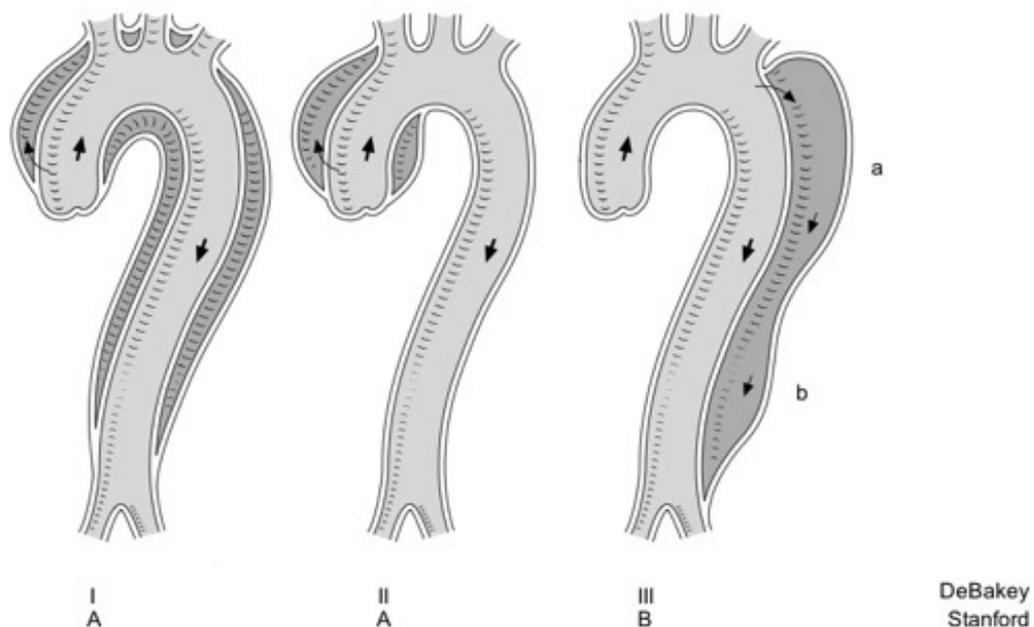


Abbildung 2 zeigt die Einteilung der Aortendissektion nach Stanford und DeBakey. Abbildung bearbeitet nach Brunner 2011.

Stanford A: Entry vor dem Abgang der Arteria subclavia sinistra

Stanford B: Entry nach dem Abgang der Arteria subclavia sinistra

DeBakey I: Aorta ascendens und descendens betroffen

DeBakey II: Nur Aorta ascendens betroffen

DeBakey IIIa: Nur Aorta descendens bis zum Zwerchfell reichend

DeBakey IIIb: Nur Aorta descendens über das Zwerchfell hinausreichend

Ätiologisch stehen die gleichen Erkrankungen im Vordergrund wie bei der Aneurysma-Entwicklung; eine arterielle Hypertonie findet sich bei der Mehrheit der Patienten und scheint eine pathophysiologisch wichtige Rolle zu spielen

(Hagan et al. 2000). Neben dem charakteristischen Thoraxschmerz, treten abhängig von der Lokalisation Symptome auf, die durch eine periphere Ischämie bedingt sind. Diese kann durch permanente oder dynamische Einengung eines Gefäßabganges oder durch fortschreitende Dissektion in abgehende Arterien zustande kommen. Sind Aortenbogenabgangsgefäße betroffen, treten cerebrale Ischämiesyndrome und Armschämien auf. Weiter distal kommt es zu Symptomen der Eingeweide-Ischämie und zur Ischämie der unteren Extremität. Allerdings sind auch asymptotische oder oligosymptomatische Fälle möglich. Es kann zu einer Chronifizierung oder zum sekundären Aneurysma kommen. Im Verlauf werden sowohl eine Größenzunahme des falschen Lumens oder eine Thrombosierung beobachtet (Erbel et al. 2001b).

Die Typ A-Dissektion macht etwa 60% aller Aortendissektionen aus und geht für die Patienten, die ein Schwerpunktkrankenhaus erreichen, mit einer Gesamtmortalität von circa 30% einher (Tsai et al. 2009). Die operative Therapie umfasst einen partiellen oder vollständigen Bogenersatz und eine Rekonstruktion der Aorta ascendens mitsamt des Aortenklappenapparates (David-, Ross- oder Yacoub-Operation). Seltener erfolgt ein vollständiger Ersatz der Aortenklappe (Bentall-Operation) in Kombination mit einer Gefäßprothese. Ebenfalls zum Einsatz kommt hier das Elephant-Trunk-Verfahren. Hierbei erfolgt nach dem Primäreingriff eine offene oder endovaskuläre Versorgung der Aorta descendens. Die operativen Therapieverfahren sind der konservativen Behandlung klar überlegen, gehen jedoch selbst mit einer Mortalität von 16% bis 31% abhängig vom präoperativem Zustand des Patienten einher (Tsai et al. 2009). Wegen der hohen Morbidität und Mortalität der operativen Therapie kann für ältere und vorerkrankte Patienten ein interventioneller Behandlungsansatz sinnvoll sein.

Sobocinski et al. konnten anhand von präoperativen Angio-Computertomographien von Patienten mit Typ-A Dissektion zeigen, dass bei etwa 50% der Untersuchten eine endovaskuläre Versorgung potentiell möglich ist (Sobocinski et al. 2011). Eine interventionelle Therapie wird bisher generell nicht empfohlen (Hiratzka et al. 2010).

Die Dissektion vom Stanford Typ B wird in der Regel konservativ behandelt. Eine operative oder endovaskuläre Therapie ist bei stattgehabter oder drohender Ruptur, fortschreitender Dissektion oder Aneurysmabildung sowie konservativ nicht zu beherrschenden Blutdruckwerten oder Schmerzen indiziert. Malperfusionssyndrome werden primär interventionell behandelt (Slonim et al. 1996, Williams et al. 1997). Die operative Therapie der Wahl ist die endoprothetische Stentgraftimplantation, die mit hohem technischen Erfolg durchgeführt werden kann (Nienaber et al. 1999, Nienaber et al. 2005). Eine Überlegenheit einer primär endovaskulären Therapie hat sich in großen Registerstudien gezeigt (Cheng et al. 2010).

1.4. Interventionelle Therapie der thorakalen Aorta

Die Etablierung neuer endovaskulärer Verfahren hat in den letzten Jahren dazu geführt, dass ähnlich wie bei den Bauchortenaneurysmen zunehmend auch ältere multimorbide Patienten einer Therapie zugeführt werden können.

Erstmals beschrieben wurde die endovaskuläre Therapie eines thorakalen Aneurysmas (TEVAR) bei Dake et. al im Jahr 1994 und hat sich seitdem zu einem etablierten Verfahren mit im Vergleich zur offenen Operation geringerer perioperativer Mortalität, Morbidität und verkürzter Krankenhausverweildauer bei vergleichbaren Langzeitergebnissen entwickelt (Bavaria et al. 2007, Dake et al. 1994). Auch bei den komplizierten Typ-B Dissektionen nach Stanford sind endovaskuläre Verfahren die Therapie der Wahl. Interventionelle Verfahren sind das Einbringen von zumeist kurzstreckigen Stentgrafts zur Abdichtung des proximalen Entrys der Dissektionsmembran oder die perkutane Intimafensterung bei Malperfusionssyndromen (Fattori et al. 2006, Slonim et al. 1996, Williams et al. 1997).

Die TEVAR wird bei ausreichender Landezone und Patienten mit traumatisch oder degenerativ bedingten Aneurysmen mittlerweile als Standardtherapie empfohlen (Hiratzka et al. 2010).

Es gibt Bestrebungen, auch die proximalen Aortenabschnitte, die bis an die Arteria subclavia sinistra oder darüber hinaus reichen, einer interventionellen

Therapie zugänglich zu machen. Weniger invasive Behandlungsverfahren könnten wie bei den Typ-B-Dissektionen und den distalen Aortenaneurysmen der Zone 3 und 4 zu einer geringeren Operationsmortalität führen und eine Therapieoption für schwer vorerkrankte Patienten darstellen, die momentan für eine operative Therapie nicht infrage kommen.

Interventionen des Aortenbogens und der Aorta ascendens

Für die Versorgung der thorakalen Aorta in den Zonen 0 bis 3 ergeben sich verschiedene Herausforderungen bei der Implantation einer Endoprothese, da hier die supraaortalen Gefäßabgänge mit in die Behandlung einbezogen werden müssen und eine ausreichend lange Landezone für den Endograft Vorhandensein muss. In der Zone 0 ist es notwendig die angrenzenden Koronarostien und den Aortenklappenapparat zu berücksichtigen.

Bei transfemoralem Zugang ist der Abstand vom Zugangsgefäß größer, weshalb das gesamte System länger aufgebaut sein muss. Besonders bei proximal gelegenen Pathologien und einer kurvenreichen Anatomie kann es zum Verlust des Vorschubs kommen und die Implantation der Endoprothese deutlich erschwert werden (Kölbel et al. 2011). Probleme bei der Platzierung ergeben sich vor allem bei starken Torquierungen bei Prozeduren im Arcusbereich (Lee et al. 2009). Herznah ist ebenfalls mit einer höheren Pulsatilität zu rechnen, welche die exakte Platzierung erschweren kann.

Sollen gebrauchte oder fenestrierte Endoprothesen im Bogen- oder Ascendensbereich zum Einsatz kommen, muss eine Katheterisierung der supraaortalen Gefäße erfolgen. Routinemäßig werden die supraaortalen Gefäße beim Karotis-Stenting oder Prozeduren im Vertebralisgebiet transfemoral katheterisiert. Zu beachten ist hier, dass das Stenting und die Ballondilatation der hirn-zuführenden Arterien mit einem Risiko für periprozedural neu auftretende neurologische Defizite verbunden sind. Ursächlich sind zumeist embolische Infarkte. Besonders komplexe Formationen des Aortenbogens und der supraaortalen Gefäßabgänge sind aufgrund vermehrter Manipulation bei der transfemorale Katheterisierung mit einem erhöhten Risiko periprozeduraler Embolisationen verbunden (Chambers et al. 2010, Madhwal et al. 2008). Erschwert wird die

Behandlung, wenn anatomisch ein Typ-2- oder Typ-3-Arcus vorliegt, bei dem die supraaortalen Gefäße im aufsteigenden Teil des Aortenbogens oder im Bereich der Aorta ascendens aus dem Bogen abgehen, da diese Gefäße nur erschwert retrograd katheterisiert werden können (Liapis et al. 2008). Das Karotis-Stenting geht bei einer Aortenbogenkonfiguration vom Typ-2 und Typ-3 mit einer erhöhten periprozeduralen Komplikationsrate einher (Bladin et al. 2010, Madhwal et al. 2008).

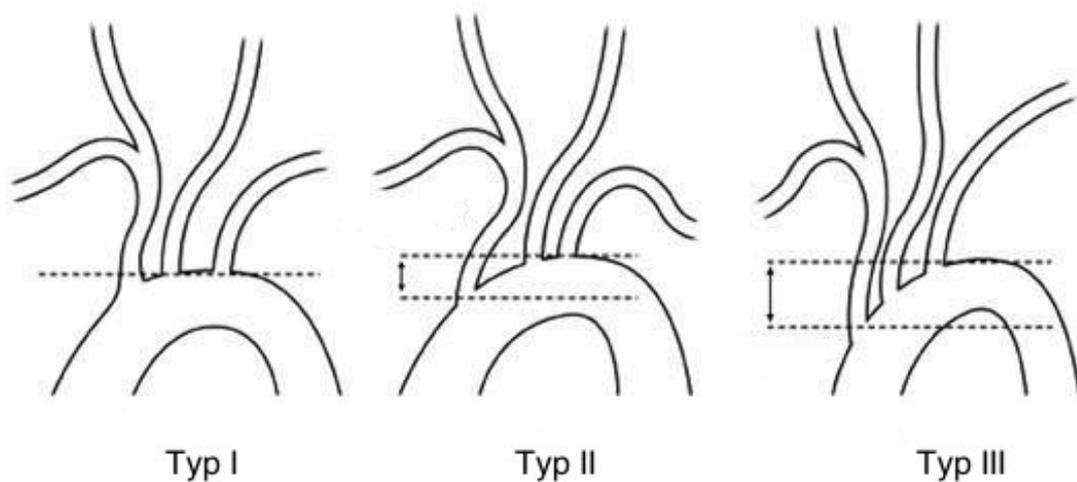


Abbildung 3 zeigt verschiedene anatomische Abgangsvarianten der supraaortalen Gefäße. Abbildung bearbeitet nach Madhwal 2008.

Die Einteilung richtet sich nach dem maximalen Abstand zwischen Abgang des Truncus brachiocephalicus und der Spitze des Aortenbogens in vertikaler Ausrichtung.

Typ I: Abstand weniger als ein Durchmesser der linken Arteria carotis communis (CCA)

Typ II: Abstand ein bis maximal zwei Durchmesser der linken CCA

Typ III: Abstand mehr als zwei Durchmesser der linken CCA

Aktuelle Interventionskonzepte

Standardmäßig werden heute bereits die Aneurysmen der descendierenden Aorta sowie Typ-B-Dissektionen endovaskulär versorgt. Endovaskuläre Verfahren kommen ebenfalls für Veränderungen in den Zonen 0 bis 3 der thorakalen Aorta zum klinischen Einsatz und bieten bereits Lösungsansätze für die genannten Probleme. Eine routinemäßige Versorgung in den Zonen 0 bis 3 konnte sich bisher jedoch nicht etablieren.

Zur besseren Positionierung der Endografts bei Torquierungen oder Stenosen der abhängigen Gefäßabschnitte kommen steife Führungsdrähte zum Einsatz, die eine bessere Positionierung durch leichteren Vorschub der Endoprothese gewährleisten sollen (Kölbel et al. 2011). Die Etablierung eines Durchzugsdrahtes über die rechte Brachialarterie als Führungsschiene für die Endoprothese ist eine weitere Möglichkeit, eine verbesserte Genauigkeit bei der Implantation zu erreichen (Lee et al. 2009).

Bei Aneurysmen der Zonen 0 bis 3 kommen sogenannte Debranching-Verfahren zur klinischen Anwendung. Im ersten Schritt erfolgt die offen chirurgische Freilegung der supraaortalen Gefäße. Diese werden entweder abgesetzt und an unkritischer Position reinseriert (Transposition) oder mit einem extranatomischen Bypass versorgt (Criado et al. 2009). Anschließend erfolgt die Implantation eines Endografts in den Bogenbereich (Kang et al. 2010, Gottardi et al. 2008, Czerny et al. 2003, Hughes et al. 2008). Diese relativ neuen Hybrid-Verfahren sind jedoch bisher aufgrund geringer Fallzahlen nicht ausreichend validiert und werden wegen ihrer Komplexität nur von wenigen Zentren angeboten. Neben diesen neueren Verfahren gibt es für Aneurysmen, die sowohl den Aortenbogen als auch die Aorta descendens oder den thorakoabdominellen Bereich einschließen, die Elephant-Trunk-Technik. Dieses etablierte Verfahren kombiniert den offen chirurgischen Ersatz des Ascendens- und oder Bogenbereichs mit einer anschließenden offenen oder mittlerweile zumeist endovaskulären Therapie der distalen Aortenabschnitte. Durch dieses Verfahren ist es zwar möglich, einen Zwei-Höhlen-Eingriff zu vermeiden, die Versorgung der proximalen Aortenabschnitte erfolgt aber über eine Sternotomie und unter Zuhilfenahme der extrakorporalen Zirkulation (Ius et al. 2011, Greenberg et al. 2005).

Für die Zone 2 ergibt sich die Möglichkeit, die linke Arteria subclavia zu überstenten. Klinisch relevante Komplikationen sind selten, können jedoch bei einem Teil der Patienten auftreten. Daher sollte eine vorherige Risikoabschätzung erfolgen (Criado et al. 2009). Einige Autoren empfehlen eine Revaskularisation dieses Gefäßes für den Großteil der Patienten (Weigang et al. 2011, Matsumura et al. 2009, Criado et al.

2009, Noor et al. 2008). Die übrigen supraaortalen Gefäße müssen bei primärer Offenheit revaskularisiert werden.

Criado et al. beschreiben die Versorgung der Zonen 1 und 2 durch die Implantation von Stentgrafts in die linke Arteria subclavia und linke Arteria carotis communis parallel zum Prothesenhauptkörper in der Chimney-Technik (Criado et al. 2009). Analog dazu beschreiben Yoshida et al. die zeitgleiche Implantation von Via-Bahn Grafts, in die linke und rechte Arteria carotis communis mit gleichzeitiger parallel Implantation eines Endografts bis in die Aorta ascendens (Yoshida et al. 2011). Ein anderes Konzept für die Versorgung bis zur Zone 0 wird von Yuan et al. (Yuan et al. 2008) mittels eines fenestrierten Endografts beschrieben. Komplette endovaskuläre Verfahren für die proximalen Aortenaneurysmen der Zonen 0 bis 3 sind momentan routinemäßig nicht verfügbar (Criado et al. 2008). Für Typ A-Dissektionen ist ebenfalls eine endovaskuläre Abdichtung des Entry mittels eines gecoverten Endografts beschrieben (Inhken et al. 2004).

Zugangswege zum Aortenbogen und der Aorta ascendens

Neben den oben genannten Problemen ist der Zugangsweg bei Interventionen im Aortenbogenbereich und der Aorta ascendens von besonderer Bedeutung. Die Implantation von endovaskulären Gefäßprothesen in den proximalen Aortenabschnitten setzt voraus, dass ausreichend große Zugangsgefäße für die großkalibrigen Stentgrafts und die entsprechenden Einführungssysteme zur Verfügung stehen.

Die Standardzugänge zur Aorta sind weiterhin die arteriellen Femoral- und Iliakalgefäße, welche bei einer großen Anzahl von Patienten Verkalkungen und arteriosklerotisch bedingte Stenosen oder bereits im intakten Zustand einen zu geringen Durchmesser aufweisen. Vor allem bei weiblichen Patienten kann dies beobachtet werden (Kölbel et al. 2011). In 10 bis 30% der Fälle ist dieser Zugangsweg primär für eine TEVAR ungeeignet (Criado et al. 2009). Dieser retrograde arterielle Zugang kann durch knick- und kurvenreiche Gefäßverläufe sowie aneurysmatische Veränderungen in den Femoral- und Iliakalgefäßen sowie den distalen Aortenabschnitten erschwert werden. In der Folge können Probleme bei der Implantation des Stentgrafts auftreten (Bowman et al. 2009).

Verfahren, die einen axillären Zugang zur TEVAR des Aortenbogens und der Aorta descendens nutzen, sind beschrieben, wobei sowohl die linke als auch die rechte Arteria axillaris genutzt werden können (Saadi 2010). Einen weiteren möglichen Zugangsweg bietet die Arteria carotis communis, wobei hier ein rechtsseitiger Zugang gewählt werden sollte (Criado et al. 2009, Murray et al. 2006, Estes et al. 2001). Auch die Direktpunktion der Aorta ist möglich (Carpenter et al. 2002).

Des Weiteren sind in der Fachliteratur Verfahren beschrieben, die einen transapikalen Zugang zur Aorta ascendens- und descendens nutzen. Dieser Zugang wird mittlerweile routinemäßig zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation verwendet (Ye et al. 2011). Dieser Zugangsweg wurde bereits tierexperimentell zur Endograftversorgung der descendierenden Aorta untersucht und ist klinisch mehrfach zur Anwendung gekommen sowie in Fallberichten beschrieben (Grenon et al. 2008, MacDonald et al. 2009; Szeto et al. 2010). Der transapikale Zugangsweg erfordert eine linksseitige Minithorakotomie und Präparation des linken Apex mit der Möglichkeit einer irreparablen Myokardschädigung (Kölbel et al. 2011). Liu et al. beschreiben tierexperimentell einen subxyphoidalen Zugang zum rechten Ventrikel, über den nach Ventrikelseptumpunktion eine kathetergestützte Aortenprothese in nativer Aortenposition implantiert wurde (Liu et al. 2011). Dieser Zugang wird als weniger invasiv beschrieben und verzichtet auf die Eröffnung der Pleurahöhle, ist aber aufgrund anatomischer Unterschiede nicht auf den Menschen übertragbar.

Der transvenöse transseptale Zugangsweg

Neben den zuvor beschriebenen Zugängen steht mit der transvenösen transseptalen Katheterisierung der Aorta analog zum transapikalen Verfahren ein weiterer antegrader Zugangsweg zur Verfügung. Die transvenöse transfemorale Punktion des Vorhofseptums wurde 1958 von Ross et al. und Cope et al. eingeführt und diente zunächst der diagnostischen Messung des linksatrialen Blutdrucks (Ross et al. 1959, Cope et al. 1959). Durch die Entwicklung des Swan-Ganz-Katheters verlor die direkte Messung des linksatrialen Drucks mittels transseptaler Punktion an Bedeutung (Swan et al. 1970).

Als Zugangsgefäß wird standardmäßig die Vena femoralis gewählt. Die Punktionsstelle liegt in der Fossa ovalis des Vorhofseptums. Eine genaue Identifikation ist wichtig, um eine Punktion anderer anatomischer Strukturen zu vermeiden. Eine Orientierung kann durch verschiedene Hilfskatheter (Sinus-Coronarius-Katheter, Pigtail-Katheter in der Aortenwurzel, His-Katheter) erfolgen. Die Punktion wird klassischerweise mit einer Brockenbrough-Nadel durchgeführt. Diese wird kathetergestützt im rechten Vorhof platziert. Nach Identifikation der Fossa ovalis und Punktion kann die Erfolgskontrolle mithilfe von Kontrastmittelinjektion, einer Drucksonde oder einer Blutgasanalyse über die Punktionsnadel erfolgen. Eine weitere Möglichkeit die transseptale Punktion sicher durchzuführen, ist die Verwendung einer ICUS-Sonde (Intra-kardialer-Ultraschall). Eine genaue Darstellung des technischen Ablaufs findet sich bei Tzeis et al. (Tzeis et al. 2010).

Heute wird dieses Verfahren für verschiedene kathetergestützte Interventionen genutzt und hat sich zunächst bei der Ablation supraventrikulärer und ventrikulärer Rhythmusstörungen etabliert (Babalarios et al. 2008). Im Bereich des linken Vorhofs konnte eine Ebenbürtigkeit des Verfahrens gezeigt werden und hat den retrograden Zugangsweg weitgehend abgelöst (Law et al. 2001). Des Weiteren werden über diesen Zugang Therapien durchgeführt, wie der Vorhofohrverschluss bei Vorhofflimmern, der interventionelle ASD-Verschluss, der Verschluss paravalvulärer Leckagen nach operativem Mitralklappenersatz und die kathetergestützte Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz (Mitralclipping). Das Mitralclipping wird inzwischen regelmäßig bei der Mitralinsuffizienz von Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko durchgeführt. Die Behandlung umfasst die Verwendung transseptaler Schleusen mit einem Außendurchmesser von bis zu 24F (Whitlow et al. 2012, Franzen et al. 2009). Ultraschallgesteuert wird das System über die Mitralklappe geführt und beide Mitralsegel mittels Clip verbunden. Dies führt zur Reduktion der Mitralinsuffizienz. Das Verfahren zeigt, dass großkalibrige Einführungssysteme über einen transseptalen Zugang im linken Herzen platziert werden können.

Der klinische Einsatz der transvenösen transseptalen Katheterisierung der Aorta beschränkt sich auf wenige Fallberichte. Pearce et al. nutzten den trans-

venösen transseptalen Zugang zur Aortenwurzel ebenso wie Farah et al. zur Durchführung einer Koronarangiographie bei gleichzeitiger Stenose der aortoiliakalen und axillären Gefäße (Farah et al. 1998, Pearce et al. 1992). Von Joseph et al. wurde dieser Zugang zur Aortographie und zum Stenting der rechten Arteria carotis communis bei Pulsless-Disease Typ-3 verwendet (Joseph et al. 1997). Cribier et al. nutzten diesen Zugang zum interventionellen stentgestützten Aortenklappenersatz (Cribier et al. 2002). Für den kathetergestützten Aortenklappenersatz haben sich der transfemorale und transapikale Zugang durchgesetzt. Kölbel et al. nutzten den transseptalen Zugang zur Etablierung eines Durchzugsdrahtes zur Endograftplatzierung bei TEVAR (Kölbel et al. 2010).

Vorteilhaft am transvenösen transseptalen Zugang erscheinen:

- die Möglichkeit zur Etablierung eines Durchzugsdrahtes zur verbesserten Positionierung bei verschiedenen TEVAR-Verfahren;
- die Möglichkeit, im Vergleich zum brachiofemorale Durchzugsdraht den Truncus brachiocephalicus und proximal davon gelegene Gefäßabschnitte versorgen zu können;
- die einfache Möglichkeit zur antegraden Katheterisierung der supraaortalen Gefäßabgänge;
- die Umgehung von Stenosen und Torquierungen der Aorta und den abhängigen Stromgebieten;
- die Verfügbarkeit der Vena femoralis als großlumiges venöses Zugangsgefäß;
- der Verzicht auf eine großlumige arterielle Punktion;
- der Verzicht auf eine Minithorakotomie und direkte Schädigung des Myokards im Vergleich zu transapikalen Zugangswegen;
- die theoretische Möglichkeit, großkalibrige Endografts transvenös transseptal einzubringen.

1.5. Zielsetzung

Ziel der vorgelegten Studie ist es, erstmals die Möglichkeit zur Etablierung eines transvenösen transseptalen Zugangs zur Aorta zu demonstrieren und die Auswirkungen auf Hämodynamik und Endorganperfusion zu untersuchen. Hierzu wurden verschiedene Gefäßschleusen in den Größen von 6F bis 16F transseptal in die Aorta ascendens eingebracht.

2. Material und Methoden

2.1. Einführung

Als Versuchstiere dienten deutsche Hausschweine mit einem Gewicht von im Mittel 61,75kg (stabw. +/- 9,96kg). Diese eigneten sich für hämodynamische Untersuchungen besonders, da sowohl die Herzgröße als auch die Anatomie mit der des Menschen vergleichbar sind. Es wurde zunächst ein transeptaler Durchzugsdraht angelegt (Kölbel et al. 2010). Der Durchzugsdraht verlief von der Vena cava inferior bis in den rechten Vorhof, über eine Punktion weiter in den linken Vorhof, über Mitral- und Aortenklappe bis in die Aorta descendens, wo er über eine Schleuse ausgeleitet wurde. Über diesen Draht wurden transkardiale Gefäßschleusen mit einem Innendurchmesser von 6F, 8F, 10F, 12F, 14F und 16F in der Aorta ascendens platziert. Die Auswirkungen auf das Kreislaufverhalten wurden über verschiedene hämodynamische Parameter quantifiziert und mit invasiven Monitoringverfahren erfasst. Die Organperfusion wurde mit dem Verfahren der Fluoreszenzmikrosphärenmessung quantifiziert.

Alle Tierversuche wurden nach Prüfung durch die Ethikkommission der Universität Hamburg im Versuchstier-OP der Versuchstierhaltung des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf durchgeführt.

2.2. Messsysteme und Messgrößen

Die Beeinträchtigung der Kreislauffunktion durch die Versuchsinterventionen wurde über hämodynamische Messgrößen sowie anhand der Auswirkungen auf die Beatmungsparameter quantifiziert. Der Einfluss der Versuchsinterventionen auf die Endorganperfusion wurde anhand des in Abschnitt 2.6. beschriebenen Fluoreszenzmikrosphärenverfahrens untersucht und an Hirn, Herz und Lunge bestimmt. Hämodynamische Messgrößen waren der mittlere arterielle Blutdruck (MAD), der zentralvenöse Blutdruck (ZVD), der pulmonalarterielle Druck (PAD), der linksatriale Druck (LAD) indirekt als pulmonalarterieller Verschlussdruck (Wedge-Druck), die Herzfrequenz (HF), das Herzzeitvolumen (HZV), der sys-

temisch vaskuläre Widerstand (SVR) und der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR).

Der mittlere arterielle und der zentralvenöse Druck wurden mittels eines handelsüblichen Druckabnehmers bestimmt. Für die Messung des Wedge-Drucks wurde ein Pulmonalkatheter verwendet. Die Bestimmung des HZV, der Herzfrequenz, des systemisch und pulmonal vaskulären Widerstandes wurde mittels eines PiCCO-Plus-Systems (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) realisiert; ebenfalls erfolgte hierüber eine zusätzliche Bestimmung des arteriellen Mitteldrucks.

Studien zur Zuverlässigkeit der HZV-Bestimmung mittels PiCCO-Plus-Systems zeigen, dass sich auch bei Zuständen kardialer Instabilität und bei eröffnetem Thorax im Vergleich zu diskontinuierlichen Verfahren hinreichend genaue Messungen realisieren lassen (Reuter et al. 2005).

Bei druckkontrollierter maschineller Beatmung wurde als abhängiger Beatmungsparameter das Atemhubvolumen gemessen.

Es wurden Blutgasanalysen der arteriellen und zentralvenösen Blutproben angefertigt. Bestimmt wurden der arterielle und zentralvenöse Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2 , PvCO_2), die arterielle (SaO_2) und zentralvenöse (SvO_2) Sättigung, Laktat, Glukose, die Hämoglobinkonzentration (Hb) und die Elektrolyte Natrium (Na^+) und Kalium (K^+). Diese Werte dienten nur der perioperativen Überwachung der Versuchstiere und gingen nicht in die Auswertung mit ein.

<i>Messgerät/-verfahren</i>	<i>Lokalisation</i>	<i>Erhobene Parameter</i>
Arterielle Drucksonde	Art. carotis re.	MAD
Swan-Ganz-Katheter	V. jugularis interna re.	ZVD, ZVD, LAD
PiCCO-Plus-System	V. jugularis interna re. Aorta abdominalis	MAD, HF, HZV, SVR, PVR
Blutgasanalyse arteriell	Art. carotis re.	PaO ₂ , PaCO ₂ , SaO ₂ , Hb, K ⁺ , Na ⁺ , Glucose, Laktat
Blutgasanalyse venös	V. jugularis interna re.	SvO ₂ , PvO ₂ , PvCO ₂
Beatmung	Beatmungsgerät	AHV
Mikrosphären	Injektion: LA-Katheter Referenz: Pigtail-Katheter Aorta abdominalis Organproben	Organperfusion [ml/min/g]

Tabelle 1. Übersicht über die erhobenen Messparameter, das verwendete Messsystem und den Ort der Messung.

2.3. Versuchsvorbereitung – Anästhesiologische Maßnahmen

Die Prämedikation der nüchternen Versuchstiere erfolgte unmittelbar im Stall. Es erfolgte die nicht gewichtsadaptierte intramuskuläre Injektion von 300mg Ketamin, 30mg Midazolam, 320mg Stresnil und 0,5mg Atropin in den Nacken der Versuchstiere. Bei eingetretener ausreichender Sedierung wurde noch im Stall eine Venenverweilkanüle in die Ohrvene der Versuchstiere gelegt. Hierüber erfolgte unter Berücksichtigung des Gewichts und der bereits erreichten Sedierung die intravenöse Gabe von Pentobarbital (240mg-320mg). Nach Transfer der Tiere in den Operationssaal und Lagerung auf dem OP-Tisch

wurde die Narkose nochmals mit der intravenösen Gabe von Pentobarbital (160-240mg/kg KG) vertieft. Anschließend erfolgte über einen medianen Halslängsschnitt eine Tracheotomie und Intubation der Versuchstiere. Hierfür wurde ein 7.0 Tubus der Firma Mallinckrodt benutzt (Lo-Contour Murphy Mallinckrodt Medical, Athlone, Ireland). Die druckkontrollierte Beatmung erfolgte mit einem Beatmungsgerät der Firma Puritan Bennett (Puritan Bennett 7200 Series Ventilatory System, Boulder, USA). Bei einer inspiratorischen Sauerstofffraktion von 0,3 mit 12 Atemhüben pro Minute und einem Plateaudruck von 12mmHg wurde druckkontrolliert beatmet.

Die Narkoseaufrechterhaltung erfolgte als totale intravenöse Anästhesie mit Fentanyl (ca. 7µg/kg KG/h) und Midazolam (ca. 0,4mg/kg KG/h). Volumenverluste wurden über zwei periphere großlumige Venenverweilkanülen mit kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen ausgeglichen. Die Überwachung der Herzkreislaufparameter erfolgte über die Anlage einer invasiven arteriellen Blutdruckmessung in der rechten Arteria carotis communis. Eine ausreichende Oxygenierung wurde mithilfe regelmäßiger Blutgasanalysen überprüft. Zur Verhinderung von Rhythmusstörungen bei intrakardialen Manipulationen durch Drähte, Katheter oder Schleusen wurde nach Narkoseeinleitung 150mg Amiodaron in 100ml Glukose 5% als Kurzinfusion verabreicht.

Nach Versuchsende erfolgte die Euthanasie der Versuchstiere durch die Gabe einer Kombination aus Pentobarbital und einer hochkonzentrierten Kaliumlösung.

2.4. Versuchsvorbereitung – Installation der Messsysteme

Nach Narkotisierung und Lagerung des Versuchstieres erfolgte über den medianen Halslängsschnitt, der bereits als Tracheotomiezugang verwendet wurde, in der Tiefe die Präparation der rechten Vena jugularis interna und der rechten Arteria carotis communis. Nach Anschlingen der Arteria carotis communis rechts und distaler Ligatur wurde in diese eine 6F Schleuse eingelegt (Terumo Radiofocus IntroducerII 6F, Tokyo, Japan). Dieser Zugang diente zur kontinuierlichen invasiven Blutdruckmessung und zur Abnahme arterieller Blutproben

zur Blutgasanalyse. Nach dem gleichen Verfahren wurde in die Vena jugularis interna rechts eine 8F Schleuse (Terumo Radiofocus IntroducerII 8F, Tokyo, Japan) eingebracht. Über diesen Zugang wurde ein Swan-Ganz-Katheter eingeschwenkt (PV2046 VoLEF Catheter Pulmonary artery thermodilution right ventricular fraction catheter 7F 110cm PULSION Medical Systems, München, Deutschland). Außerdem diente dieser Zugang zur Messung des zentralvenösen Drucks, zur Abnahme zentralvenöser Blutgasanalysen und zur Eichung des PiCCO-Systems (PiCCO Plus Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland).

Es erfolgte eine mediane Laparotomie mit Darstellung der Aorta abdominalis und Vena cava inferior in der Tiefe. Distal der Nierenarterienabgänge erfolgte die Punktion der Aorta descendens zur drahtgeführten Einlage des PiCCO-Katheters über eine 7F Zugangsschleuse (Terumo Radiofocus IntroducerII 7F, Tokyo, Japan), wobei die Katheterspitze oberhalb der Viszeralgefäßabgänge zu liegen kam. Die korrekte Lage der Schleusen und Katheter wurde unter Durchleuchtung sichergestellt. Nach Einlage der Schleusen und Katheter wurden 10.000 I.E. Heparin zur Gerinnungshemmung verabreicht.

Zur Durchführung der Mikrosphärenmessung musste der Thorax eröffnet und ein linksatrialer Katheter (Druckmess-Katheter 3,6F, 51cm, Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany) eingebracht werden. Nach Eröffnung des Perikards wurde über eine Tabaksbeutelnaht der LA-Katheter im linken Vorhof platziert.

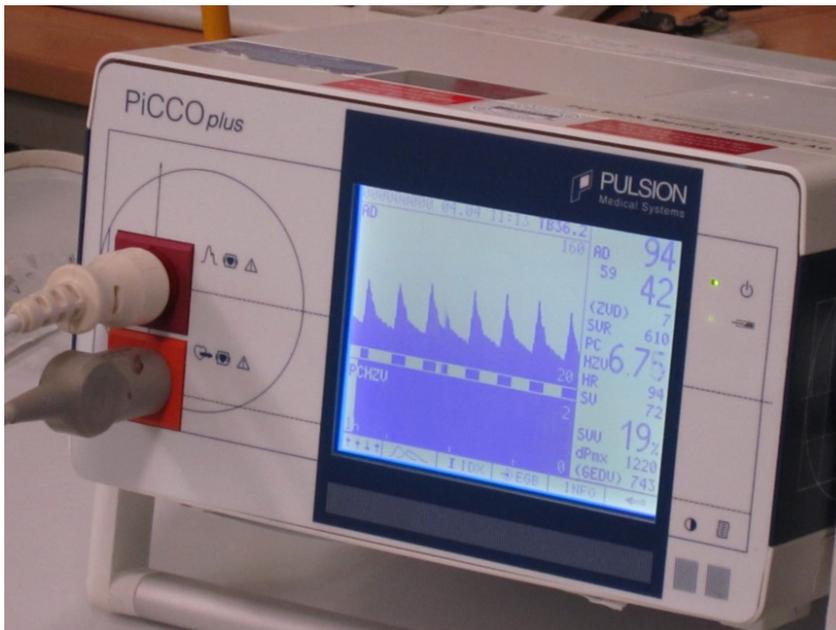


Abbildung 4:
PiCCO-Plus-System
bei der
kontinuierlichen HZV-
Bestimmung

2.5. Versuchsvorbereitung – Interventionelle Maßnahmen

Als venöses Zugangsgefäß wurde die Vena cava inferior verwendet, da beim Versuchstier über die Vena femoralis nicht ausreichend große Schleusen platziert werden konnten. Aus dem gleichen Grund wurde die Aorta abdominalis als arterielles Zugangsgefäß genutzt. Als Zugangsschleusen dienten eine 14F-Schleuse in der Vena cava inferior (Check-Flo Performer Introducer 14F 30cm Cook Incorporated Bloomington, USA) und eine 16F-Schleuse in der Aorta abdominalis (Check-Flo Performer Introducer 16F 30cm, Cook Incorporated, Bloomington, USA). Beide Schleusen wurden drahtgeführt unter Durchleuchtung platziert. Um einen transfemorale Zugangsweg zu simulieren, wurden die Schleusen anschließend über Inzisionen in der Bauchdecke ausgeleitet.

Als Orientierungshilfe wurde vor der transeptalen Punktion ein Pigtail-Katheter (Impulse 5F Pigtail Angiographiekatheter Boston Scientific, USA) in die Aortenwurzel gelegt. In die 14F-Schleuse in der Vena cava inferior wurde über einen 150cm Terumo-Draht (150cm Terumo, Guide Wire M, RF*GA35153M, Terumo Corporation, Angled, Flex L 3cm, .032, Tokyo, Japan) eine SL-0-Schleuse (Swartz Braided Transeptal Guiding Introducer, 8F, 67cm, St. Jude Medical, Minnetonka, MN, USA) mit zugehörigem Dilatator eingebracht; diese wurde bis

in die Vena cava superior vorgeschoben. Der rechte Vorhof, die Vena cava superior und der Sinus coronarius wurde mittels des 150cm Terumo-Drahtes über die SL-0-Schleuse sondiert. Ebenfalls zum Einsatz kamen als Führungsdrähte für die SL-0-Schleuse ein 0,035inch 180cm Aquatrack (Aquatrack Hydrophilic Nitinol Guidewire 0,035inch 180cm Cordis Miami Lake USA) und ein 0,035inch, 180cm Fixed Core Wire (Fixed Core Wire Guide Safe-T-J Curved, Cook, Bloomington, IN, USA, 180cm, 0,035inch).

Für die transseptale Punktion standen Punktionsnadeln in verschiedenen Größen und unterschiedlichen Krümmungen zur Verfügung, die entsprechend der vorgefundenen Anatomie eingesetzt wurden. Die transseptale Punktionsnadel (Transseptal Needle, Cook, Bloomington, IN, USA) wurde in den Dilatator der SL-0-Schleuse eingebracht. Es folgte die Sondierung des Vorhofseptums mit dem SL-0 Schleusensystem und der Punktionsnadel. In der fossa ovalis erfolgte die Punktion des Vorhofseptums. Die linksatriale Lage wurde durch eine Blutgasanalyse bestätigt. Hierfür wurde Blut über die transseptale Nadel aspiriert. Anschließend wurde der linke Vorhof durch Kontrastmittelinjektion dargestellt. Bei korrekter Lage wurde über die SL-0-Schleuse der zugehörige SL-0-Draht bis in den linken Vorhof vorgeschoben, die Punktionsnadel entfernt und drahtgeführt die SL-0-Schleuse im linken Vorhof platziert. Anschließend wurde über einen Führungsdraht die SL-0-Schleuse gegen eine steuerbare Agilis-Schleuse (11,5 Außendurchmesser 8F Innendurchmesser St. Jude Medical) getauscht und mit einem Multi-Purpose-Katheter (MP A2(I) 5F 125cm Cordis Corporation, Miami Lakes, USA) bestückt. Über den Katheter wurde ein 400cm Terumo-Draht (400cm Guide Wire M, NV-GA32403M, Terumo Europe, Angled, Flex L 3cm, .032, Leuven, Belgium) über Mitral- und Aortenklappe bis in die Aorta descendens geführt und entweder direkt oder unter Zuhilfenahme einer Fangschlinge (Indy OTW Vascular Retriever Cook Medical Bloomington USA) über die 16F-Schleuse in der Aorta abdominalis ausgeleitet.

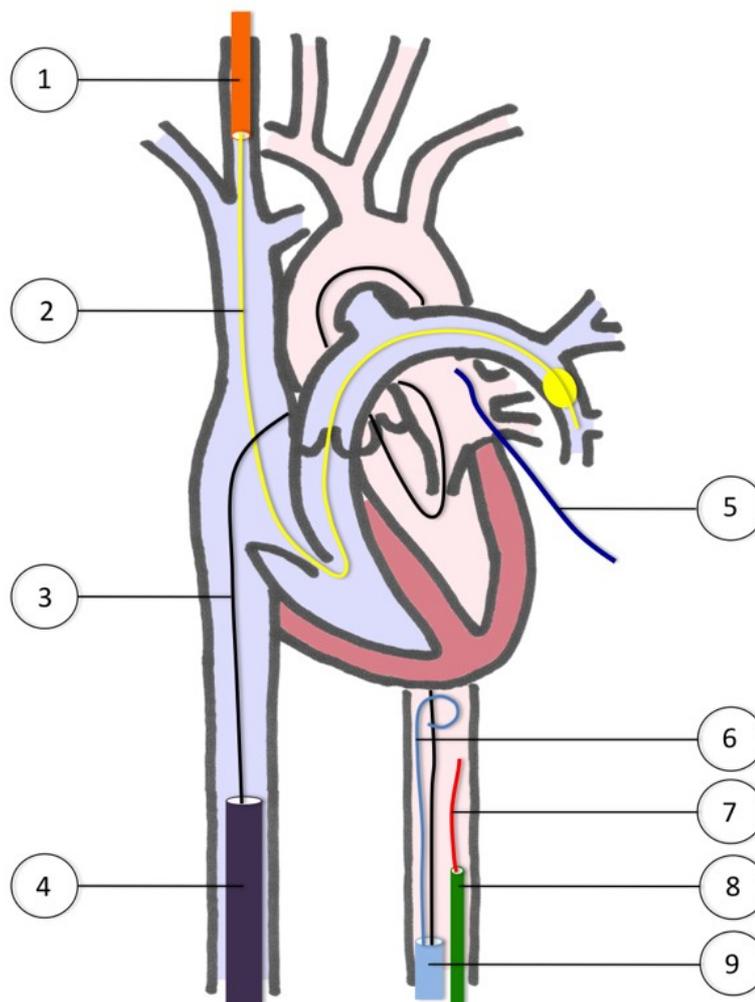


Abbildung 5:

Versuchsaufbau

1. Gefäßschleuse in der Vena jugularis interna
2. Swan-Ganz-Katheter
3. 400cm Terumo-Durchzugsdraht
4. 20F-Zugangsschleuse in der Vena cava inferior
5. LA-Katheter
6. Pigtail-Katheter
7. PiCCO-Plus-Katheter
8. 7F Zugangsschleuse für PiCCO-Plus in der Aorta abdominalis
9. 16F-Zugangsschleuse in der Aorta abdominalis

Die interventionellen Maßnahmen wurden mithilfe eines Siemens-Arcadis-Varic C-Bogens (Siemens AG, München, Deutschland) durchgeführt und dokumentiert.

Zur Darstellung der Anatomie und der Schleusensysteme in situ wurden zwei Tiere unmittelbar nach Versuchsende im Institut für Rechtsmedizin der Universität Hamburg computertomographisch untersucht. Thorax und Abdomen wurden dargestellt; zur besseren Abgrenzung des Gefäßsystems wurden als Kontrastmittel 500-1000ml Raumluft über liegende Gefäßschleusen in Vena cava inferior und Aorta insuffliert.

Abbildung 6a

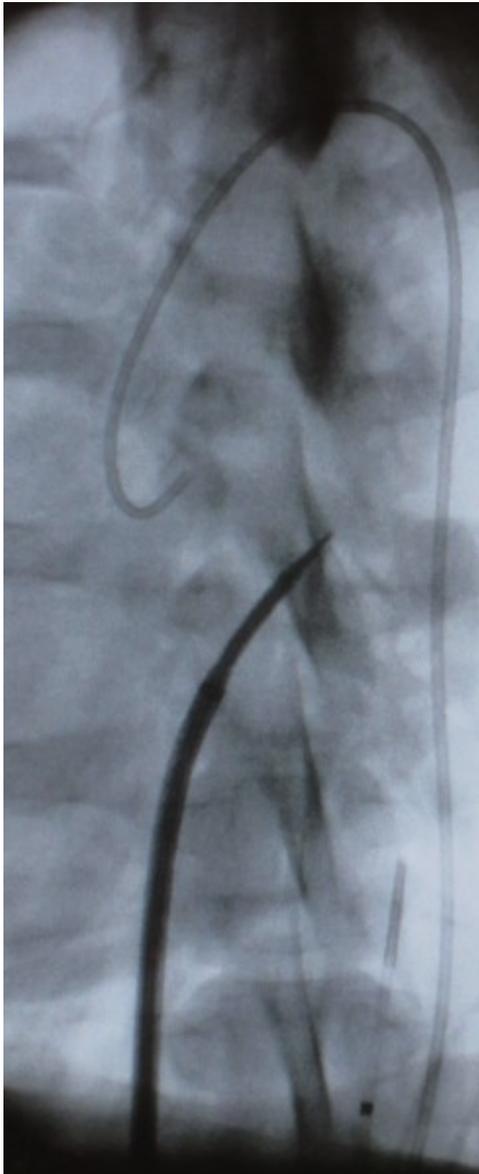


Abbildung 6b

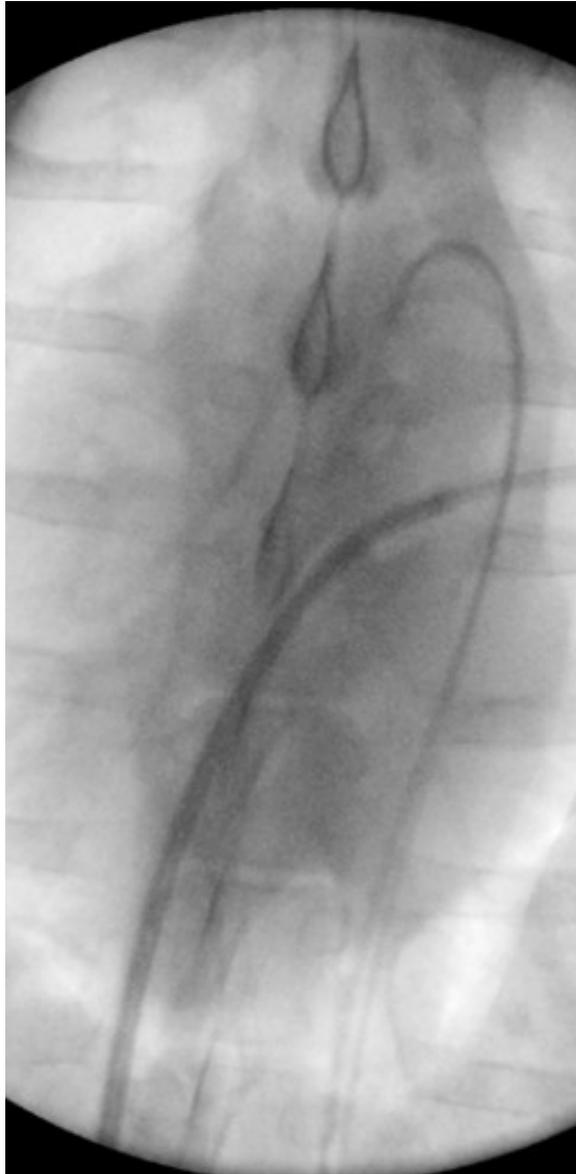


Abbildung 6a: p.a. Aufnahme mit liegendem Pigtail-Katheter in der Aorta ascendens und der im rechten Artrium befindlichen transseptalen Punktionsnadel (hier über eine SL-0 Schleuse eingebracht).

Abbildung 6b: p.a. Aufnahme. SL-0-Schleuse bereits bis in den linken Vorhof vorgeschoben. Punktionsnadel hier ebenfalls im linken Vorhof zu sehen. Pigtail-Katheter in Aortenposition. Der Pulmonalarterienkatheter ist in regelrechter Positon zu erkennen.

Abbildung 6c

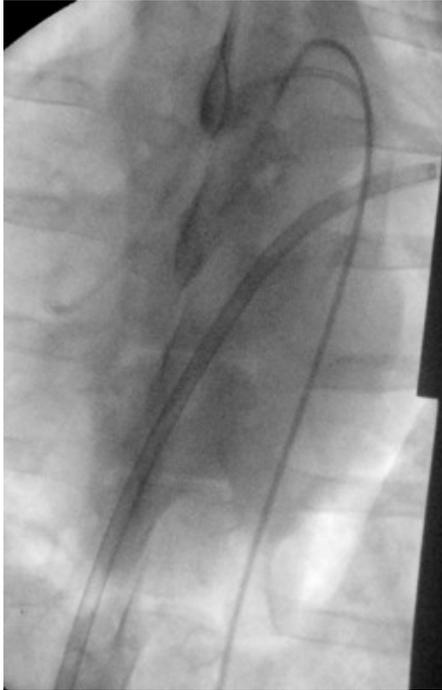


Abbildung 6d



Abbildung 6c: p.a. Aufnahme, Thoraxsperrer am Bildrand. SL-0-Scheuse in den linken Vorhof vorgeschoben. Punktionsnadel im Vergleich zu Abbildungen 6a und 6b entfernt. Pigtail-Katheter in Aortenposition. Der Pulmonalarterienkatheter ist in regelrechter Position zu erkennen.

Abbildung 6d: Schrägaufnahme mit platziertem Durchzugsdraht. Pulmonalarterienkatheter in regelrechter Position zu erkennen. Durchzugsdraht mit deutlichem Loop im Bereich des linken Ventrikels.

Abbildung 6e

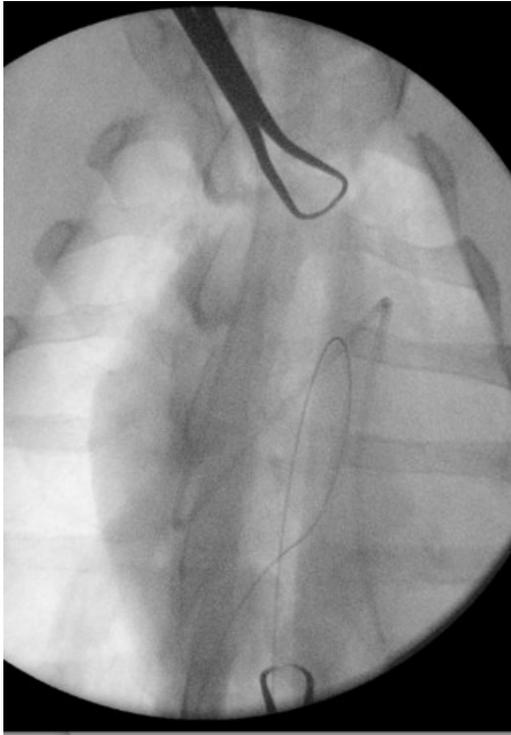


Abbildung 6f

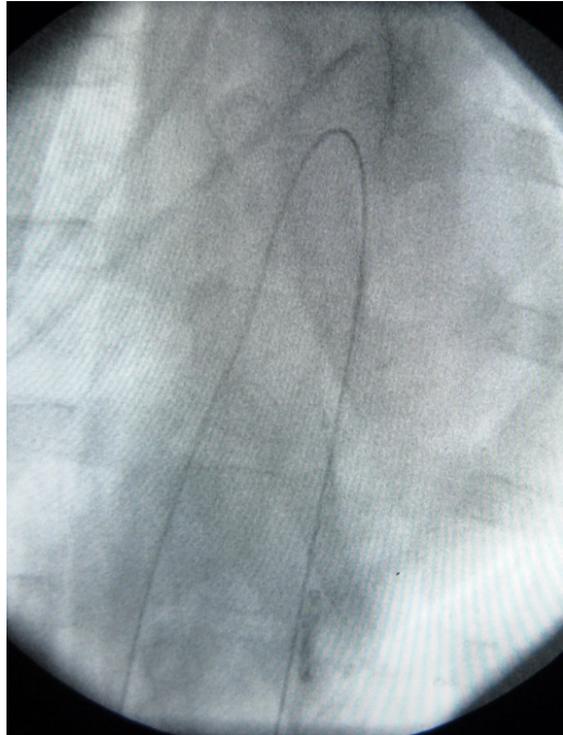
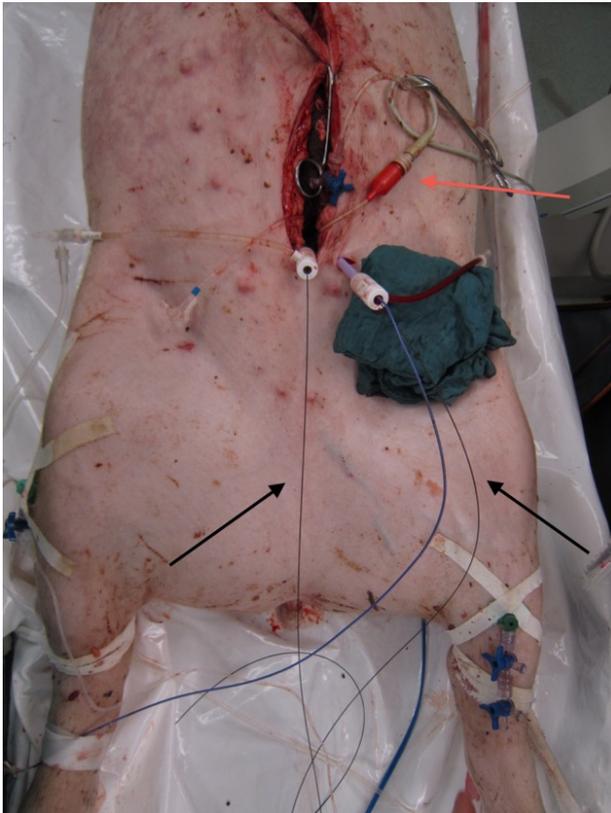


Abbildung 6e und 6f: p.a. Aufnahmen mit transseptalem Durchzugsdraht bis in die Aorta descendens reichend. Im Vergleich zu Abbildung 7a kein Loop mehr im Bereich des linken Ventrikels.



*Abbildung 7:
Versuchstier mit bereits
eröffnetem Abdomen und
eingebrachten Zugangs-
schleusen. Mit schwarzen
Pfeilen ist der transeptale
Durchzugsdraht markiert. In
der arteriellen Zugangs-
schleuse befindet sich
zusätzlich ein Pigtail-
Katheter. Mit einem roten
Pfeil ist der PiCCO-Plus-
Katheter in der Aorta ab-
dominalis markiert.*

2.6. Das Mikrosphärenverfahren

2.6.1. Theoretische Grundlagen

Das Mikrosphärenverfahren ist eine Methode zur direkten Messung der Perfusion am Endorgan. Durch die direkte Messung am Endorgan können verschiedene Organanteile getrennt untersucht und regionale Perfusionsinhomogenitäten identifiziert werden. Da dieses Verfahren jedoch die Explantation der zu untersuchenden Organe voraussetzt, kann es nur in tierexperimentellen Untersuchungen verwendet werden. Man bedient sich bei dieser Methode inerter Trägersubstanzen, den Mikrosphären. Als Trägersubstanzen werden Kunststoffpartikel mit einer Größe zwischen $9\mu\text{m}$ und $15\mu\text{m}$ verwendet (Utley et al. 1974). Ein Durchmesser zwischen 9 und $15\mu\text{m}$ sorgt dafür, dass die injizierten Partikel im Körperkreislauf nicht rezirkulieren können und nach Injektion in den linken

Vorhof im kapillären Endstromgebiet verbleiben (Archie et al. 1973). Größere Partikel hätten unter Umständen Auswirkungen auf die Hämodynamik in vorgeschalteten Gefäßen. Durch die linksatriale Injektion der Mikrosphären wird deren homogene Verteilung im Blutstrom gewährleistet (Buckberg et al. 1971, Kobayashi et al. 1994).

Aus der Menge der Mikrosphären pro Gewebeprobe lässt sich im Nachhinein die Organperfusion zum Zeitpunkt der Injektion bestimmen. Die Organe werden nach Versuchsende explantiert und nach einem festgelegten Schema geschnitten. Die Konzentration der Mikrosphären in einer Organprobe ist proportional zum Blutfluss in diesem Areal. So lässt sich abhängig von der Schnittführung die Durchblutung einzelner Organanteile getrennt beurteilen.

Die Quantifizierung der Organperfusion erfolgt mittels einer arteriellen Referenzprobe. Mithilfe einer Pumpe mit vorgegebener Abnahmegeschwindigkeit wird aus einem großen arteriellen Gefäß die Referenzprobe entnommen (Neutze et al. 1968). Die Referenzprobe stellt ein virtuelles Organ dar, dessen Blutfluss gleich der verwendeten Abnahmegeschwindigkeit ist. Alle Gewebeproben können anschließend in Relation zur Referenzprobe gesetzt werden.

Es gilt:
$$F.org / Int.org \times 1 / m = F.ref / Int.ref$$

$$F.org = F.ref / Int.ref \times Int.org \times 1 / m$$

F.org = Fluss im Organ

F.ref = Fluss in der Referenzprobe

Int.org = Fluoreszenzintensität im Organ

Int.ref = Fluoreszenzintensität in der Referenzprobe

m = Masse der Gewebeprobe

Da die verwendeten Partikel nicht direkt nachgewiesen werden können, werden diese mit einem Tracer markiert. Als Tracer können entweder Radionuklide oder Fluoreszenzfarbstoffe verwendet werden (Glenny et al. 1993). Bei der Verwendung von Radionukliden wird über die Anzahl der radioaktiven Zerfälle

auf die Konzentration der Mikrosphären in der Gewebeprobe zurückgeschlossen (Rudolph et al. 1967, Buckberg et al. 1971). Durch die Beladung der Mikrosphären mit unterschiedlichen Radionukliden mit jeweils charakteristischen Spektren der emittierten Gamma-Strahlung, können verschiedene Messungen an einem Versuchstier durchgeführt werden. Nachteile der Methode sind jedoch die hohen Kosten und der hohe technische Aufwand, der sich beim Umgang mit radioaktiven Stoffen ergibt. Bei der Verwendung von Fluoreszenzfarbstoffen wird deren Konzentration über die in der Fluoreszenzspektrometrie gemessene Intensität bestimmt. Durch die Verwendung unterschiedlicher Fluoreszenzfarbstoffe können an einem Versuchstier mehrere Messungen durchgeführt werden. Zu beachten ist jedoch, dass sich die Fluoreszenzspektren der einzelnen Fluoreszenzfarbstoffe nicht überlagern dürfen. Exzitations- und Emissionswellenlänge jedes Farbstoffs sollten um mindestens 10nm differieren, um eine Überlagerung des emittierten Lichts durch das Exzitationslicht zu vermeiden. Nachteil der fluoreszenzfarbstoff-gekoppelten Mikrosphären ist jedoch, dass für die anschließende fluoreszenzspektrometrische Messung die Fluoreszenzfarbstoffe aus der Gewebeprobe zurückgewonnen werden müssen (Oosterhout et al. 1995).

<i>Fluoreszenzfarbstoff</i>	<i>Exzitationsmaximum [nm]</i>	<i>Emissionsmaximum [nm]</i>
Blue	356	424
Blue-Green	427	468
Yellow-Green	495	505
Orange	534	554
Red	570	598
Crimson	612	638
Scarlett	651	680

Tabelle 2 gibt die Exzitations- und Emissionsmaxima für die verwendeten Fluoreszenzfarbstoffe wieder

2.6.2. Versuchsmessung

Die Mikrosphärenuntersuchungen wurden mit fluoreszierenden Mikrosphären mit einem Durchmesser von 15µm (Molecular Probes, Eugene, Oregon, USA)

durchgeführt. Es wurden die Fluoreszenzfarbstoffe Yellow-Green, Blue, Red, Blue, Green, Crimson, Orange und Scarlet für die Messungen T1 bis T7 genutzt. Jede Mikrosphärenfarbe war in einer injektionsfertigen Suspension in jeweils 0,15 M NaCl mit einem Zusatz von 0,05% Tween-20 und 0,02% Thimerosal gelöst. Ein Milliliter Suspension enthielt 1×10^6 Mikrosphären markiert mit der jeweiligen Fluoreszenzfarbe. Die Suspensionen wurden vor Versuchsbeginn gekühlt bei 8° Celsius und lichtgeschützt gelagert. Für jede Messung wurde jeweils eine Fluoreszenzfarbe verwendet.

Vor Versuchsbeginn wurden die Mikrosphären unmittelbar aus der Kühlung entnommen. Die Mikrosphären wurden drei Minuten auf einem Vortex (IKA Vortex Genius 3 Staufen, Germany) durchmischt und anschließend für fünf bis zehn Minuten in ein Ultraschallbad (VWR Ultrasonic Cleaner, VWR, Seattle, USA) gegeben. Danach wurden die Mikrosphären nochmals für zwei bis drei Minuten auf dem Vortex durchmischt. Von der Mikrosphärensuspension wurden 5 ml entnommen und mit 0,9% NaCl auf 11 ml verdünnt. 1 ml der Lösung wurden in einem Eppendorf-Tube für nachträgliche Untersuchungen zurückbehalten. Das Injektat enthielt somit $4,55 \times 10^6$ Mikrosphären.

Nachdem das jeweilige Schleusensystem drei Minuten in Position war, wurden 10 ml Mikrosphärenlösung über eine Minute gleichmäßig manuell über den LA-Katheter injiziert. Nach Injektion wurde der LA-Katheter ebenfalls gleichmäßig manuell mit 10 ml 0,9% NaCl nachgespült. So wurde sichergestellt, dass alle Mikrosphären in den Kreislauf des Versuchstiers gelangten.

Die arterielle Referenzprobe wurde mit Hilfe der Abzugspumpe und zugehörigem Schlauchsystem über einen Pigtail-Katheter in der Aorta descendens entnommen. Das Schlauchsystem wurde mit 5ml einer 3,13% Natrium-Citrat Lösung zur Antikoagulation vorgespült und mit dem Pigtail-Katheter verbunden. Mit der Abzugspumpe wurde Blut aspiriert bis dieses im Schlauchsystem sichtbar wurde. Bei Injektionsbeginn wurde die Abzugspumpe mit einer Geschwindigkeit von 3,2 ml/min gestartet und die Referenzprobe über drei Minuten abgenommen. Anschließend wurden manuell 10 ml Blut aus dem Pigtail-Katheter in das Schlauchsystem aspiriert. Dieses wurde dann mit 50 ml 0,9% NaCl nachgesült. So wurde sichergestellt, dass alle Mikrosphären aus dem Schlauchsystem und dem Pigtail-Katheter in der Referenzprobe aufgefangen wurden. Die Referenzprobe gelangte über das Schlauchsystem in die Filterein-

heit der verwendeten Sample-Processing-Unit (SPU) (Raab et al. 1999). Die SPU wurde auf einem Absaugsystem befestigt und die Referenzprobe mittels Unterdruck durch den Filter gesogen.

Die Sample-Processing-Unit mit der Filtereinheit und das 1ml Eppendorf-Tube wurden anschließend lichtgeschützt verpackt und zurück in die Kühlung verbracht.

Nach Versuchsende wurden für die anschließenden fluoreszenzspektrometrischen Untersuchungen das Hirn, die Lungenmittellappen beidseits und das Herz der Versuchstiere explantiert. Die Organentnahme erfolgte unmittelbar nach Euthanasie der Versuchstiere. Bei zwei Versuchstieren wurde vor der Organentnahme eine CT-Untersuchung durchgeführt. Die entnommenen Organe wurden bis zur Weiterverarbeitung in einer vierprozentigen Formalinlösung fixiert und lichtgeschützt aufbewahrt.

2.6.3. Verarbeitung der Gewebeproben

Die entnommenen Organe wurden nach einem geeigneten Dissektionsschema geschnitten und anschließend in den Filtrationssystemen, den SPUs, weiterverarbeitet. Nach Digestion der Gewebeproben und Ablösung des Fluoreszenzfarbstoffes von den Mikrosphären erfolgte die vollautomatische fluoreszenzspektrometrische Intensitätsbestimmung der gewonnenen Proben.

Gewebedisektion

Die Gewebe wurden in Dissektate mit einem Gewicht von circa 3 Gramm geschnitten. Zur späteren Auswertung wurde das exakte Gewicht jeder Gewebeprobe notiert. Zur korrekten Erfassung der Organperfusion durfte nur Organparenchym verwertet werden. Größere Gefäße, Bronchialmaterial oder Hirnhaut wurden entfernt. Zur kardialen Perfusionsmessung wurden Gewebeproben aus dem linken und rechten Ventrikel verwendet. Aus dem linken Ventrikel wurde etwa ein zwei Zentimeter unterhalb der Klappenebene beginnender bis an die Herzspitze reichender anteriorer Gewebeblock entnommen. Die Schnittführung

erfolgte im Abstand von einem Zentimeter zum Ramus interventricularis anterior und reichte je nach Organgröße bis zur Seitenwand des linken Ventrikels. Aus dem Gewebeblock wurden der Länge nach fünf Proben geschnitten, die jeweils alle Wandschichten umfassten; Epi-, Myo- und Endokard. Beim rechten Ventrikel wurde analog verfahren.

Zur Messung der pulmonalen Perfusion wurden der linke und rechte Lungenmittellappen verwendet. Es wurden jeweils vier Gewebeproben entnommen, die Probenentnahme erfolgte hierbei immer von Zentral nach Peripher.

Zur Messung der zerebralen Perfusion wurden aus der linken und rechten Hemisphäre jeweils drei Proben entnommen. Die zerebrale Dissektion erfolgte entlang der Stromgebiete der großen hirnersorgenden Arterien. Das Großhirn wurde coronar in vier Anteile geschnitten, das Kleinhirn und der Hirnstamm wurden abgetrennt und in der Medianebene geteilt. Das Stromgebiet der Arteria cerebri anterior wird durch eine Probe aus den medialen Anteilen der Frontalschnitte des Frontal- und Parietallappens sowie den vorderen Anteilen des Thalamus und der Basalganglien repräsentiert. Das Stromgebiet der Arteria cerebri media wird durch eine Probe aus den lateralen Anteilen der Frontalschnitte von Frontal-, Parietal- und Temporallappen repräsentiert. Für das Stromgebiet der von der Arteria cerebri posterior bzw. Arteria basilaris versorgten Hirnabschnitte wurden Teile des Occipitallappens, das Kleinhirn und der Hirnstamm verwendet.

Abbildung 8a



Abbildung 8a: In Formalin konserviertes Herz eines Versuchstiers. Aus dem rechten (linke Bildseite) und linken Ventrikel (rechte Bildseite) sind jeweils zwei Gewebeproben entnommen.

Abbildung 8b



Abbildung 8b: In Formalin konserviertes Hirn eines Versuchstiers. Am unteren Bildrand ist der Hirnstamm samt Kleinhirn zu erkennen. Darüber vier Frontalschnitte aufsteigend von caudal nach rostral mit bereits entnommenen Gewebeproben am linken und rechten Bildrand.

Gewebedigestion

Die einzelnen Gewebestücke wurden in die Filtereinheit der SPU gegeben und mit einem Digestionsmedium bestehend aus 15 ml Kaliumlauge (4N KOH) und 2% Tween 80 vermischt und anschließend mit 1,5 ml 100% Isopropanol überschichtet. Die Digestion der Gewebeprobe erfolgte über sechs Stunden im Wärmebad bei 60° Celsius. Anschließend wurde über eine Absaugvorrichtung die in der SPU verdaute Gewebeprobe mittels Unterdruck durch den Filter gesogen. Die durch die Digestion von der Gewebeprobe getrennten Mikrosphären wurden im Filter zurückgehalten. Die Filtereinheit wurde mit 15 ml eines Phosphatpuffers (pH 7,4) gespült, wodurch die Reste des Digestionsmediums neutralisiert und der Wand der Filtrationseinheit adhärenente Mikrosphären gelöst

werden sollten. Zur Trocknung wurde die Filtereinheit bei 3000 Umdrehungen/min für drei Minuten zentrifugiert.

Für die fluoreszenzspektrometrische Probenauswertung musste der verwendete Fluoreszenzfarbstoff von den Mikrosphären abgelöst werden. Hierzu wurden 2 ml eines organischen Lösungsmittels (2-Ethoxyethylen-Acetat) verwendet, welches fraktioniert in die Filtereinheit pipettiert wurde; die Ablösung des Fluoreszenzfarbstoffes von den Mikrosphären wurde durch mechanisches Schütteln auf einem Vortex unterstützt. Der gelöste Fluoreszenzfarbstoff wurde mittels Zentrifugation (4000rpm für drei Minuten) in der Auffangeinheit der SPU gesammelt.

Für die Referenzprobe erübrigte sich die Organdigestion; der Fluoreszenzfarbstoff wurde hier direkt aus dem Filter herausgelöst und in die Auffanggefäße abzentrifugiert.

Die fluoreszenzspektrometrischen Intensitätsbestimmungen mussten unmittelbar nach Herauslösen des Fluoreszenzfarbstoffes durchgeführt werden, da dieser nicht stabil gegenüber dem Lösungsmittel war.

2.6.4. Fluoreszenzintensitätsbestimmung

Für die fluoreszenzspektrometrischen Messungen wurde ein Varian Cary Eclipse Fluoreszenzspektrometer verwendet. Um den vollen Intensitätsbereich der Proben abzudecken, mussten Anregungsspannungen von 400V und 600V verwendet werden. Da die bei unterschiedlichen Spannungen gemessenen Werte keine lineare Abhängigkeit voneinander zeigten, musste zunächst ein entsprechender Umrechnungsfaktor bestimmt werden. Hierfür wurden die vor der Injektion aufbewahrten 1 ml Proben verwendet. Es wurde eine Verdünnungsreihe für alle Fluoreszenzfarben erstellt. Die Proben der Farben Yellow Green, Red, Blue-Green, Crimson, Orange und Scarlett wurden um den Faktor 500 und 1000 verdünnt. Diese beiden Verdünnungen reichten aus, um die Fluoreszenzintensität bei den beiden verwendeten Anregungsspannungen im Normbereich zu bestimmen. Bei bekannter Farbstoffkonzentration wurden die Intensitäten bei 400V und 600V bestimmt, es ergab sich ein Umrechnungsfaktor von 47,1. Dieser Faktor wurde benötigt, wenn die Messung der Organprobe

nicht in der gleichen Anregungsspannung durchgeführt werden konnte wie die Messung der zugehörigen Referenzprobe. Daher, wenn das gesamte Intensitätsspektrum nicht mit einer Anregungsspannung abgedeckt werden konnte. Die Ausgabe der Fluoreszenzintensitäten erfolgte direkt am Gerät.

Abbildung 9a.

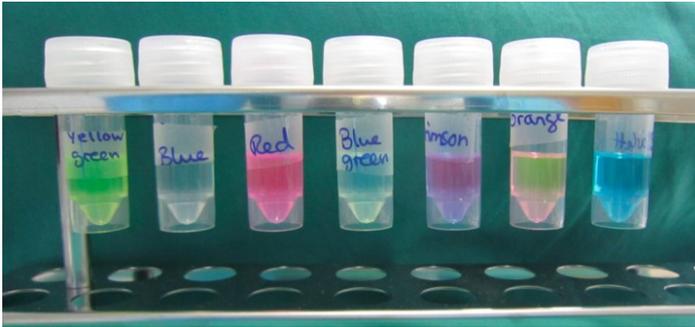


Abbildung 9a. Von den Mikrosphären bereits abgelöster und zentrifugierter Fluoreszenzfarbstoff in den Auffangeinheiten der Sample-Processing-Unit. Von links nach rechts die Farbstoffe: Yellow-Green, Blue, Red, Blue-Green, Crimson, Orange und Scarlett.

Abbildung 9b. Am linken Bildrand eine Filtereinheit, im Vordergrund eine Messküvette zur Fluoreszenzintensitätsbestimmung, rechts eine Auffangeinheit und im Bildhintergrund die Sample-Processing-Unit ohne eingesetzte Filtereinheit.

Abbildung 9b.



2.7. Versuchsablauf

Im Rahmen des Versuchs wurden transkardial Schleusen in den Größen von 6F, 8F, 10F, 12F, 14F und 16F (6F, 8F, 10F, 12F Flexor-Schleusen und 14F-, 16F-Check-Flo Schleusen, Cook, Bloomington, IN, USA) über den angespannten transeptalen Durchzugsdraht bis in die Aorta ascendens eingebracht. Der zugehörige Dilatator wurde nach Positionierung in der Aorta ascendens vor Messbeginn entfernt. Jedem dieser Manöver entspricht ein Messpunkt, bezeichnet als T2 bis T7. Die Messung der Versuchsparameter (AHV, HF, MAD, ZVD, HZV, PAD, LAD, SVR, PVR, Abnahme der Referenzprobe zur Mikrosphärenmessung) erfolgte drei Minuten nach der Positionierung der Schleusenspitze

in der Aorta ascendens. Die korrekte Lage der Schleusensysteme wurde unter Röntgenkontrolle vor Beginn jeder Messung verifiziert. Nach Abschluss der Messung wurde das Schleusensystem in die Vena cava inferior zurückgezogen, der installierte Durchzugsdraht wurde entspannt in Position gehalten. Frühestens drei Minuten nach Entfernen der jeweiligen Schleuse wurde eine Zwischenmessung begonnen, diese wurden entsprechend als T2ex bis T7ex bezeichnet. Die erhobenen Messparameter waren hier: AHV, HF, MAD, ZVD, HZV, PAD, LAD, SVR, PVR.

Die Beatmungs- und Hämodynamikparameter wurden an den entsprechenden Geräten abgelesen. Die Mikrosphärenmessungen wurden wie in Abschnitt 2.6. beschrieben durchgeführt. Die Fluoreszenzpartikel wurden über den LA-Katheter injiziert. Die Abnahme der Referenzproben erfolgte über einen Pigtail-Katheter in der Aorta abdominalis. Als Abzugspumpe wurde ein Infusomat der Firma Braun benutzt. Die Sphären wurden bis unmittelbar vor der Injektion bei 8°Celsius unter Lichtabschluss gelagert, die abgenommenen Referenzproben wurden ebenso behandelt.

Zu Beginn des Versuches wurde eine Baselinemessung T0 durchgeführt. Diese erfolgte nach Beendigung der in Abschnitt 2.4 aufgeführten chirurgischen Maßnahmen bei stabiler anästhesiologischer Führung. Die Messung erfolgte vor der transseptalen Punktion und Installation des Durchzugsdrahts.

Die Messung T1 wurde vor dem Einbringen der ersten transseptalen Schleuse und nach der Installation des Durchzugsdrahts durchgeführt.



Abbildung 10: Transseptale Schleusen (von unten nach oben) in den Größen 6F, 8F, 10F, 12F (Flexor Schleusen) sowie 14F und 16F (Check-Flo-Schleusen).

Die Tabelle 3 gibt das Versuchsprotokoll wieder. Aufgeführt sind die einzelnen Messzeitpunkte T0 bis T7 und die Messzeitpunkte für die Zwischenmessungen T2ex bis T7ex, mit den jeweiligen durchgeführten Messungen – Beatmungs- und Hämodynamikparameter und gegebenenfalls Mikrosphärenuntersuchung mit der jeweiligen Fluoreszenzfarbe.

	<i>Hämodynamik AHV</i>	<i>Mikrosphären</i>	<i>Schleusen Draht</i>
<i>T0</i>	X	--	--
<i>T1</i>	X	Yellow-Green	400cm Terumo
<i>T2</i>	X	Blue	6F Flexor
<i>T2ex</i>	X	--	400cm Terumo
<i>T3</i>	X	Red	8F Flexor
<i>T3ex</i>	X	--	400cm Terumo
<i>T4</i>	X	Blue-Green	10F Flexor
<i>T4ex</i>	X	--	400cm Terumo
<i>T5</i>	X	Crimson	12F Flexor
<i>T5ex</i>	X	--	400cm Terumo
<i>T6</i>	X	Orange	14F Flexor
<i>T6ex</i>	X	--	400cm Terumo
<i>T7</i>	X	Scarlet	16F Flexor
<i>T7ex</i>	X	--	400cm Terumo

Tabelle 3 zeigt die erhobenen Messparameter (Mikrosphärenmessung und Hämodynamikparameter) für alle Messzeitpunkte.

2.8. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Statistical Software Package 19.0 (IBM SPSS Statistics Inc, Chicago, IL). Die Daten aller Versuchstiere werden als Mittelwerte mit zugehörigen Standardabweichungen angegeben. Für Mittelwerte werden 95% Konfidenzintervalle angegeben; zum Gruppenvergleich werden p-Werte genutzt. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Im Idealfall müsste nach jeder Messung das kardiopulmonale Ausgangsniveau wieder erreicht und eine Beeinflussung des Kreislaufs durch vorangegangene Interventionen oder andere Faktoren wie unter anderem Blutverluste und Hämodilution ausgeschlossen werden. Um diese Effekte zu minimieren erfolgte eine Baselineadjustierung der Parameter der Messungen T2 bis T7 auf die unmittelbar vorausgegangenen Messwerte; hierfür wurden der Messwert T1 bei der Messung T2 sowie die Messwerte T2ex bis T6ex bei den Messungen T3 bis T7 verwendet.

Die Messwerte T2 bis T6 wurden in einem gemischten Modell mit den Versuchstieren als Random-Effects ausgewertet. Die Messwerte wurden baseline- und gewichtsadaptiert.

3. Ergebnisse

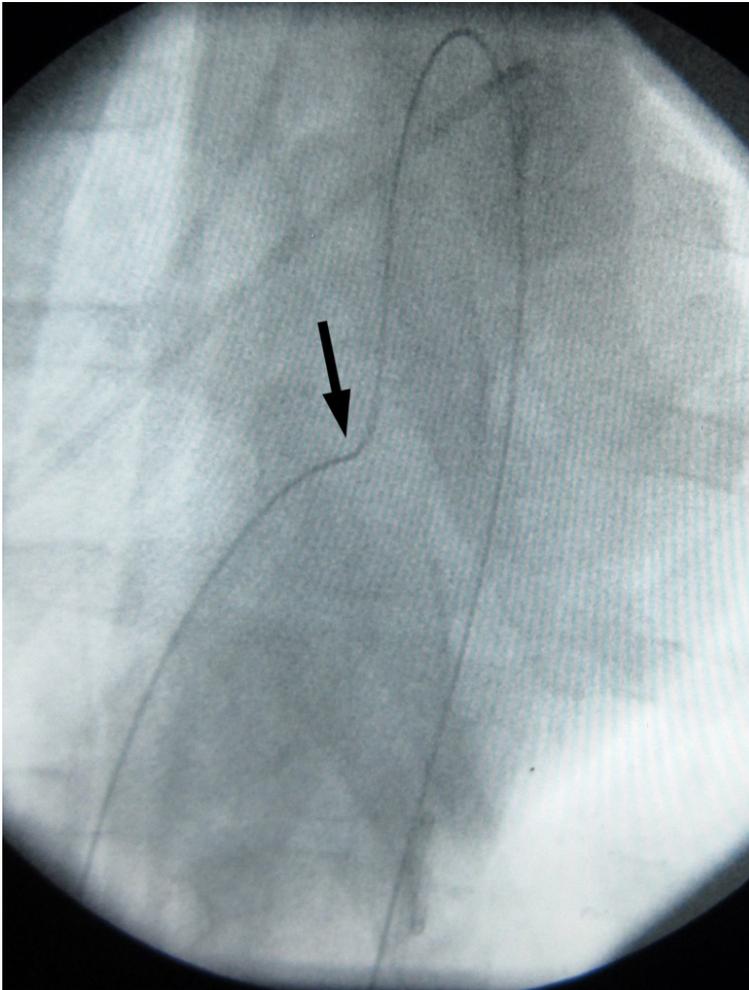
3.1. Allgemeine Ergebnisse

Bei allen sechs Versuchstieren gelang eine erfolgreiche transeptale Punktion und die Anlage des transeptalen Durchzugsdrahts. Die Schleusen der Größen 6F bis 16F konnten bei allen Tieren gemäß Versuchsprotokoll positioniert werden. Bei einem Tier kam es während des Einführens der 12F-Schleuse zu Rhythmusstörungen, die eine kardiopulmonale Reanimation notwendig machten; da hierbei Katecholamine verabreicht werden mussten, wurden die folgenden Messungen bei dem betroffenen Versuchstier nicht mit in die statistische Auswertung einbezogen. Technisch war jedoch anschließend auch hier noch eine Applikation aller folgenden Schleusen möglich. Die Messwerte von Versuchstier sechs für die Messungen T4 bis T7 und T4ex bis T7ex wurden nicht dargestellt.

Die erfolgreiche transeptale Punktion konnte bei allen Tieren mittels Blutgasanalyse aus dem linken Atrium und einer linksatrialen Druckkurve über die eingebrachte SL-0-Schleuse verifiziert werden. Während der intrakardialen Manipulationen kam es bei allen Versuchstieren zu passageren Herzrhythmusstörungen, die jedoch durch die an den Elektrolythaushalt angepasste intravenöse Gabe von Magnesium und Kalium oder eine weitere Einmalgabe von 75mg bis 150mg Amiodaron beherrscht werden konnten. Eine Schrittmacherstimulation war zu keiner Zeit nötig.

Beim Einbringen des Durchzugsdrahtes kam es bei zwei Tieren bei der Passage der Mitralklappe zu einem Anschlingen von Sehnenfäden. Nach Ausleiten und Anspannen des Durchzugsdrahts, kam es bei beiden Tieren zu einer massiven Mitralinsuffizienz mit Anstieg des linksatrialen und des pulmonalarteriellen Drucks sowie einem Abfall des mittleren arteriellen Drucks. In der Durchleuchtung sah man, dass der Mitralklappenschluss beeinträchtigt war. Eine Quantifizierung konnte aufgrund der fehlenden Möglichkeit zur Echokardiographie nicht durchgeführt werden. Nach Rückzug des Durchzugsdrahtes bis in

den linken Vorhof und erneutem Ausleiten über die Aorta konnte der Versuch bei normalisierter Klappenfunktion fortgeführt werden.



*Abbildung 11:
p.a. Aufnahme mit platziertem Durchzugsdraht bis in die Aorta descendens reichend. Pulmonalarterienkatheter in regelrechter Position zu erkennen. Wie in den Aufnahmen 7b, 7c kein Loop im Bereich des linken Ventrikels. Mit einem Pfeil ist hier markiert wie der Durchzugsdraht durch das vordere Mitralsegel abgelenkt wird.*

Es zeigte sich keine signifikante hämodynamische oder respiratorische Beeinträchtigung durch die Sternotomie. Nach Versuchsende wurden die explantierten Herzen makroskopisch begutachtet; bei allen Präparaten konnte eine Punktionsstelle im Bereich des Vorhofseptums identifiziert werden. Am Klappenapparat zeigte sich an einem Präparat ein partieller Sehnenfadenabriss am anterioren Mitralsegel in der Region A2. Weitere makroskopische Auffälligkeiten am Klappenapparat wurden nicht beobachtet. Die Aortenklappe war bei allen Tieren unbeeinträchtigt. Im Bereich des rechten Herzens wurden makroskopisch keine Verletzungen gesehen.

Abbildung 12a

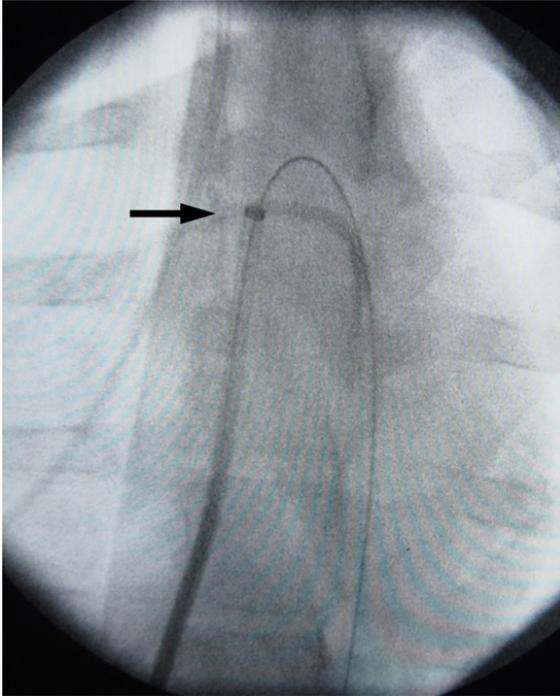


Abbildung 12b

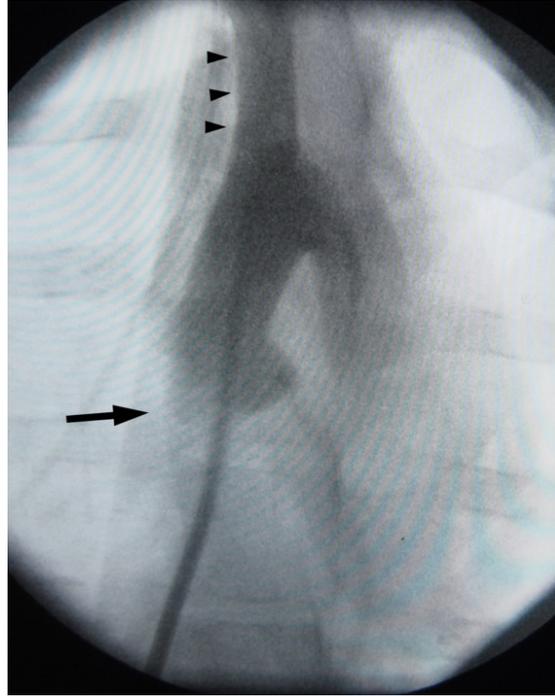
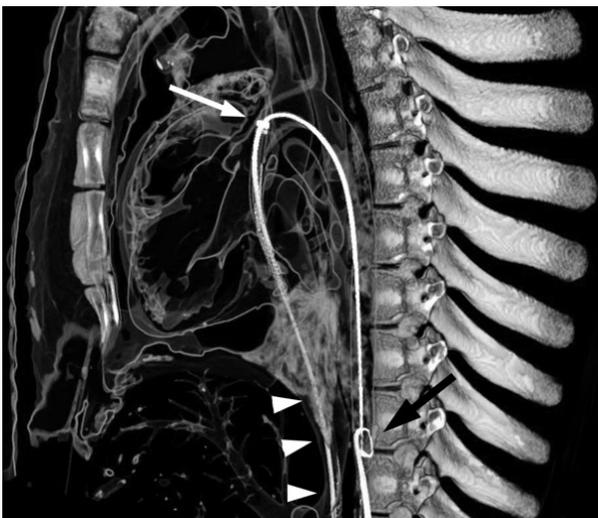


Abbildung 12a: p.a. Aufnahme mit einer bis in die Aorta ascendens vorgeschobenen transseptalen Schleuse. Schleusenende mit Pfeil markiert.

Abbildung 12b: Kontrastmittelunterstützte p.a. Aufnahme. Zu sehen ist die kontrastmittelgefüllte transseptale Schleuse. Der Bulbus aortae ist mit einem großen Pfeil markiert. Der Truncus Brachiocephalicus ist mit drei Pfeilspitzen markiert.



Die Abbildung 13:

3D-Rekonstruktion der postmortalen CT-Aufnahmen. Die Spitze der transseptalen Schleuse liegt in der Aorta ascendens, mit weißem Pfeil markiert. Der Verlauf der transseptalen Schleuse in der Vena cava inferior ist mit drei kleinen weißen Pfeilen markiert. Der Durchzugsdraht verläuft durch die Aorta descendens. Mit einem schwarzen Pfeil ist ein Pigtail-Katheter in der Aorta abdominalis markiert.

3.2. Hämodynamisches Monitoring und Beatmungsparameter

Die hämodynamischen Messwerte konnten bei allen Tieren zu den geplanten Messzeitpunkten T1 bis T7 erhoben werden. Gleiches gilt für die Beatmungsparameter. Dargestellt werden in den Tabellen 4a bis 14a die Einzelmesswerte für jedes Versuchstier sowie die entsprechenden Mittelwerte mit der zugehörigen Standardabweichung. Diese Werte werden graphisch in den Abbildungen 14 bis 24 dargestellt. Die Tabellen 4b bis 14b geben die gewichts- und baselineadjustierten Mittelwerte der Messungen T2 bis T7 und T2ex bis T7ex sowie die zugehörigen 95% Konfidenzintervalle wieder. Aufgeführt sind die p-Werte $p(\text{time})$ und $p(\text{group})$. $P(\text{group})$ für signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen In situ (T2 bis T7) und Ex situ (T2ex bis T7ex). $P(\text{time})$ für signifikante Veränderungen der Gruppenunterschiede über den Messzeitraum.

Das Atemhubvolumen war bei allen Versuchstieren über den gesamten Messzeitraum stabil. Zwischen den Messzeitpunkten T2 bis T7 und T2ex bis T7ex zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Bei Herzzeitvolumen, Herzfrequenz, zentralvenösem Druck, systemisch vaskulärerem Widerstand und pulmonal vaskulärem Widerstand zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messungen T2 bis T7 mit Schleusensystem in Position und den Messungen T2ex bis T7ex mit zurückgezogenem Schleusensystem. Während der Messungen T2 bis T7 kam es zu einem signifikanten Abfall des MAD ($p < 0,001$) und Anstieg des PAD ($p < 0,001$). Zwischen den verschiedenen Schleusensystemen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Nach Zurückziehen des Schleusensystems zeigte sich eine Normalisierung des MAD und PAD auf präinterventionellem Niveau. Die Ratio PAD/MAD stieg während der Messungen T2 bis T7 signifikant an ($p < 0,001$). Nach Zurückziehen des Schleusensystems normalisierten sich die Werte auf präinterventionellem Niveau. Zwischen den Messungen T2 bis T7 zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p < 0,256$). Gleiches gilt für die Ratio LAD/ZVD: Während der Messungen T2 bis T7 zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Ratio LAD/ZVD ($p < 0,001$). Nach Zurückziehen des Schleusensystems normalisierten sich die Werte auf präinterventionellem Niveau. Zwischen den Messungen T2 bis T7 zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p < 0,259$).

Atemhubvolumen (AHV)

Insgesamt zeigt sich, dass das Atemhubvolumen (AHV) über den Messzeitraum keinen signifikanten Änderungen unterliegt ($p=0,110$). Zwischen der Gruppen In Situ und Ex Situ besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich des Atemhubvolumens ($p=0,615$).

AHV [L]	S1	S2	S3	S4	S5	S6	mean	Stabw.
T0	0,99		0,69	0,83	0,71	0,60	0,76	0,15
T1	0,95	0,91	0,78	0,79	0,64	0,64	0,79	0,13
T2	0,95	0,90	0,73	0,72	0,62	0,62	0,76	0,14
T2ex	0,95	0,90	0,68	0,72	0,61	0,61	0,75	0,15
T3	0,95	0,90	0,67	0,72	0,61	0,60	0,74	0,15
T3ex	0,95	0,90	0,68	0,71	0,61	0,60	0,74	0,15
T4	0,95	0,90	0,69	0,70	0,60		0,77	0,15
T4ex	0,96	0,90	0,69	0,69	0,59		0,74	0,16
T5	0,95	0,89	0,66	0,69	0,57		0,75	0,16
T5ex	0,95	0,89	0,60	0,69	0,58		0,74	0,17
T6	0,93	0,89	0,60	0,69	0,56		0,74	0,17
T6ex	0,94	0,90	0,60	0,69	0,57		0,74	0,17
T7	0,94	0,89	0,67	0,67	0,56		0,74	0,16
T7ex	0,92	0,88	0,66	0,67	0,56		0,74	0,15

Tabelle 4a zeigt die Rohdaten für die gemessenen Atemhubvolumina zu allen Messzeitpunkten für jedes Versuchstier sowie den zu jedem Messzeitpunkt zugehörigen Mittelwert und die entsprechende Standardabweichung.

AHV [L]	6F	8F	10F	12F	14F	16F	p (time)	p (group)
<i>In situ</i>	0,773 (0,750- 0,795)	0,763 (0,735- 0,790)	0,759 (0,732- 0,786)	0,740 (0,700- 0,779)	0,729 (0,681- 0,776)	0,733 (0,705- 0,760)	0,110	0,615
<i>Ex situ</i>	0,768 (0,743- 0,792)	0,758 (0,730- 0,785)	0,754 (0,727- 0,780)	0,734 (0,695- 0,774)	0,723 (0,676- 0,771)	0,728 (0,700- 0,755)		

Tabelle 4b zeigt die gewichtsadaptierten und baselineadjustierten Mittelwerte für die Messzeitpunkte T2 bis T7, hier als *In situ* bezeichnet, und T2ex bis T7ex, hier als *Ex situ* bezeichnet. Entsprechend aufgetragen sind die zugehörigen Konfidenzintervalle. Ebenfalls angegeben sind die p-Werte $p(\text{time})$ und $p(\text{group})$.

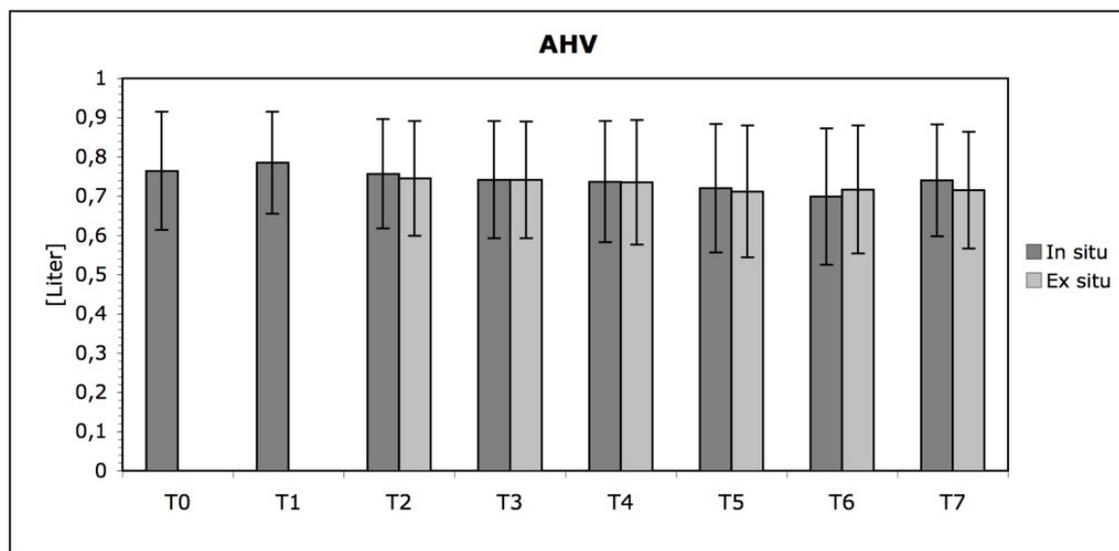


Abbildung 14 zeigt graphisch die Mittelwerte für jeden Messzeitpunkt mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

Herzfrequenz (HF)

Insgesamt zeigt sich, dass die Herzfrequenz (HF) über den Messzeitraum keinen signifikanten Änderungen unterliegt ($p=0,404$). Zwischen der Gruppe In Situ und Ex Situ besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der Herzfrequenz ($p=0,137$).

<i>HF [min]</i>	<i>S1</i>	<i>S2</i>	<i>S3</i>	<i>S4</i>	<i>S5</i>	<i>S6</i>	<i>mean</i>	<i>Stabw.</i>
T0	59		64	61	70	74	65,6	6,27
T1	64	55	67	56	65	68	62,5	5,61
T2	60	56	68	67	61	70	63,67	5,47
T2ex	58	52	69	59	63	66	61,17	6,11
T3	60	50	63	63	64	73	62,17	7,41
T3ex	58	51	67	59	65	66	61	6,16
T4	60	53	73	65	69		64	7,81
T4ex	84	50	70	60	69		66,40	12,60
T5	60	51	73	62	70		63,20	8,70
T5ex	60	50	76	60	70		63,20	10,06
T6	62	52	84	64	70		66,40	11,78
T6ex	60	49	85	60	71		65	13,62
T7	65	51	62	67	66		62,20	6,53
T7ex		47	56	62	66		67,75	8,26

Tabelle 5a zeigt die Rohdaten für die gemessenen Herzfrequenzen zu allen Messzeitpunkten für jedes Versuchstier sowie den zu jedem Messzeitpunkt zugehörigen Mittelwert und die entsprechende Standardabweichung.

HF [<i>min</i>]	6F	8F	10F	12F	14F	16F	<i>p</i> (time)	<i>p</i> (group)
<i>In situ</i>	63 (60-66)	62 (59-66)	65 (59-71)	65 (59-70)	67 (60-75)	60 (56-65)	0,404	0,137
<i>Ex situ</i>	61 (58-64)	60 (57-63)	65 (57-69)	62 (57-68)	65 (57-73)	58 (54-63)		

Tabelle 5b zeigt die gewichtsadaptierten und baselineadjustierten Mittelwerte für die Messzeitpunkte T2 bis T7, hier als *In situ* bezeichnet, und T2ex bis T7ex, hier als *Ex situ* bezeichnet. Entsprechend aufgetragen sind die zugehörigen Konfidenzintervalle. Ebenfalls angegeben sind die *p*-Werte *p*(time) und *p*(group).

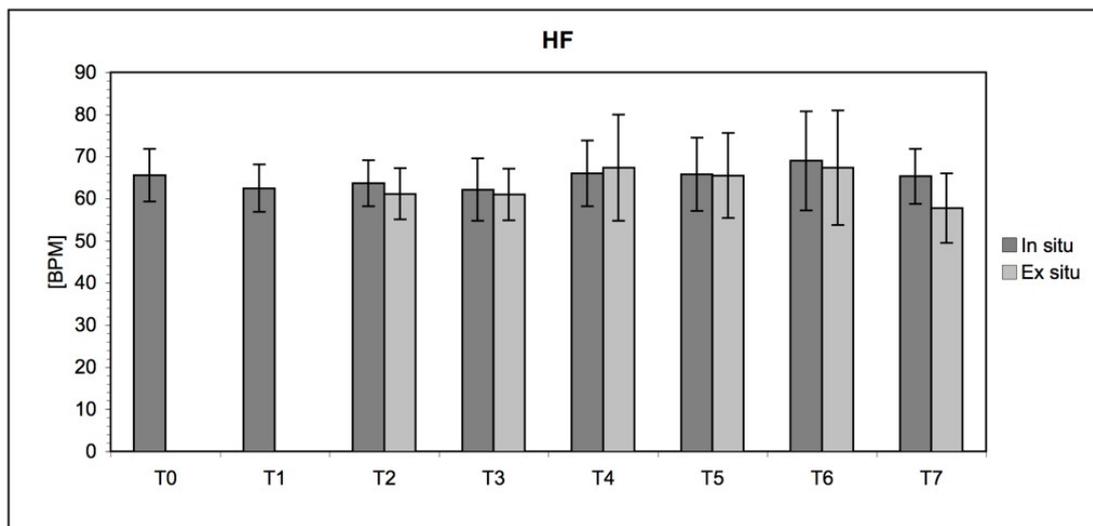


Abbildung 15 zeigt graphisch die Mittelwerte für jeden Messzeitpunkt mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

Mittlerer arterieller Druck (MAD)

Insgesamt zeigt sich, dass der mittlere arterielle Druck (MAD) über den Messzeitraum keinen signifikanten Änderungen unterliegt ($p=0,251$). Es zeigt sich ein hoch signifikanter Abfall des mittleren arteriellen Drucks in der In-Situ-Gruppe gegenüber der Ex-Situ-Gruppe ($p<0,001$).

MAD [mmHg]	S1	S2	S3	S4	S5	S6	mean	Stabw.
T0	63	63	61	62	67	74	65	4,86
T1	65	63	57	60	78	83	67,67	10,42
T2	54	64	44	50	56	85	58,83	14,43
T2ex	56	65	44	58	80	94	66,17	18,05
T3	54	65	40	50	52	56	52,83	8,16
T3ex	53	65	66	56	67	90	66,17	18,05
T4	52	56	60	42	51		52,20	6,72
T4ex	54	63	60	55	77		61,80	9,26
T5	55	54	55	26	52		48,40	12,58
T5ex	56	62	61	46	60		57,00	6,56
T6	53	55	61	30	33		46,40	13,96
T6ex	61	65	59	56	39		56,00	10,05
T7	60	56	73	27	29		49,00	20,19
T7ex	61	65	82	46	50		60,80	14,17

Tabelle 6a zeigt die Rohdaten für die gemessenen mittleren arteriellen Druckwerte zu allen Messzeitpunkten für jedes Versuchstier sowie den zu jedem Messzeitpunkt zugehörigen Mittelwert und die entsprechende Standardabweichung.

MAD [mmHg]	6F	8F	10F	12F	14F	16F	p (time)	p (group)
<i>In situ</i>	58 (47-69)	54 (47-60)	52 (46-58)	47 (40-54)	46 (38-53)	50 (38-63)	0,251	<0,001
<i>Ex situ</i>	68 (57-79)	64 (57-71)	62 (55-68)	57 (51-63)	56 (49-63)	60 (48-73)		

Tabelle 6b zeigt die gewichtsadaptierten und baselineadjustierten Mittelwerte für die Messzeitpunkte T2 bis T7, hier als *In situ* bezeichnet, und T2ex bis T7ex, hier als *Ex situ* bezeichnet. Entsprechend aufgetragen sind die zugehörigen Konfidenzintervalle. Ebenfalls angegeben sind die p-Werte $p(\text{time})$ und $p(\text{group})$.

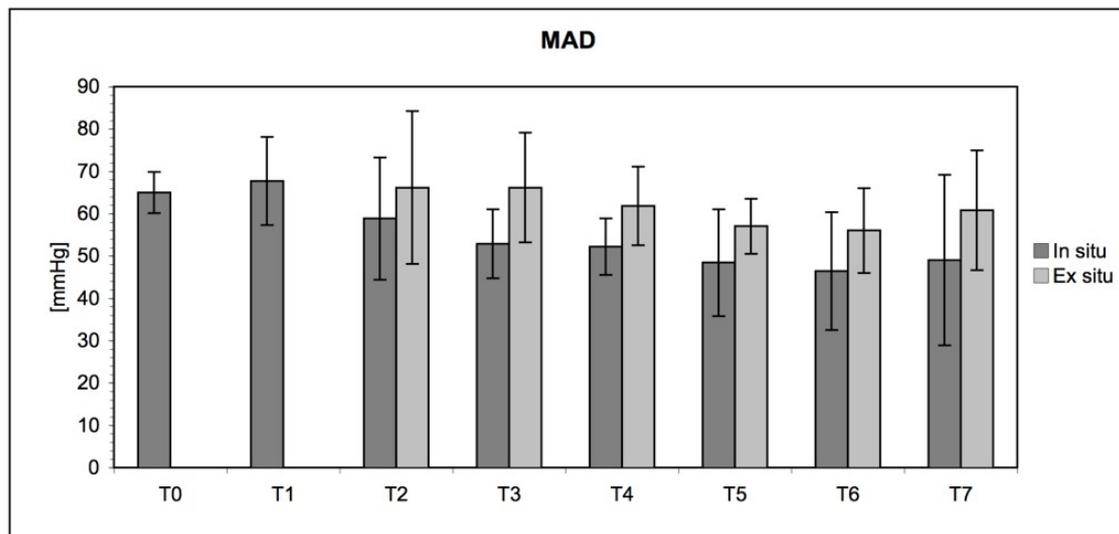


Abbildung 16 zeigt graphisch die Mittelwerte für jeden Messzeitpunkt mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

Zentralvenöser Druck (ZVD)

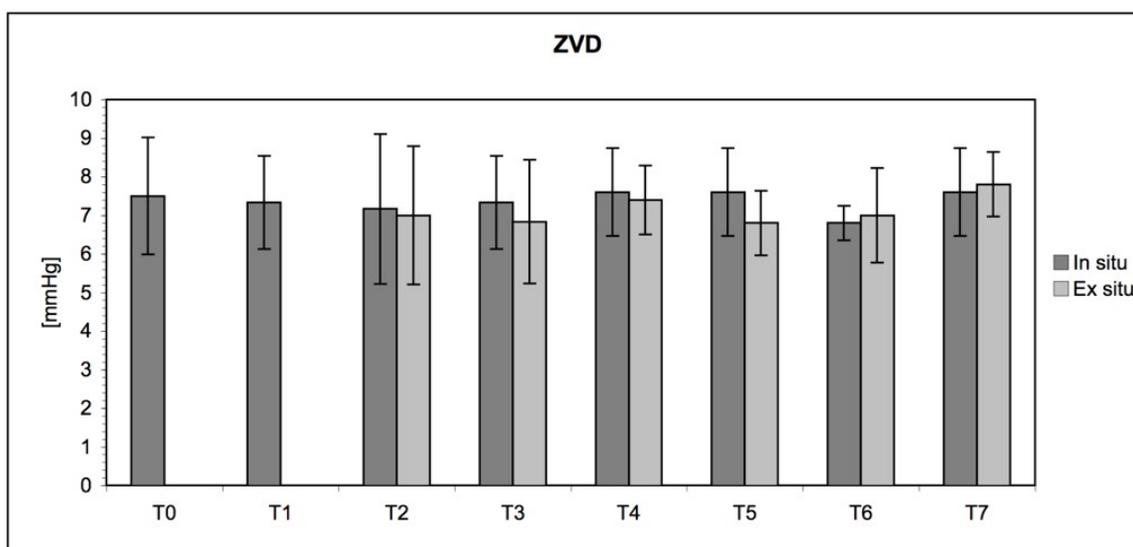
Insgesamt zeigt sich, dass der zentralvenöse Druck (ZVD) über den Messzeitraum keinen signifikanten Änderungen unterliegt ($p=0,198$). Zwischen der Gruppe In Situ und Ex situ zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des ZVD ($p=0,587$).

ZVD [mmHg]	S1	S2	S3	S4	S5	S6	mean	Stabw.
T0	9	7	9	8	7	5	7,5	1,52
T1	8	7	9	8	6	6	7,33	1,21
T2	9	6	10	5	6	7	7,17	1,94
T2ex	7	6	10	8	5	6	7	1,79
T3	7	8	9	8	6	6	7,33	1,21
T3ex	7	8	9	7	5	5	6,83	1,6
T4	7	8	9	8	6		7,60	1,14
T4ex	8	7	8	8	6		7,40	0,89
T5	7	8	9	8	6		7,60	1,14
T5ex	7	7	8	6	6		6,80	0,84
T6	7	7	7	7	6		6,80	0,45
T6ex	8	8	7	7	5		7,00	1,22
T7	8	8	7	9	6		7,60	1,14
T7ex	8	8	7	9	7		7,80	0,84

Tabelle 7a zeigt die Rohdaten für die gemessenen zentralvenösen Drücke zu allen Messzeitpunkten für jedes Versuchstier sowie den zu jedem Messzeitpunkt zugehörigen Mittelwert und die entsprechende Standardabweichung.

ZVD [mmHg]	6F	8F	10F	12F	14F	16F	p (time)	p (group)
<i>In situ</i>	7,2 (6,1-8,3)	7,2 (6,4-8,0)	7,5 (6,8-8,2)	7,1 (6,4-7,8)	6,8 (6,4-7,3)	7,8 (7,0-8,6)	0,198	0,587
<i>Ex situ</i>	7,1 (5,9-8,2)	7,1 (6,3-7,9)	7,4 (6,7-8,1)	7,0 (6,3-7,7)	6,7 (6,1-7,2)	7,6 (6,8-8,4)		

Tabelle 7b zeigt die gewichtsadaptierten und baselineadjustierten Mittelwerte für die Messzeitpunkte T2 bis T7, hier als *In situ* bezeichnet, und T2ex bis T7ex, hier als *Ex situ* bezeichnet. Entsprechend aufgetragen sind die zugehörigen Konfidenzintervalle. Ebenfalls angegeben sind die p-Werte $p(\text{time})$ und $p(\text{group})$.



Die Abbildung 17 zeigt graphisch die Mittelwerte für jeden Messzeitpunkt mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

Herzzeitvolumen (HZV)

Insgesamt zeigt sich, dass das Herzzeitvolumen (HZV) über den Messzeitraum keinen signifikanten Änderungen unterliegt ($p=0,969$). Zwischen der Gruppe In Situ und Ex Situ besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich des Herzzeitvolumens ($p=0,869$).

<i>HZV [L/min]</i>	<i>S1</i>	<i>S2</i>	<i>S3</i>	<i>S4</i>	<i>S5</i>	<i>S6</i>	<i>mean</i>	<i>Stabw.</i>
T0	5	3,7	5,5	5,2	2,9	5,6	4,65	1,1
T1	5,6	3,7	4,75	4,6	2,5	5,4	4,43	1,16
T2	5,35	3,95	4,83	4,8	2,3	5	4,372	1,11
T2ex	4,96	3,75	5,5	4,7	2,5	4,9	4,39	1,09
T3	5,43	4,3	5,2	4,6	2,3	2,6	4,07	1,32
T3ex	5,05	3,7	4,75	4,6	2,2	4,4	4,12	1,04
T4	5,25	4,2	5,07	4,4	2,4		4,26	1,13
T4ex	4,94	3,7	5,13	4,7	2,2		4,13	1,21
T5	5,43	4,89	5,95	2,9	2,1		4,25	1,67
T5ex	5,23	3,63	5,07	5	2,1		4,21	1,34
T6	5,62	5,4	5,3	4,1	2,1		4,50	1,47
T6ex	4,91	3,8	5	5,2	2,4		4,26	1,18
T7	6,02	4,75	4,77	3,2	2,1		4,17	1,53
T7ex	4,91	3,7	4,7	5	2,8		4,22	0,95

Tabelle 8a zeigt die Rohdaten für die gemessenen Herzzeitvolumina zu allen Messzeitpunkten für jedes Versuchstier sowie den zu jedem Messzeitpunkt zugehörigen Mittelwert und die entsprechende Standardabweichung.

HZV [L/min]	6F	8F	10F	12F	14F	16F	<i>p</i> (time)	<i>p</i> (group)
<i>In situ</i>	4,4 (3,7-5,2)	4,2 (3,5-4,8)	4,2 (3,4-4,9)	4,2 (3,3-5,1)	4,3 (3,6-5,1)	4,1 (3,4-4,9)	0,969	0,869
<i>Ex situ</i>	4,4 (3,7-5,2)	4,1 (3,5-4,8)	4,1 (3,4-4,9)	4,1 (3,3-5,0)	4,3 (3,5-5,1)	4,1 (3,3-4,9)		

Tabelle 8b zeigt die gewichtsadaptierten und baselineadjustierten Mittelwerte für die Messzeitpunkte T2 bis T7, hier als *In situ* bezeichnet, und T2ex bis T7ex, hier als *Ex situ* bezeichnet. Entsprechend aufgetragen sind die zugehörigen Konfidenzintervalle. Ebenfalls angegeben sind die *p*-Werte *p*(time) und *p*(group).

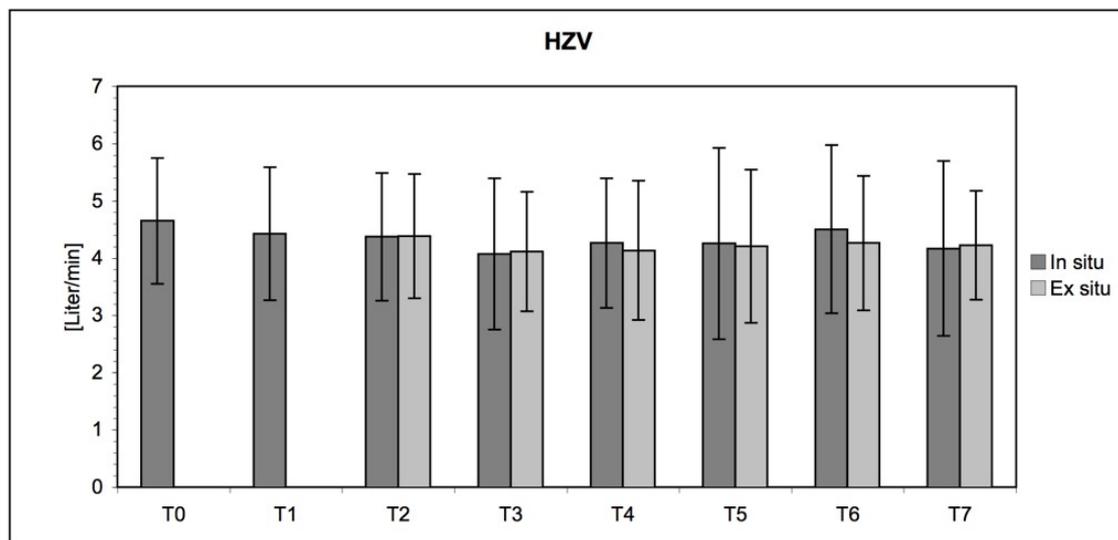


Abbildung 18 zeigt graphisch die Mittelwerte für jeden Messzeitpunkt mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

Pulmonal arterieller Druck (PAD)

Insgesamt zeigt sich, dass der pulmonalarterielle Druck (PAD) über den Messzeitraum keinen signifikanten Änderungen unterliegt ($p=0,767$). Es zeigt sich ein hoch signifikanter Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks in der In-Situ-Gruppe gegenüber der Ex-Situ-Gruppe ($p<0,001$).

<i>PAD [mmHg]</i>	<i>S1</i>	<i>S2</i>	<i>S3</i>	<i>S4</i>	<i>S5</i>	<i>S6</i>	<i>mean</i>	<i>Stabw.</i>
T0	21	20	21	18	20	18	19,67	1,37
T1	22	24	24	19	25	21	22,5	2,26
T2	23	28	28	30	28	26	27,2	2,4
T2ex	21	20	27	18	21	20	21,17	3,06
T3	23	28	33	26	32	26	28	3,85
T3ex	18	21	27	22	25	22	22,5	3,15
T4	23	34	29	29	33		29,60	4,34
T4ex	19	24	20	22	24		21,80	2,28
T5	25	29	24	19	33		26,00	5,29
T5ex	20	24	22	22	24		22,40	1,67
T6	26	29	28	23	31		27,40	3,05
T6ex	18	24	22	22	22		21,60	2,19
T7	26	20	25	24	25		24,00	2,35
T7ex	21	24	20	22	25		22,40	2,07

Tabelle 9a zeigt die Rohdaten für die gemessenen pulmonalarteriellen Drücke zu allen Messzeitpunkten für jedes Versuchstier sowie den zu jedem Messzeitpunkt zugehörigen Mittelwert und die entsprechende Standardabweichung.

<i>PAD</i> [mmHg]	6F	8F	10F	12F	14F	16F	<i>p</i> (time)	<i>p</i> (group)
<i>In situ</i>	26,4 (24,7-28,0)	27,8 (25,7-30,0)	27,7 (25,8-29,6)	27,8 (25,8-29,8)	27,2 (25,2-29,1)	27,2 (25,2-29,1)	0,767	<0,001
<i>Ex situ</i>	21,1 (19,3-22,9)	22,5 (20,5-24,5)	22,3 (20,4-24,2)	22,4 (20,6-24,3)	21,8 (20,0-23,7)	21,6 (19,4-23,8)		

Tabelle 9b zeigt die gewichtsadaptierten und baselineadjustierten Mittelwerte für die Messzeitpunkte T2 bis T7, hier als *In situ* bezeichnet, und T2ex bis T7ex, hier als *Ex situ* bezeichnet. Entsprechend aufgetragen sind die zugehörigen Konfidenzintervalle. Ebenfalls angegeben sind die *p*-Werte *p*(time) und *p*(group).

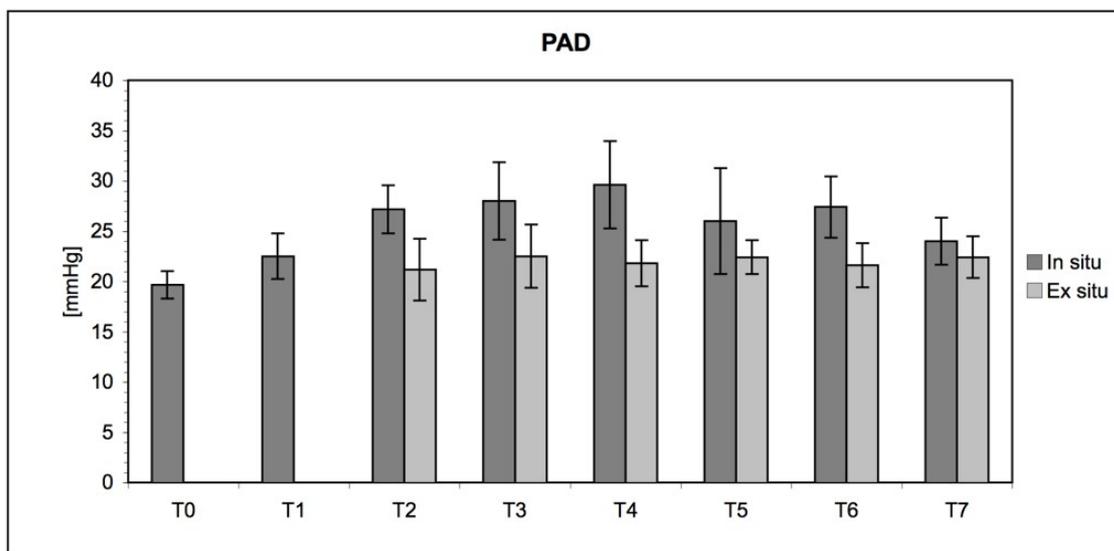


Abbildung 19 zeigt graphisch die Mittelwerte für jeden Messzeitpunkt mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

Linksatrialer-Druck (LAD)

Insgesamt zeigt sich, dass der linksatriale Druck (LAD) über den Messzeitraum keinen signifikanten Änderungen unterliegt ($p=0,302$). Es zeigt sich ein hoch signifikanter Anstieg des linksatrialen Drucks in der In-Situ-Gruppe gegenüber der Ex-Situ-Gruppe ($p<0,001$).

LAD [mmHg]	S1	S2	S3	S4	S5	S6	mean	Stabw.
T0	11	9	11	11	7	9	9,67	1,63
T1	10	9	12	11	11	10	10,5	1,05
T2	11	12	14	11	14	11	12,17	1,47
T2ex	11	10	11	9	13	9	10,5	1,52
T3	12	15	16	14	16	12	14,17	1,83
T3ex	8	10	11	10	7	9	9,17	1,47
T4	11	14	14	17	16		14,40	2,30
T4ex	8	10	11	11	9		9,80	1,30
T5	13	18	13	14	14		14,40	2,07
T5ex	8	10	11	12	11		10,40	1,52
T6	11	12	17	14	17		14,20	2,77
T6ex	8	12	13	10	10		10,60	1,95
T7	13	13	15	18	15		14,80	2,05
T7ex	8	11	10	11	9		9,80	1,30

Tabelle 10a zeigt die Rohdaten für die gemessenen linksatrialen Drücke zu allen Messzeitpunkten für jedes Versuchstier sowie den zu jedem Messzeitpunkt zugehörigen Mittelwert und die entsprechende Standardabweichung.

LAD [mmHg]	6F	8F	10F	12F	14F	16F	p (time)	p (group)
<i>In situ</i>	13,0 (11,6-14,4)	13,6 (12,4-14,8)	14,1 (13,0-15,2)	14,5 (13,4-15,7)	14,5 (13,0-16,0)	14,5 (13,3-15,7)	0,302	<0,001
<i>Ex situ</i>	8,9 (7,6-10,3)	9,5 (8,3-10,7)	10,0 (9,0-11,1)	10,4 (9,3-11,6)	10,5 (8,9-12,0)	10,4 (9,2-11,7)		

Tabelle 10b zeigt die gewichtsadaptierten und baselineadjustierten Mittelwerte für die Messzeitpunkte T2 bis T7, hier als *In situ* bezeichnet, und T2ex bis T7ex, hier als *Ex situ* bezeichnet. Entsprechend aufgetragen sind die zugehörigen Konfidenzintervalle. Ebenfalls angegeben sind die p-Werte $p(\text{time})$ und $p(\text{group})$.

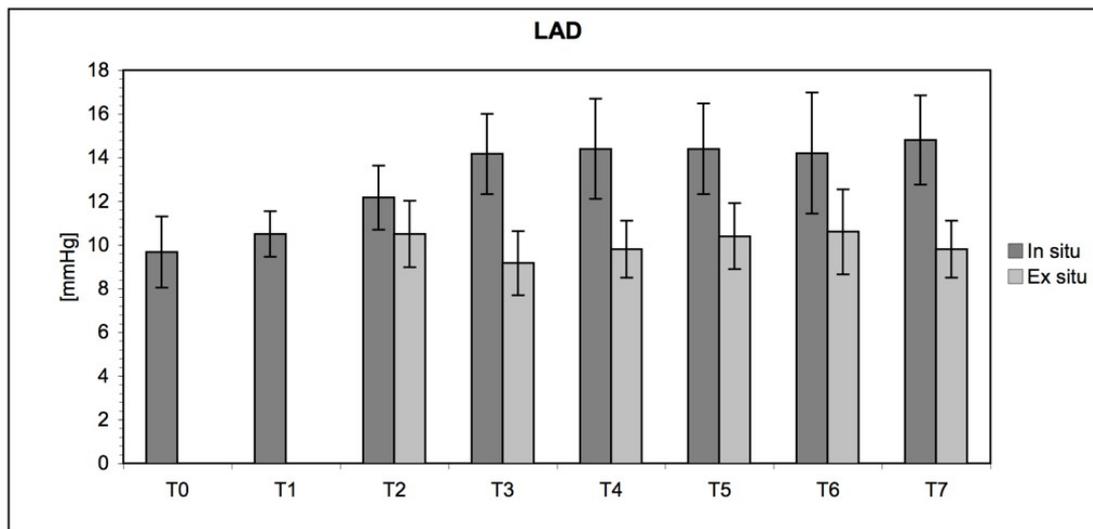


Abbildung 20. zeigt graphisch die Mittelwerte für jeden Messzeitpunkt mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

Systemisch vaskulärer Widerstand (SVR)

Insgesamt zeigt sich, dass der systemisch vaskuläre Widerstand (SVR) über den Messzeitraum keinen signifikanten Änderungen unterliegt ($p=0,363$). Zwischen der Gruppe In Situ und Ex Situ besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich des systemisch vaskulären Widerstands ($p=0,060$).

SVR [dyn*s*cm ⁻⁵]	S1	S2	S3	S4	S5	S6	mean	Stabw.
T0	890	900	770	830	1600	960	991,67	304,99
T1	770	1150	740	900	2300	1150	1168,33	582,32
T2	660	1040	610	700	1800	1300	1018,33	466,32
T2ex	750	1170	560	830	2500	1450	1210,00	707,36
T3	660	1170	490	720	1800	1600	1073,33	538,65
T3ex	680	1180	990	820	2300	1560	1255,00	596,78
T4	630	880	800	610	1500		884,00	362,67
T4ex	700	1160	800	770	2600		1206,00	799,42
T5	660	700	800	500	1800		892,00	518,96
T5ex	690	1140	830	600	1800		1012,00	485,77
T6	600	640	810	430	1100		716,00	253,63
T6ex	700	1180	820	570	1200		894,00	284,39
T7	690	790	1180	450	880		798,00	267,15
T7ex		1200	1250	550	1300		1075,00	352,37

Tabelle 11a zeigt die Rohdaten für die gemessenen systemisch vaskulären Widerstände zu allen Messzeitpunkten für jedes Versuchstier sowie den zu jedem Messzeitpunkt zugehörigen Mittelwert und die entsprechende Standardabweichung.

SVR [dyn*s*cm ⁻⁵]	6F	8F	10F	12F	14F	16F	p (time)	p (group)
<i>In situ</i>	1001 (686- 1316)	1051 (733- 1369)	921 (604- 1237)	868 (543- 1193)	723 (508-940)	825 (552- 1098)	0,363	0,060
<i>Ex situ</i>	1197 (872- 1522)	1246 (926- 1567)	1116 (791- 1441)	1064 (739- 1388)	920 (689- 1151)	1020 (737- 1304)		

Tabelle 11b zeigt die gewichtsadaptierten und baselineadjustierten Mittelwerte für die Messzeitpunkte T2 bis T7, hier als *In situ* bezeichnet, und T2ex bis T7ex, hier als *Ex situ* bezeichnet. Entsprechend aufgetragen sind die zugehörigen Konfidenzintervalle. Ebenfalls angegeben sind die p-Werte p(time) und p(group).

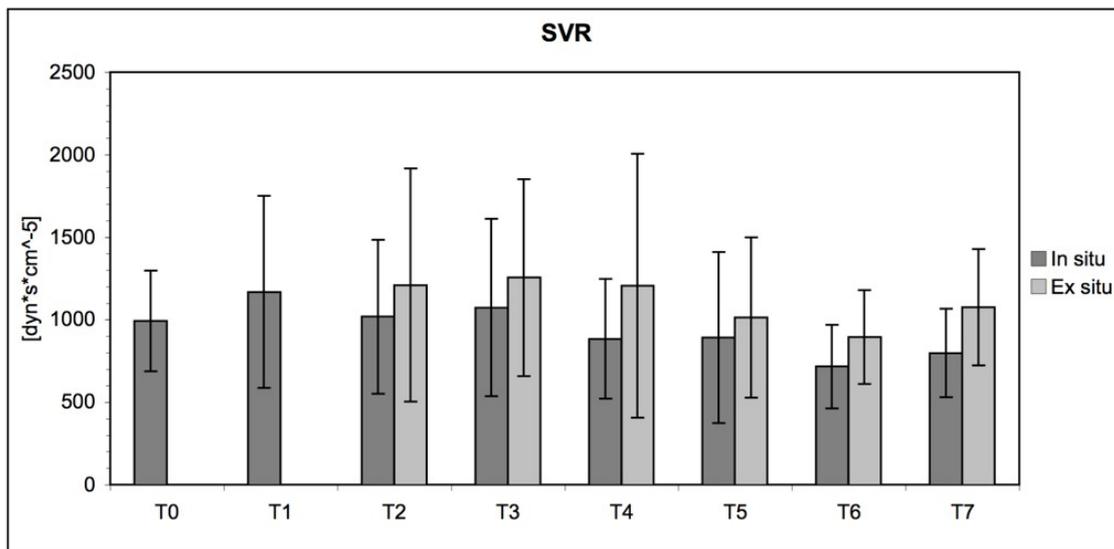


Abbildung 21 zeigt graphisch die Mittelwerte für jeden Messzeitpunkt mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

Pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR)

Insgesamt zeigt sich, dass der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR) über den Messzeitraum keinen signifikanten Änderungen unterliegt ($p=0,595$). Zwischen der Gruppe In Situ und Ex Situ besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich des systemisch vaskulären Widerstands ($p=0,142$).

<i>PVR</i> <i>[dyn*s*cm⁻⁵]</i>	<i>S1</i>	<i>S2</i>	<i>S3</i>	<i>S4</i>	<i>S5</i>	<i>S6</i>	<i>mean</i>	<i>Stabw.</i>
T0	159,60	237,24	145,1	107,42	357,72	128,25	189,22	93,74
T1	171,00	323,51	201,6	138,78	446,88	162,56	240,72	120,21
T2	179,00	323,24	231,3	315,88	485,74	239,4	295,76	107,91
T2ex	160,89	212,8	232,15	152,81	255,36	179,14	198,86	41,1
T3	161,66	241,26	260,88	208,17	555,13	429,69	309,47	150,95
T3ex	158,02	237,24	268,8	208,17	652,91	235,77	293,4,9	179,95
T4	182,4	380,00	236,09	217,64	565,25		316,27	158,22
T4ex	177,69	301,95	140	186,77	544,09		270,10	164,69
T5	176,35	179,51	147,53	137,69	722		272,60	251,87
T5ex	183,1	307,77	173,14	159,6	494		263,52	141,88
T6	212,99	251,22	165,62	175,17	532		267,40	151,74
T6ex	162,53	252,00	143,64	184,15	399		228,26	103,85
T7	172,33	117,6	167,3	149,63	380,00		197,37	104,32
T7ex	211,28	280,38	169,79	175,56	456,00		258,60	118,81

Tabelle 12a zeigt die Rohdaten für die gemessenen pulmonal vaskulären Widerstände zu allen Messzeitpunkten für jedes Versuchstier sowie den zu jedem Messzeitpunkt zugehörigen Mittelwert und die entsprechende Standardabweichung.

PVR [dyn*s*cm ⁻⁵]	6F	8F	10F	12F	14F	16F	p (time)	p (group)
<i>In situ</i>	249 (188-310)	314 (226-402)	307 (208-405)	306 (189-423)	274 (193-356)	254 (167-341)	0,595	0,142
<i>Ex situ</i>	207 (149-265)	271 (182-361)	264 (165-363)	264 (147-381)	232 (152-312)	212 (123-300)		

Tabelle 12b zeigt die gewichtsadaptierten und baselineadjustierten Mittelwerte für die Messzeitpunkte T2 bis T7, hier als *In situ* bezeichnet, und T2ex bis T7ex, hier als *Ex situ* bezeichnet. Entsprechend aufgetragen sind die zugehörigen Konfidenzintervalle. Ebenfalls angegeben sind die p-Werte $p(\text{time})$ und $p(\text{group})$.

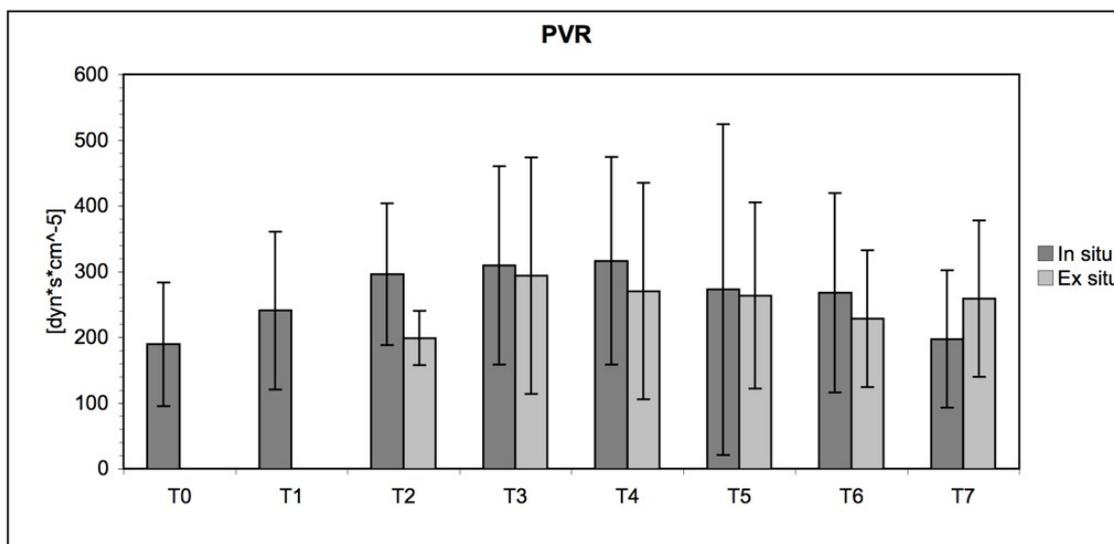


Abbildung 22. zeigt graphisch die Mittelwerte für jeden Messzeitpunkt mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

PAD/MAD-Ratio

Insgesamt zeigt sich, dass die Ratio PAD/MAD über den Messzeitraum keinen signifikanten Änderungen unterliegt ($p=0,256$). Es zeigt sich ein hoch signifikanter Anstieg der Ratio PAD/MAD in der In-Situ-Gruppe gegenüber der Ex-Situ-Gruppe ($p<0,001$).

<i>PAD/MAD</i> <i>[a.u.]</i>	<i>S1</i>	<i>S2</i>	<i>S3</i>	<i>S4</i>	<i>S5</i>	<i>S6</i>	<i>mean</i>	<i>Stabw.</i>
T0	0,33	0,32	0,34	0,29	0,3	0,24	0,3	0,04
T1	0,34	0,38	0,42	0,32	0,32	0,25	0,34	0,06
T2	0,43	0,44	0,64	0,6	0,5	0,31	0,48	0,12
T2ex	0,38	0,31	0,61	0,31	0,26	0,21	0,35	0,14
T3	0,43	0,43	0,83	0,52	0,62	0,46	0,55	0,15
T3ex	0,3	0,32	0,41	0,39	0,37	0,24	0,35	0,06
T4	0,44	0,61	0,48	0,7	0,65		0,57	0,11
T4ex	0,35	0,38	0,33	0,4	0,31		0,356	0,036
T5	0,45	0,54	0,44	0,73	0,63		0,56	0,12
T5ex	0,36	0,39	0,36	0,48	0,4		0,40	0,05
T6	0,49	0,53	0,46	0,77	0,94		0,64	0,21
T6ex	0,3	0,37	0,37	0,39	0,56		0,40	0,10
T7	0,43	0,36	0,34	0,89	0,86		0,58	0,28
T7ex	0,34	0,37	0,24	0,48	0,5		0,39	0,10

Tabelle 13a zeigt die Ratio aus pulmonal arteriellem Druck und mittlerem arteriellen Druck zu allen Messzeitpunkten für jedes Versuchstier sowie den zu jedem Messzeitpunkt zugehörigen Mittelwert und die entsprechende Standardabweichung.

PAD/MAD [a.u.]	6F	8F	10F	12F	14F	16F	p (time)	p (group)
<i>In situ</i>	0,50 (0,41-0,59)	0,54 (0,47-0,61)	0,55 (0,50-0,61)	0,59 (0,53-0,65)	0,60 (0,52-0,68)	0,59 (0,48-0,70)	0,256	<0,001
<i>Ex situ</i>	0,31 (0,21-0,40)	0,35 (0,28-0,41)	0,36 (0,31-0,42)	0,40 (0,35-0,44)	0,41 (0,33-0,49)	0,40 (0,28-0,51)		

Tabelle 13b zeigt die gewichtsadaptierten und baselineadjustierten Mittelwerte für die Messzeitpunkte T2 bis T7, hier als *In situ* bezeichnet, und T2ex bis T7ex, hier als *Ex situ* bezeichnet. Entsprechend aufgetragen sind die zugehörigen Konfidenzintervalle. Ebenfalls angegeben sind die p-Werte $p(\text{time})$ und $p(\text{group})$.

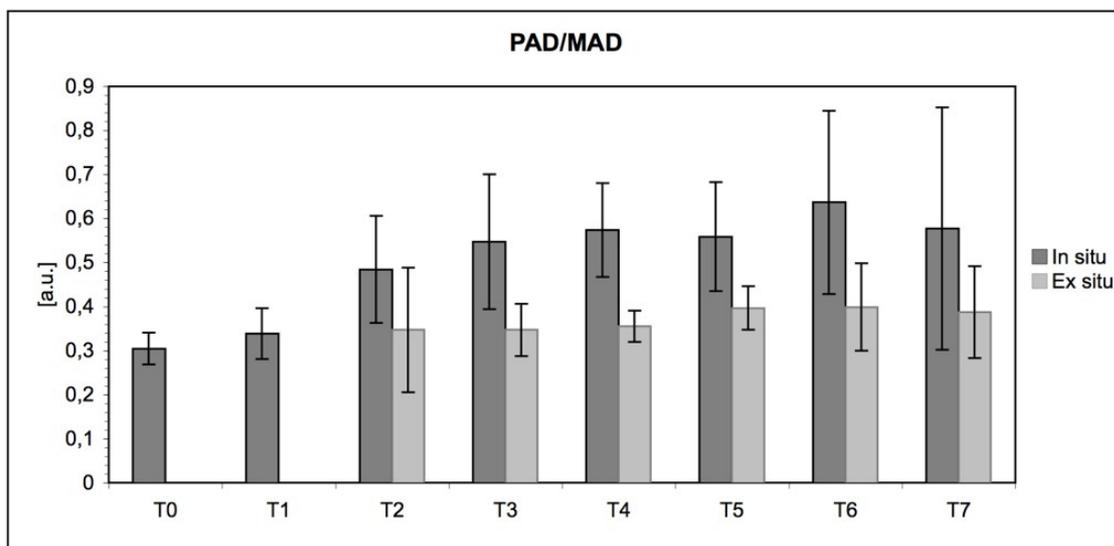


Abbildung 23 zeigt graphisch die Mittelwerte für jeden Messzeitpunkt mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

LAD/ZVD-Ratio

Insgesamt zeigt sich, dass die Ratio LAD/ZVD über den Messzeitraum keinen signifikanten Änderungen unterliegt ($p=0,259$). Es zeigt sich ein hoch signifikanter Anstieg der Ratio LAD/ZVD in der In-Situ-Gruppe gegenüber der Ex-Situ-Gruppe ($p<0,001$).

LAD/ZVD [a.u.]	S1	S2	S3	S4	S5	S6	mean	Stabw.
T0	1,22	1,29	1,22	1,38	1	1,8	1,32	0,267
T1	1,25	1,29	1,33	1,38	1,83	1,67	1,26	0,24
T2	1,22	2	1,4	2,2	2,33	1,57	1,79	0,45
T2ex	1,57	1,67	1,1	1,13	2,6	1,5	1,59	0,55
T3	1,71	1,88	1,78	1,8	2,67	2	1,96	0,36
T3ex	1,14	1,25	1,22	1,43	1,4	1,8	1,37	0,24
T4	1,57	1,75	1,56	2,13	2,67		1,93	0,47
T4ex	1	1,43	1,38	1,38	1,5		1,34	0,19
T5	1,86	2,25	1,44	1,75	2,33		1,93	0,37
T5ex	1,1	1,43	1,38	2	1,83		1,56	0,35
T6	1,57	1,71	2,43	2	2,83		2,11	0,52
T6ex	1	1,5	1,86	1,43	2		1,56	0,39
T7	1,63	1,63	2,14	2	2,5		1,98	0,37
T7ex	1	1,38	1,143	1,22	1,29		1,26	0,17

Tabelle 14a zeigt die Ratio aus linksatrialem Druck und zentralvenösem Druck zu allen Messzeitpunkten für jedes Versuchstier sowie den zu jedem Messzeitpunkt zugehörigen Mittelwert und die entsprechende Standardabweichung.

LAD/ZVD [a.u.]	6F	8F	10F	12F	14F	16F	p (time)	p (group)
<i>In situ</i>	1,90 (1,58-2,21)	1,92 (1,76-2,08)	1,93 (1,75-2,11)	2,10 (1,89-2,32)	2,14 (1,91-2,36)	1,95 (1,76-2,14)	0,259	<0,001
<i>Ex situ</i>	1,33 (1,01-1,64)	1,36 (1,22-1,49)	1,36 (1,20-1,53)	1,54 (1,33-1,75)	1,57 (1,35-1,80)	1,39 (1,19-1,58)		

Tabelle 14b zeigt die gewichtsadaptierten und baselineadjustierten Mittelwerte für die Messzeitpunkte T2 bis T7, hier als *In situ* bezeichnet, und T2ex bis T7ex, hier als *Ex situ* bezeichnet. Entsprechend aufgetragen sind die zugehörigen Konfidenzintervalle. Ebenfalls angegeben sind die p-Werte $p(\text{time})$ und $p(\text{group})$.

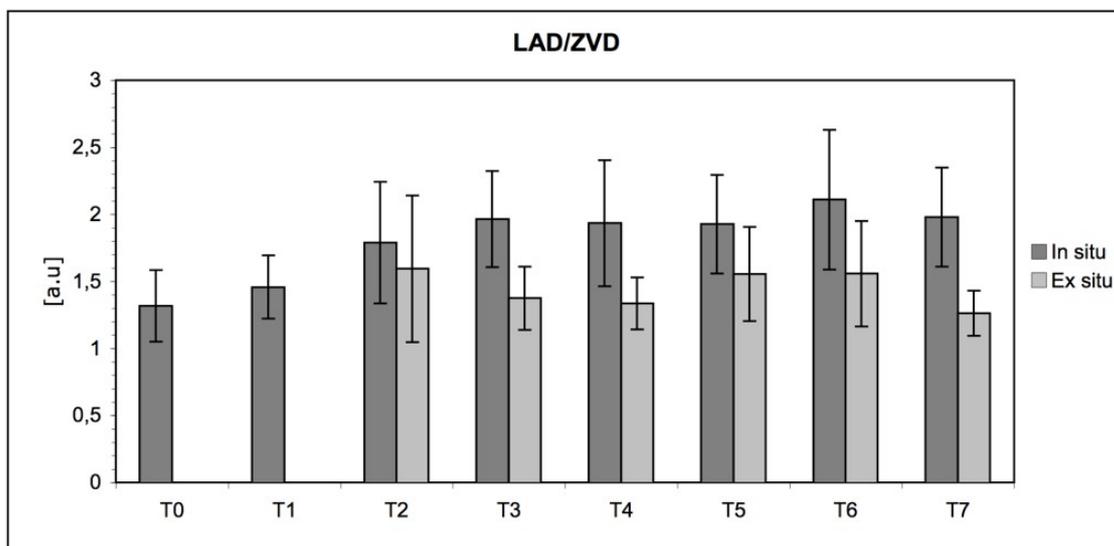


Abbildung 24 zeigt graphisch die Mittelwerte für jeden Messzeitpunkt mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

3.3. Quantitative Perfusionsmessung

Die Tabellen 15, 16 und 17 geben die gemittelten Einzelmesswerte der quantitativen Perfusionsbestimmung für Herz, Hirn und Lunge wieder. Die gleichen Werte sind graphisch in den Abbildungen 25a, 26a und 27a dargestellt. Jeder Einzelmesswert repräsentiert das Mittel der nach Dissektionsschema aufbereiteten Gewebeproben. Die Einzelmesswerte für jede Gewebeprobe sind aus Übersichtsgründen nicht dargestellt. Ein Messpunkt einer kardialen Perfusionsbestimmung umfasst nach Dissektionsschema jeweils fünf Gewebeproben aus dem linken und rechten Ventrikel. Ein Messpunkt einer cerebralen Perfusionsbestimmung umfasst nach Dissektionsschema jeweils drei Gewebeproben aus der linken und rechten Hemisphäre. Ein Messpunkt einer pulmonalen Perfusionsmessung bzw. Tracerdetektion, umfasst nach Dissektionsschema jeweils vier Gewebeproben aus dem linken und rechten Lungenmittellappen. Auf regionale Perfusionsinhomogenitäten kann bei dieser Art Probenauswertung nicht zurückgeschlossen werden.

Kardiale Perfusion

Im Mittel aller Versuchstiere zeigte sich über den gesamten Messzeitraum keine signifikante Änderung der kardialen Perfusion ($p=0,224$). Lediglich bei einem Versuchstier konnte eine signifikante Erhöhung der kardialen Perfusion zum Messzeitpunkt T7 im Vergleich zur Messung T1 ($p=0,012$) festgestellt werden.

<i>MS Herz [ml/min/g]</i>	S1	S2	S3	S4	S5	S6	<i>mean</i>	<i>Stabw.</i>
T1	0,45	0,59	0,49	0,46	0,61	0,38	0,5	0,09
T2	0,68	0,62	0,47		0,5	0,81	0,62	0,14
T3	0,56	0,78	0,53	1,07	0,51	0,51	0,66	0,23
T4	0,51	0,82	0,57	1,16	0,67		0,75	0,26
T5	1,01	0,66	0,63	0,7	0,66		0,73	0,16
T6	0,67	0,64	0,71	0,87	0,49		0,68	0,13
T7	1,37	0,75	0,95	0,62	0,46		0,83	0,35

Tabelle 15 zeigt die gemittelten Einzelmesswerte der quantitativen Perfusionsmessung des Herzens in ml/min/g Gewebe für die Messzeitpunkte T1 bis T7 für jedes Versuchstier und den für jeden Messzeitpunkt ermittelten Mittelwert mit der zugehörigen Standardabweichung.

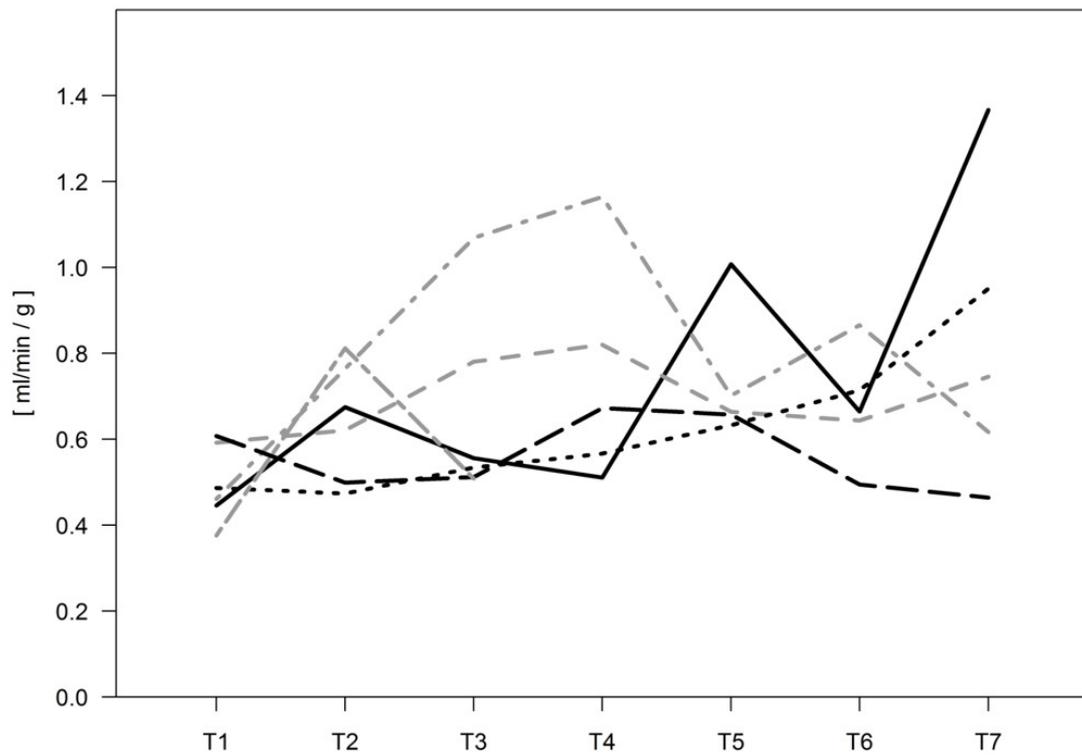


Abbildung 25a zeigt die Einzelkurvenverläufe der kardialen Durchblutung der Versuchstiere.

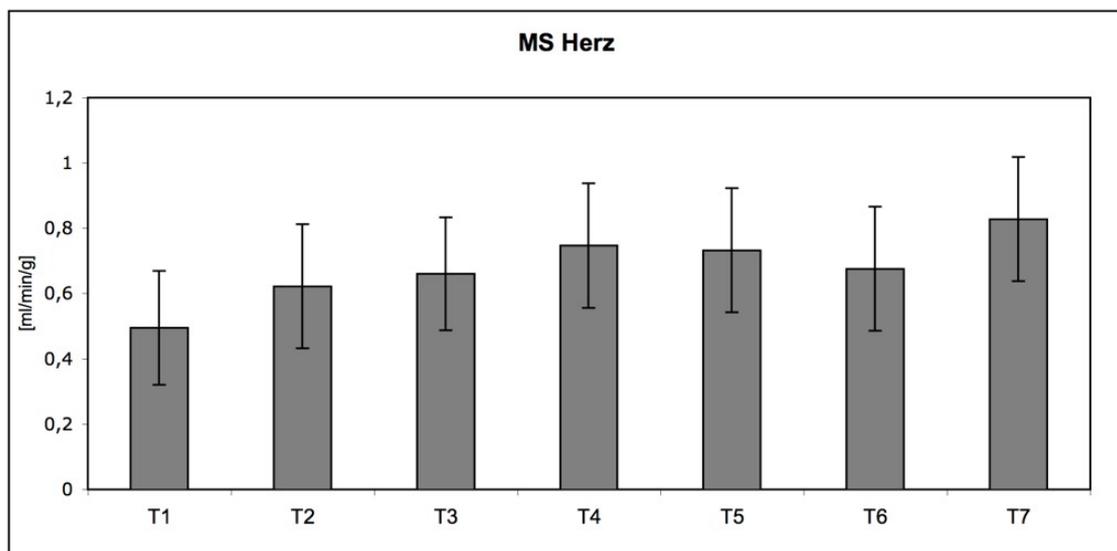


Abbildung 25b zeigt graphisch die gewichtsadaptierten Mittelwerte der kardialen Durchblutung mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen.

Zerebrale Perfusion

Im Mittel aller Versuchstiere zeigte sich über den gesamten Messzeitraum keine signifikante Änderung der zerebralen Perfusion ($p=0,209$). Analog zur kardialen Perfusionsbestimmung konnte bei demselben Versuchstier eine signifikante Erhöhung der zerebralen Perfusion zum Messzeitpunkt T7 im Vergleich zur Messung T1 ($p=0,014$) festgestellt werden.

<i>MS Hirn [ml/min/g]</i>	<i>S1</i>	<i>S2</i>	<i>S3</i>	<i>S4</i>	<i>S5</i>	<i>S6</i>	<i>mean</i>	<i>Stabw.</i>
T1	0,2	0,2	0,19	1,14	0,72	1,32	0,2	0,04
T2	0,3	0,19	0,23		0,27	0,19	0,23	0,05
T3	0,23	0,22	0,23	0,24	0,27	0,14	0,22	0,04
T4	0,23	0,33	0,24	0,22	0,33		0,27	0,06
T5	0,35	0,22	0,29	0,17	0,37		0,28	0,09
T6	0,28	0,21	0,35	0,18	0,26		0,25	0,06
T7	0,57	0,26	0,36	0,12	0,26		0,31	0,17

Tabelle 16 zeigt die gemittelten Einzelmesswerte der quantitativen Perfusionsmessung des Hirns in ml/min/g Gewebe für die Messzeitpunkte T1 bis T7 für jedes Versuchstier und den für jeden Messzeitpunkt ermittelten Mittelwert mit der zugehörigen Standardabweichung.

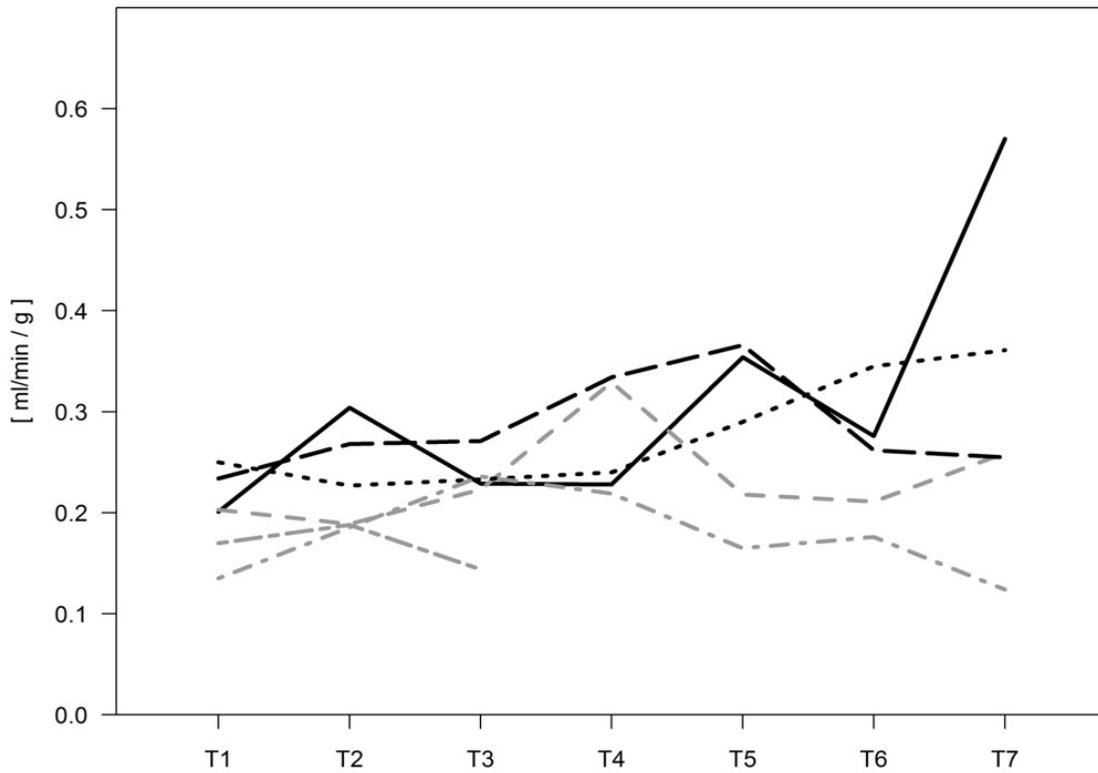


Abbildung 26a zeigt die Einzelkurvenverläufe der zerebralen Durchblutung der Versuchstiere.

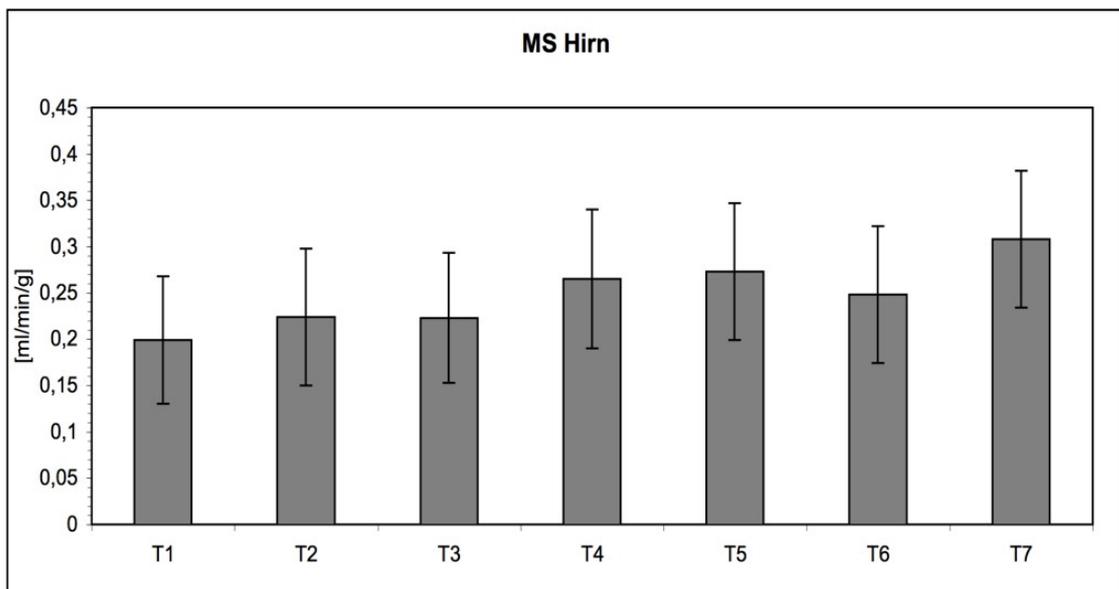


Abbildung 26b zeigt graphisch die gewichtsadaptierten Mittelwerte der cerebralen Durchblutung mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen.

Pulmonale Perfusion

In allen untersuchten Lungen konnte eine Anreicherung aller verwendeter Fluoreszenzfarbstoffe nachgewiesen werden.

Im Mittel aller Versuchstiere zeigte sich über den gesamten Messzeitraum keine signifikante Änderung der pulmonalen Farbstoffanreicherung ($p=0,111$). Zwei Versuchstiere zeigten eine signifikant erhöhte Farbstoffanreicherung zum Ausgangsmesszeitpunkt T1 im Vergleich zu den vier übrigen Versuchstieren ($p<0,05$) mit weiterem Anstieg über den Versuchszeitraum bis zum Messzeitpunkt T3. Für eines der Tiere liegen ab diesem Messzeitpunkt keine weiteren Daten vor. Das andere Versuchstier zeigte einen weiteren Anstieg der pulmonalen Farbstoffanreicherung bis zum Messzeitpunkt T4 und einen Abfall auf das Niveau der übrigen Versuchstiere zum Messzeitpunkt T5. Zu den Messzeitpunkten T6 und T7 zeigte sich ein Wiederanstieg auf das Ursprungsniveau.

<i>MS Lunge [ml/min/g]</i>	<i>S1</i>	<i>S2</i>	<i>S3</i>	<i>S4</i>	<i>S5</i>	<i>S6</i>	<i>mean</i>	<i>Stabw.</i>
T1	0,7	0,53	0,19	1,14	0,72	1,32	0,77	0,41
T2	0,68	0,44	0,17	0,26	0,35	2,22	0,77	0,83
T3	0,49	0,32	0,05	2,17	0,29	1,94	0,88	0,92
T4	0,4	0,37	0,09	2,56	0,22		0,73	1,03
T5	0,06	0,02	0,02	0,17	0,03		0,06	0,07
T6	0,3	0,18	0,17	2,63	0,09		0,68	1,09
T7	0,3	0,14	0,08	1,59	0,08		0,44	0,65

Tabelle 17 zeigt die gemittelten Einzelmesswerte der quantitativen Perfusionsmessung der Lunge in ml/min/g für die Messzeitpunkte T1 bis T7 für jedes Versuchstier und den für jeden Messzeitpunkt ermittelten Mittelwert mit der zugehörigen Standardabweichung.

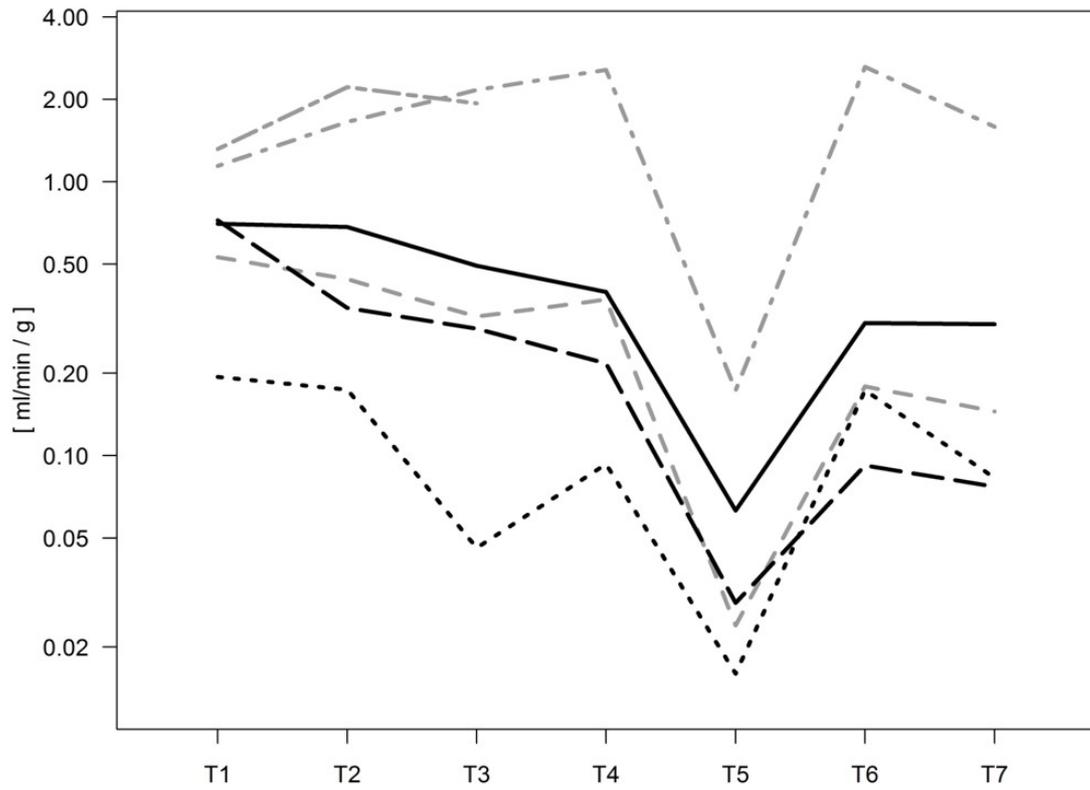


Abbildung 27a zeigt die Einzelkurvenverläufe der pulmonalen Durchblutung der Versuchstiere.

4. Diskussion

In der Behandlung von thorakalen Aortenerkrankungen haben sich in den letzten Jahren endovaskuläre Behandlungsverfahren einen festen Platz sichern können (Bavaria et al. 2007). Sowohl nationale als auch internationale Leitlinien empfehlen die interventionellen Behandlungsformen mittlerweile als Standardtherapie für Aneurysmen der Aorta descendens und komplizierte Dissektionen vom Stanford Typ-B.

Im Bereich der proximalen Aortenabschnitte – Aorta ascendens und Aortenbogen – konnten sich endovaskuläre Behandlungsformen bisher nicht als Standardverfahren etablieren (Hiratzka et al. 2010). Für die Zonen 0-3 existiert bisher kein einheitliches Therapiekonzept (Mitchell et al. 2002). Verschiedene Konzepte, die offene und endovaskuläre Therapieverfahren in diesem Bereich kombinieren, sind beschrieben (Ius et al. 2011, Greenberg et al. 2005, Kang et al. 2010, Criado et al. 2009, Yoshida et al. 2011).

Probleme bei der Behandlung der proximalen Aortenabschnitte ergeben sich aus der komplexen Anatomie des Aortenbogens mit seinen supraaortalen Gefäßabgängen sowie der Nähe zur Aortenklappe und den Koronarostien im Bereich der Aorta ascendens.

Besondere Bedeutung hat in diesem Bereich der Zugangsweg. Die Standardzugänge zur Aorta sind momentan die arteriellen Femoral- oder Iliakalgefäße (Kölbel et al. 2011). Bei der Behandlung des Aortenbogens und der Aorta ascendens ergeben sich hierbei verschiedene Probleme. Dazu gehören der oft primär zu geringe Durchmesser der Zugangsgefäße für die großkalibrigen Endograftsysteme und Stenosen im Gefäßverlauf; dies führt dazu, dass 10 bis 30% der Patienten primär für eine TEVAR ungeeignet sind (Criado et al. 2009, Kölbel et al. 2011). Problematisch sind besonders knick- und kurvenreiche Gefäßverläufe und aneurysmatische Veränderungen, die zu einer erschwerten Endograftimplantation führen können (Bowman et al. 2009, Lee et al. 2009). Daneben ist die Problematik von großlumigen arteriellen Punktionen zu erwähnen, die zu Komplikationen wie Nachblutungen, Pseudoaneurysmen und AV-Fisteln im Punktionsgebiet führen können. Erschwert wird die Endograftimplantation durch die große Entfernung vom Zugangsgefäß.

tation durch die große Entfernung vom Zugangsgefäß. Teilweise kommt es zum Verlust des Vorschubs (Kölbel et al. 2011). Aus dem Bereich des Karotisstenting ist bekannt, dass besonders bei komplexen Aortenbogenkonfigurationen die transfemorale Katheterisierung der supraaortalen Gefäße anspruchsvoll und mit einem erhöhten Risiko periprozeduraler Komplikationen verbunden ist (Chambers et al. 2010, Liapis et al. 2008, Madhwal et al. 2008). Der transvenöse transseptale Zugang bietet möglicherweise den Vorteil einer einfacheren Katheterisierung dieser Gefäße.

Neben den retrograden Standardzugängen zur Aorta gibt es die Möglichkeit, die Arteria axillaris und die Arteria carotis communis als Zugang zur Aorta zu benutzen (Criado et al. 2009, Murray et al. 2006, Estes et al. 2001, Saadi et al. 2010). Auch eine Direktpunktion der Aorta ist möglich (Carpenter et al. 2002). All diese Zugänge erfordern jedoch die chirurgische Freilegung der Zugangsgefäße.

Neben den herkömmlichen retrograden Zugängen sind als antegrade Zugangswege zur Aorta ascendens und dem Bogenbereich mit seinen Gefäßabgängen der transapikale und der transvenöse transseptale Zugang beschrieben.

Während der transapikale Zugang mittlerweile weite Verbreitung in der kathetergestützten Therapie der Aortenklappenerkrankung gefunden hat, ist dieser Zugang für Interventionen im Bereich der Aorta wenig untersucht (Ye et al. 2011). Grenon et al. zeigten tierexperimentell, dass die transapikale Einbringung eines Endografts in die Aorta descendens mit ausreichender Präzision bei einer nur geringen hämodynamischen Beeinträchtigung der Versuchstiere durchgeführt werden kann (Grenon et al. 2008). Klinische Anwendungsbeispiele für diesen Zugang sind in der Literatur ebenfalls beschrieben (MacDonald et al. 2009; Szeto et al. 2010). Der transapikale Zugangsweg erfordert eine linksseitige Minithorakotomie und Präparation des linken Apex mit der Möglichkeit einer irreparablen Myokardschädigung (Kölbel et al. 2011). Als weniger invasive Variante des transapikalen Zugangs wird von Liu et al. (Liu et al. 2011) tierexperimentell ein subxyphoidaler Zugangsweg zum rechten Ventrikel beschrieben. Nach Punktion des rechten Ventrikels und anschließender Ventrikelseptumpunktion wurde eine kathetergestützte Aortenklappenprothese in nativer

Aortenposition implantiert. Dieser Zugang verzichtet auf eine Minithorakotomie und Eröffnung der Pleurahöhle. Eine Eröffnung des Myokards ist hier analog zum transapikalen Zugang notwendig; zusätzlich muss das Ventrikelseptum punktiert werden.

Der transvenöse transseptale Zugang wurde bisher nur in Einzelfallberichten für verschiedene Interventionen an der Aorta oder den supraaortalen Gefäßen beschrieben; zur Anlage eines transseptalen Durchzugsdrahts bei TEVAR, zur Aortographie, Koronarangiographie und zum Karotisstenting (Farah et al. 1998, Pearce et al. 1992, Dorros et al. 2000, Kölbl et al. 2010, Joseph et al. 1997). Cribier et al. nutzten diesen Zugangsweg erstmals zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (Cribier et al. 2002). Von Sakata et al. wurde dieser Zugangsweg für die Valvuloplasty der Aortenklappenstenose untersucht (Sakata et al. 2005). Beide konnten erfolgreich Interventionen an der Aortenklappe durchführen.

Die routinemäßigen Interventionen, die über einen transseptalen Zugang durchgeführt werden, beschränken sich bisher auf das linke Atrium und die Mitralklappe (Babaliaros et al. 2008). Diese sind hinreichend untersucht und haben sich im klinischen Einsatz bewährt.

Die Einbringung von transvenösen transseptalen Schleusen in die Aorta ascendens zur Versorgung einer Aortenerkrankung ist dagegen bisher in der Literatur weder als Einzelfallbericht noch in einer systematischen tierexperimentellen Untersuchung beschrieben. Dieser Zugangsweg zur Aorta bietet gerade im Ascendens- und Bogenbereich verschiedene Vorteile. Zu nennen ist die Möglichkeit zur Installation eines Durchzugsdrahtes zur verbesserten Steuerbarkeit bei der Endograftimplantation. Dieser bietet auch gegenüber des brachiofemoralen Durchzugsdrahtes Vorteile, da theoretisch die Behandlung von vor dem Abgang der Arteria brachiocephalica gelegener Bereiche ermöglicht wird. Es besteht eine einfache Möglichkeit für die antegrade Katheterisierung der supraaortalen Gefäßabgänge mit geringerem manipulativem Stress an der Aortenwand. Atraumatische Überwindung der Aortenklappe. Die Umgehung arterieller Stenosen und Torquierungen im Verlauf der Aorta und der abhängigen Stromgebiete wird ermöglicht. Es kann auf eine großlumige arterielle Punk-

tion verzichtet werden, da mit der Vena femoralis ein großes venöses Zu- gangsgefäß zur Verfügung steht.

4.1. Schleusenpositionierung

Die transeptale Punktion ist ein Routineverfahren im klinischen Alltag und wurde erstmals 1959 beschrieben (Ross et al. 1959, Cope et al. 1959). Verschiedene Techniken sind im klinischen Einsatz (Tzeis et al. 2010). In dieser Versuchsreihe konnte bei allen Versuchstieren ohne Komplikationen das Vorhofseptum punktiert werden.

Die Passage von Mitral- und Aortenklappe wurde nach transeptaler Punktion mittels direkter Drahtpassage über eine steuerbare Agilis-Schleuse realisiert. Im Gegensatz dazu wird von Cribier et al. (Cribier et al. 2002) und Joseph et al. (Joseph et al. 1997) die Verwendung eines Balloneinschwemmkatheters zur Überwindung der Mitral- und Aortenklappe beschrieben.

Cribier et al. (Cribier et al. 2002) beschreiben die Verwendung steifer Führungsdrähte, dagegen wurde in dieser Untersuchung ein flexibler hydrophiler 400cm Terumo-Draht benutzt. Bei der Verwendung steifer Drähte wird von Cribier et al. sowie Joseph et al. die Installation eines Loop im linken Apex zur Protektion des Klappenapparats empfohlen (Cribier et al. 2002, Fields et al. 1988, Joseph et al. 1997). Der Verzicht auf einen steifen Durchzugsdraht zugunsten flexibler Drähte führte automatisch zum Verlust des Loop im Bereich des linksventrikulären Apex. Anspannmanöver des Durchzugsdrahtes, wie zur Schleusenpositionierung notwendig, resultierten in einer direkten Drahtpassage durch den linken Vorhof und Ventrikel in Richtung der linksventrikulären Ausflussbahn (siehe Abbildung 6e und 6f). Bei der Verwendung flexibler Führungsdrähte konnten in dieser Arbeit keine direkten Schädigungen des Endo- und Myokards oder der Herzklappen festgestellt werden. Durch die direkte Drahtpassage unter Verzicht einer Drahtschleife im linksventrikulären Apex zeigten sich in dieser Untersuchung ebenfalls keine makroskopisch sichtbaren Traumatisierungen des Klappenapparates oder der Herzinnenwand. Auch nach mehrmaligen Anspannmanövern wurden keine Verletzungen gesehen.

Während der Positionierung der transeptalen Schleusen entwickelten alle Versuchstiere passagere supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, die jedoch unter antiarrhythmischer Therapie mit Erreichen der endgültigen Schleusenposition in der Aorta ascendens und Beenden der intrakardialen Manipulation sistierten. Lediglich ein Versuchstier entwickelte ein Kammerflimmern beim Einbringen der 12F-Schleuse. Nach erfolgreicher Reanimation konnten bei diesem Versuchstier ebenfalls alle weiteren Schleusen ohne weitere Zwischenfälle positioniert werden. Rhythmusstörungen stellen somit eine Komplikation des Verfahrens dar, die besonders mit dem Positionieren der Schleuse assoziiert sind.

Makroskopisch wurde bei einem Versuchstier ein Sehnenfadenabriss am Mitralklappenapparat beobachtet, der jedoch bei der Etablierung des Durchzugsdrahtes durch Anschlingen des Sehnenfadens entstanden ist. Weitere makroskopische Auffälligkeiten am Klappenapparat von Mitralklappe und Aortenklappe wurden nicht beobachtet. Intrakardiale Verletzungen bei der Installation der notwendigen Drähte, Katheter und Schleusensysteme stellen somit eine Komplikation des Verfahrens dar. Eine Überprüfung hinsichtlich des Anschlingens eines Sehnenfadens sollte vor Anspannmanövern mit dem Durchzugsdraht unbedingt erfolgen und gegebenenfalls zum Rückzug des Drahtes führen.

4.2. Auswirkungen auf die Hämodynamik

Die quantitative Bestimmung der Organperfusion zeigte keine signifikante Beeinträchtigung der globalen kardialen oder zerebralen Perfusion. Eine signifikante Beeinträchtigung des Herzzeitvolumens als Maß für die kardiale Pumpfunktion konnte nicht festgestellt werden. Bei konstanter druckkontrollierter PEEP-Beatmung zeigte sich über den gesamten Versuchsablauf als auch zwischen den Gruppen In situ und Ex situ keine signifikante Änderung der applizierten Atemhubvolumina. Eine akute Linksherzinsuffizienz mit Ausbildung einer Lungenstauung oder eines manifesten Lungenödems und Veränderungen der Lungencompliance konnten somit nicht beobachtet werden. Es zeigte sich keine signifikante kompensatorische Steigerung der Herzfrequenz, wie sie bei

Verminderung der kardialen Pumpleistung zu erwarten wäre. Eine signifikante Erhöhung des zentralvenösen Drucks wie bei akuter Globalinsuffizienz konnte nicht beobachtet werden.

Nach Installation der transseptalen Gefäßschleusen in der Aorta ascendens kam es bei allen Versuchstieren zu einem signifikanten Abfall des MAD sowie zu einem Anstieg des LAD und PAD. Dies ist bei fehlendem Hinweis auf eine akute Herzinsuffizienz als Zeichen der akuten Beeinträchtigung von Aorten- und Mitralklappe zu werten.

Die Beeinträchtigung der Aorten- und Mitralklappenfunktion ist durch die verwendeten transkardialen Schleusensysteme bedingt. Durch die stark erhöhten Pendelvolumina über der insuffizienten Aorten- und Mitralklappe kam es zu einem Abfall des MAD. Die erhöhten Pendelvolumina und die Beeinträchtigung der Mitralklappenmechanik führten zu einer Erhöhung des LAD und PAD. Diese Veränderungen waren jedoch nicht signifikant abhängig vom Außendurchmesser des verwendeten Schleusensystems.

Eine Erhöhung des PAD durch ein periinterventionell bestehendes Shuntvitium ist ebenfalls möglich; anhand der ausgewerteten Druckparameter lässt sich hier jedoch keine Zuordnung vornehmen.

Inwiefern es durch die akute Volumenbelastung zu einer Gefügedilatation und einer weiteren Beeinträchtigung der Mitralklappenfunktion kam, lässt sich anhand der erhobenen Druckparameter nicht abschätzen.

Nach Zurückziehen der Gefäßschleusen zeigte sich eine Normalisierung aller Parameter auf dem präinterventionellen Niveau.

Insgesamt zeigt sich somit das Bild einer durch die transkardialen Schleusen bedingten kompensierten akuten Aorten- und Mitralinsuffizienz ohne Zeichen einer Links- oder Rechtsherzinsuffizienz. Trotz Abfalls der MAD und Erhöhung der kardialen Füllungsdrücke kam es zu keiner Beeinträchtigung des HZV oder der Endorganperfusion. Die hämodynamischen Veränderungen waren auf den Zeitraum

der transkardialen Schleusenlage begrenzt und nach Zurückziehen des Schleusensystems reversibel.

4.3. Links-Rechts-Shunt

Nach Explantation der Herzen und makroskopischer Beurteilung konnte bei allen Versuchstieren eine Verbindung zwischen linkem und rechtem Vorhof gefunden werden. Eine sichere Bestimmung des Shuntvolumens kann mit den erhobenen Daten nicht erfolgen.

Bezüglich der Druckparameter zeigte sich, dass es bei liegender Gefäßschleuse zu einer Erhöhung des LAD bei gleichbleibendem ZVD kam. Dies wird durch die signifikante Erhöhung der Ratio LAD/ZVD repräsentiert. Rein druckpassiv führt dies bei vorbestehendem oder periinterventionell bestehendem Shuntvolumen zu einer Erhöhung des Shuntvolumens bei liegender Schleuse. Die signifikante Erhöhung des PAD kann sowohl Ausdruck einer Mitralinsuffizienz als auch eines erhöhten Links-Rechts-Shunt mit Volumenbelastung des rechten Herzens sein. Da sich über den gesamten Versuchsverlauf keine Änderung des ZVD und außerhalb der Messungen T2-T7 keine signifikanten Änderungen des PAD zeigten, muss nicht von einem akut hämodynamisch wirksamen Links-Rechts-Shunt ausgegangen werden.

Das fluoreszenzmikrosphären Verfahren ist nicht zur quantitativen Erfassung eines Links-Rechts-Shunt validiert. Lediglich semiquantitative Aussagen sind hierbei möglich, da es über die Vasa-Privata der Lunge unabhängig vom bestehenden Shuntvolumen zu einer Anreicherung von Fluoreszenzpartikeln im pulmonalen Endstromgebiet kommt. Bedingt hierdurch konnten bei der Auswertung der Fluoreszenzintensitätsmessungen in allen pulmonalen Gewebeproben Fluoreszenzpartikel nachgewiesen werden. Anhand der Mikrosphärenuntersuchungen konnte keine signifikante Änderung der Lungenperfusion im Versuchsverlauf detektiert werden ($p < 0,111$).

Zwischen den Versuchstieren zeigten sich allerdings signifikante Unterschiede bezüglich der Menge der detektierten Fluoreszenzpartikel. Zwei Tiere zeigten signifikant erhöhte Messwerte schon während der Messung T1 und auch während der folgenden Messungen. Eines dieser Tiere musste nach Messung T3 von der Auswertung ausgeschlossen werden. Das andere Tier zeigte signifikant erhöhte Werte für die Messungen T1 bis T4 und T6 bis T7. Ausgenommen

davon ist Messzeitpunkt T5, zu dem es bei diesem Versuchstier zu einer signifikanten Reduktion der pulmonalen Perfusion kam. Die beiden Versuchstiere brachten somit entweder initial bereits einen erhöhten Wert des HZV für die Lungeneigendurchblutung oder hatten nach der transeptalen Punktion ein gegenüber den übrigen Tieren signifikant erhöhtes Shuntvolumen. Der Messwert T5 ist insgesamt auffällig, da es hier bei allen Versuchstieren zu einer Reduktion der Tracerdetektion kam. Signifikant ist diese jedoch nur für ein Versuchstier. Ein systematischer Fehler durch die verwendete Fluoreszenzfarbe oder Fehler bei der Abnahme der Referenzprobe erscheinen unwahrscheinlich, da sich dieses Phänomen der Intensitätsverminderung nicht in den kardialen und zerebralen Gewebeproben dieser Messpunkte, sondern isoliert in den pulmonalen Proben zeigt. Fehler bei der anschließenden Lagerung und Verarbeitung erscheinen unwahrscheinlich, da alle pulmonalen Gewebeproben gemeinsam verarbeitet wurden. Ein Versuchsfehler kann allerdings nicht ausgeschlossen werden.

4.4. Limitierung

Limitierend an dieser Studie ist, dass alle Untersuchungen an gesunden Versuchstieren durchgeführt wurden. Das potentielle Patientengut, welches für dieses Verfahren in Betracht kommt, weist zu einem Großteil kardiovaskuläre Vorerkrankungen und arteriosklerotische Veränderungen an Gefäßen und Herzklappen auf. Dies ist möglicherweise mit weiteren Komplikationen bei der Intervention verbunden. Die gesunden Versuchstiere konnten die akute Klappenpendysfunktion kompensieren, ohne dass es zu einer akuten Herzinsuffizienz kam. Ältere und vorerkrankte Patienten verfügen möglicherweise nicht über die gleichen Kompensationsmöglichkeiten.

Die Quantifizierung der Klappenfunktionsstörung erfolgte ausschließlich indirekt über die Veränderung der intrakardialen Drücke. Etabliertes Verfahren zur Quantifizierung der Klappenfunktion ist die Echokardiographie. Bei Folgestudien könnte eine periinterventionelle echokardiographische Beurteilung der Klappenfunktion erfolgen. Die Beurteilung des Shuntvolumens könnte analog dazu in Folgestudien echokardiographisch quantifiziert werden. Auch zur Beur-

teilung der kardialen Pumpfunktion ist die Echokardiographie ein etabliertes Verfahren und könnte bei Folgestudien zum Einsatz kommen.

Die Versuchstiere mussten zur Anlage der Zugangsschleusen und Messkatheter sternotomiert und laparotomiert werden. Bei der Anwendung am Menschen kann auf beides verzichtet werden. Eine Beeinträchtigung der Hämodynamik der Versuchstiere durch diese invasiven Maßnahmen ist möglich.

Als transseptale Schleusen wurden nicht für diesen Zweck konzipierte Modelle genutzt. Die Schleusensysteme wurden mehrfach verwendet. Ein Mehrfachgebrauch ist vom Hersteller nicht vorgesehen. Weitere Untersuchungen sind notwendig um Materialien und das periprozedurale Vorgehen zu optimieren. Die transseptale Schleusenpositionierung sollte hinsichtlich Anwendungsdauer und verwendeter Materialien weiter untersucht werden. Echokardiographische Steuerung der Punktion und Schleusenpositionierung stellen möglicherweise ein Verfahren zur Vermeidung periinterventioneller Komplikationen dar.

4.5. Schlussfolgerung

Die durchgeführte Versuchsreihe zeigt, dass der transkardiale Zugang zur Aorta ascendens mit Gefäßschleusen in den Größen von 6F bis 16F im Tiermodell etabliert werden kann. Die Verwendung flexibler Führungsdrähte stellt ein atraumatisches Verfahren dar. Im Gegensatz zu steifen Führungsdrähten kann auf die Anlage eines Loop im linken Ventrikel zur Protektion der Aorten- und Mitralklappe verzichtet werden; Anspannmanöver des Durchzugsdrahtes sind atraumatisch möglich. Eine passagere Beeinträchtigung der Aorten- und Mitralklappenfunktion ist bei diesem Verfahren zu erwarten. Es zeigten sich jedoch keine Beeinträchtigungen der kardialen Pumpfunktion oder der Endorganperfusion. Herzrhythmusstörungen ließen sich bei allen Versuchstieren im Rahmen der Prozedur beobachten. Diese konnten medikamentös beherrscht werden. Ein Shuntvitium entsteht bedingt durch die Prozedur. Akute hämodynamisch relevante Folgen wurden nicht beobachtet.

Weitere Untersuchungen sind vor einem klinischen Einsatz dieses Verfahrens am Menschen notwendig.

5. Zusammenfassung

Einleitung:

Aortenaneurysmen und Aortendissektionen sind kardiovaskuläre Erkrankungen mit zunehmender Prävalenz, einer hohen Morbidität und Mortalität. Neben der konservativen und operativen Therapie gewinnen interventionelle Verfahren an Bedeutung. Im Bereich der thorakalen Aorta ist bei katheterinterventionellen Verfahren mit verschiedenen spezifischen Problemen zu rechnen. Interventionen im Bereich der Aorta descendens kommen routinemäßig zur Anwendung. Im Ascendens und Bogenbereich kommen interventionelle Therapien nicht standardmäßig zum Einsatz, da in diesem Bereich die Anatomie komplex und der Zugang schwierig ist. Besonders dem Zugangsweg kommt in diesem Bereich eine besondere Bedeutung zu. Im Vergleich zum gebräuchlichen retrograden arteriellen Zugang haben antegrade Zugänge über einen transapikalen Zugang oder einen transvenösen transseptalen Zugang verschiedene Vorteile. Der transvenöse transseptale Zugang ermöglicht die Etablierung eines Durchzugsdrahtes, vereinfachte Endograftpositionierung, vereinfachte Katheterisierung der supraaortalen Gefäßabgänge, Umgehung von arteriellen Stenosen oder Torquierungen, Verzicht auf eine großlumige arterielle Punktion. Außerdem bietet er große venöse Zuganggefäße für die Einbringung der Prothesensysteme. Ziel dieser Untersuchung war es, erstmals die Möglichkeit zur Etablierung eines transvenösen transseptalen Zugangs zur Aorta zu demonstrieren und die Auswirkungen auf Hämodynamik und Endorganperfusion zu untersuchen.

Material und Methoden:

Die Versuche erfolgten am Schweinmodell. Gefäßschleusen in den Größen von 6F bis 16F wurden über einen transvenösen transseptalen Zugang in die Aorta eingebracht und die Auswirkungen auf Hämodynamik und Endorganperfusion untersucht. Hämodynamische Parameter wurden mittels eines PiCCO-Plus-Systems und mithilfe handelsüblicher Druckabnehmer quantifiziert. Die

Quantifizierung der Endorganperfusion von Hirn-, Lungen- und Herzgewebe erfolgte mit dem Fluoreszenz-Mikrosphären-Verfahren.

Ergebnisse:

Technisch gelang bei allen Versuchstieren die transseptale Punktion und Installation eines Durchzugsdrahtes. Die Schleusensysteme konnten bei allen Versuchstieren erfolgreich appliziert werden. Bei allen Versuchstieren kam es dabei zu passageren Herzrhythmusstörungen. Es zeigte sich eine deutliche temporäre Beeinträchtigung der Klappenfunktion von Mitralklappe und Aortenklappe mit Anstieg der intrakardialen Füllungsdrücke und Abfall des mittleren arteriellen Drucks. Eine Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion konnte nicht festgestellt werden. Die Endorganperfusion wurde durch den Versuch nicht beeinträchtigt. Es zeigte sich keine Abhängigkeit vom Durchmesser des Schleusensystems.

Diskussion:

In der Fachliteratur gibt es bisher keine systematischen tierexperimentellen Studien zur Stentgraftversorgung der Aorta über einen transvenösen transseptalen Zugang. Es existieren verschiedene Veröffentlichungen zur Installation eines transseptalen Durchzugsdrahtes, zur transapikalen Stentgraftplatzierung, zum transseptalen Aortenklappenersatz sowie zur Aortographie, Koronarangiographie und zum Karotisstenting über einen transseptalen Zugang.

Diese Untersuchung konnte erstmals zeigen, dass das Einbringen von Schleusensystemen über einen transseptalen Zugang in die Aorta im Großtierexperiment möglich ist. Verwendet wurden Schleusensysteme mit einem Innendurchmesser von bis zu 16F, wie sie bei der Stentgraftversorgung der Aorta üblich sind. Dabei kam es zu einer reversiblen Beeinträchtigung der Aorten- und Mitralklappenfunktion. Eine Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion und der Endorganperfusion konnte nicht beobachtet werden. Weitere Studien sind vor einem Einsatz dieses Verfahrens am Menschen notwendig.

6. Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
AHF	Atemhubvolumen
ASD	Atrialer Septumdefekt
BGA	Blutgasanalyse
F	French
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
ICUS	Intrakardialer Ultraschall
IMH	Intramurales Hämatom
K ⁺	Kalium
LA	Linksatrial
LAD	Linksatrialer Druck
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MS	Mikrosphären
Na ⁺	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
ml	Milliliter
P _{max}	Oberer Atemwegsdruck
P _{min}	Unterer Atemwegsdruck
P _{plat}	Plateaudruck
PAD	Pulmonal arterieller Druck
PAU	Penetrierendes Aortenulkus
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PvO ₂	Zentralvenöser Sauerstoffpartialdruck
PvCO ₂	Zentralvenöser Kohlendioxidpartialdruck
PVR	Pulmonal Vaskulärer Widerstand
SPU	Sample-Processing-Unit
SVR	Systemisch Vaskulärer Widerstand
TEVAR	Thoracic Endovascular Aortic Repair
TSP	Transseptale Punktion

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Klinische Einteilung der thorakalen Aorta nach Koullias (Koullias 2010)
Abbildung 2	Einteilung der Aortendissektion nach Stanford und DeBakey nach Brunner (Brunner 2011)
Abbildung 3	Einteilung der Aortenbogenabgangstypen nach Madhwal (Madhwal 2008)
Abbildung 4	PiCCO-Plus Gerät der Firma Pulsion (eigene Aufnahme)
Abbildung 5	Schema transseptaler Durchzugsdraht (eigene Abbildung)
Abbildung 6a, 6b, 6c	Durchleuchtungsaufnahmen transseptale Punktion
Abbildung 6d, 6e, 6f	Durchleuchtungsaufnahmen transseptaler Durchzugsdraht
Abbildung 7	Situs Versuchstier (eigene Aufnahme)
Abbildung 8a, 8b	Dissektate Herz und Hirn (eigene Aufnahme)
Abbildung 9a, 9b	Sample-Processing-Unit und aufbereitete Mikrosphären (eigene Aufnahme)
Abbildung 10	Transseptale Schleusensysteme (eigene Aufnahme)
Abbildung 11	Durchleutungsaufnahme transseptaler Durchzugsdraht ohne Loop
Abbildung 12a, 12b	Durchleuchtungsaufnahmen transseptale Schleusensysteme in der Aorta ascendens mit und ohne Kontrastmittelverstärkung
Abbildung 13	Thorax 3D CT-Rekonstruktion (post mortal)
Abbildung 14-24	Graphische Darstellung verschiedener Messparameter im Säulendiagramm (Mittelwerte)
Abbildung 25a, 26a, 27a	Graphische Darstellung der quantitativen Organperfusion im Liniendiagramm (einzelne Versuchstiere)
Abbildung 25b, 26b	Graphische Darstellung der quantitativen Organperfusion im Säulendiagramm (Mittelwerte)

8. Literaturverzeichnis

Anagnostopoulos CE, Athanasouleas CL, Garrick TR, Paulissian R. Acute aortic dissections. University Park Press Baltimore 1975;103-105

Archie JP, Fixler DE, Ulyot DJ, Hoffmann JIE, Utlely JR, Carlson EL. Measurement of cardiac output with and organ trapping of radioactive microspheres. J. Appl. Physiol 1973;35:148-154

Babaliaros VC, Green JT, Lerakis S, Lloyd M, Block PC. Emerging applications for transseptal left heart catheterization old techniques for new procedures. J Am Coll Cardiol 2008;51:2116-2122.

Bavaria JE , Appoo JJ , Makaroun MS, Verter J, Yu ZF, Mitchell RS. Endovascular stent grafting versus open surgical repair of descending thoracic aortic aneurysms in low-risk patients: a multicenter comparative trial . J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;133(2):369–377.

Bladin C, Chambers B, New G, et al. Guidelines for patient selection and performance of carotid artery stenting. ANZ J Surg. 2010;80:398– 405.

Bowman JN, Silverberg D, Ellozy S, et al. The role of anatomic factors in predicting success of endovascular repair of thoracic aortic aneurysms. Vasc Endovascular Surg. 2009;44(2):101–104.

Böcker W, Heitz P, Pathologie 4. Ausgabe, Urban&FischerVerlag 2008; 495ff

Buckberg GD. Studies of regional coronary flow using radioactive microspheres. Ann Thorac Surg. 1975;20(1):46-51.

Brunner NW. Aortic interlude: Dr Michael DeBakey, aortic dissection, and screening recommendations for abdominal aortic aneurysm. BCMJ 2011;53(2):79-85

Cambria RP. Regarding Analysis of predictive factors for progression of type B aortic intramural hematoma with computed tomography. J Vasc Surg 2002;35:1295-1296

Chambers B, New G, Denton M, et al. Guidelines for patient selection and performance of carotid artery stenting. Internal Medicine Journal 2011;41(4):344-347.

Cheng D, Martin J, Shennib H, et al. Endovascular aortic repair versus open surgical repair for descending thoracic aortic disease. A systematic review and meta-analysis of comparative studies. J Am Coll Cardiol 2010;55:986-1001.

Clouse WD, Hallett JW, Schaff HV, et al. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. Mayo Clin Proc. 2004;79(2):176–180.

Cope C. Technique for transseptal catheterization of the left atrium; preliminary report. *J Thorac Surg.* 1959;37:482-486.

Criado FJ. Conquering zone zero: expanding endograft repair in the aortic arch [commentary]. *J Endovasc Ther.* 2008;15:166.

Criado FJ, McKendrick C, Criado FR. Technical Solutions for Common Problems in TEVAR. *J Endovascular Ther.* 2009;16:163-79.

Carpenter JP. Delivery of endovascular grafts by direct sheath placement into the aorta or iliac arteries. *Ann Vasc Surg.* 2002;16:787-790.

Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106: 3006–3008.

Czerny M, Fleck T, Zimpfer D, et al. Combined repair of an aortic arch aneurysm by sequential transposition of the supra-aortic branches and endovascular stent-graft placement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:916-918.

Dake MD, Miller DC, Semba CP, Mitchell RS, Walker PJ, Liddell RP. Transluminal placement of endovascular stentgrafts for the treatment of descending aortic aneurysms. *N Engl J Med* 1994;29:1729-1734.

Dorros G, Dorros AM, Planton S, et al. Transseptal guidewire stabilization facilitates stentgraft deployment for persistent proximal ascending aortic dissection. *J Endovasc Ther.* 2000;7:506-512.

Edwards WD, Leaf DS, Edwards JE. Dissecting aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Circulation* 1978;57:1022-1025

Erbel R. General Cardiology: Diseases of the thoracic aorta. *Heart* 2001;86:227-234. (a)

Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al. Diagnosis and management of aortic dissection. Recommendations of the task force on aortic dissection. European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1642-1681. (b)

Estes JM, Halin N, Kwoun M, et al. The carotid artery as alternative access for endoluminal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2001;33: 650-653.

Farah B, Prendergast B, Garbarz E, Makita Y, lung B, Louvard Y, Vahanian A. Antegrade transseptal coronary angiography: An alternative technique in severe vascular disease. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1998;43: 444-446.

Fattori R, Nienaber CA, Rousseau H, et al. Results of endovascular repair of the thoracic aorta with the Talent Thoracic stent graft: the Talent Thoracic Retrospective Registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:332-339

Fields CD, Isner JM. Balloon valvuloplasty in adults. *Cardiol. Clin.* 1988;6:383–419.

Franzen O, et al. Erste europäische Erfahrungen mit dem MitraClip-System zur perkutanen Therapie der Mitralinsuffizienz. *European Hospital* 2009; URL: <http://www.european-hospital.com/en/article/5748.html> (Stand 03.04.2012)

Glenny RW, Bernard S, Brinkley M. Validation of fluorescent-labeled microspheres for measurement of regional organ perfusion. *J Appl Physiol*. 1993;74(5):2585-97.

Gottardi R, Funovics M, Eggers N, et al. Supraaortic transposition for combined vascular and endovascular repair of aortic arch pathology. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:1524-1529.

Greenberg RK, Haddad F, Svensson L, O'Neill S, Walker E, Lyden SP, Clair D, Lytle B. Hybrid approaches to thoracic aortic aneurysms: the role of endovascular elephant trunk completion. *Circulation* 2005;112:2619–2626.

Grenon SM, MacDonald PS, Sidhu RS, Reid JDS, Cheung A, Hsiang Y, Clement J. Successful transapical thoracic endovascular graft deployment in a pig model. *J. Vasc. Surg*. 2008;Nov;48(5):1301-1305.

Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM et al. The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA* 2000; 283: 897-903.

He R, Guo DC, Estrera AL, et al. Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131: 671-678.

Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2010;121:e266-e369.

Hughes GC, Nienaber JJ, Bush EL, Daneshmand MA, McCann RL. Use of custom Dacron branch grafts for "hybrid" aortic debranching during endovascular repair of thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:21–28.

Ihnken K, Sze D, Dake MD, Fleischmann D, Van der Starre P, Robbins R. Successful treatment of a Stanford type A dissection by percutaneous placement of a covered stent graft in the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(6):1808–1810.

Ius F, Hagl C, Haverich A, Pichlmaier M. Elephant trunk procedure 27 years after Borst: what remains and what is new?. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(1):1-12.

Joseph G, Krishnaswami S, Baruah DK, et al. Transseptal approach to aortography and carotid artery stenting in pulseless disease. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1997;40:416-421.

Kang WC, Shin EK, Ahn TH, et al. Combined open endovascular repair for aortic arch pathology. *Korean Circ J.* 2010;40:399-404.

Kobayashi N, Kobayashi K, Kouno K, Horinaka S, Yagi S. Effects of intraatrial injection of colored microspheres on systemic hemodynamics and regional blood flow in rats. *Am. J. Physiol.* 1994;266:H1910-H1917.

Kodolitsch Y, Schwartz AG, Nienaber CA: Clinical prediction of acute aortic dissection. *Arch Intern Med.* 2000;160: 2977–2982.

Kodolitsch Y, Baumgart D, Eggebrecht H, Dieckmann C, et al. Das akute Aortensyndrom. *Dtsch Arztebl* 2003;100(6):A-326/B-289/C-278.

Kölbel T, Rostock T, Larena-Avellaneda A, et al. An externalized transseptal guidewire technique to facilitate guidewire stabilization and stent-graft passage in the aortic arch. *J Endovasc Ther.* 2010;17:744–749.

Kölbel T, Larena-Avellaneda A, Carpenter SW, Rostock T, Diener H, Debus ES. Alternative Zugangswege zur abdominalen und thorakalen Aorta bei Aortenstentbehandlungen. *Gefässchirurgie* 2011;16:160–167.

Koullias GJ, Wheatley GH 3rd. State-of-the-art of hybrid procedures for the aortic arch: a meta-analysis. *The Ann of Thorac surg.* 2010; Aug;90(2):689-697.

Law IH, Fischbach PS, LeRoy S, et al. Access to the left atrium for delivery of radiofrequency ablation in young patients: retrograde aortic vs transseptal approach. *Pediatr Cardiol.* 2001;22: 204–209.

Liapis CD, Avgerinos ED, Chatziioannou A. The Aortic Arch: Markers, Imaging, and Procedure Planning for Carotid Intervention. 2008, URL: <http://www.vascular-disease-management.com/content/the-aortic-arch-markers-imaging-and-procedure-planning-carotid-intervention> (Stand 05.04.2012).

Liu L, Tozzi P, Ferrari E, vSegesser LK. The transventricular-transseptal access to the aortic root: a new route for extrapleural trans-catheter aortic stent-valve implantation. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2011;39:635-642.

Lee WA. Failure modes of thoracic endografts: Prevention and management. *J Vasc Surg.* 2009;49(3):792–799.

Loscalzo ML, Goh DL, Loeys B, et al. Familial thoracic aortic dilation and bi-commissural aortic valve: a prospective analysis of natural history and inheritance. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:1960–1967.

MacDonald S, Cheung A, Sidhu R, et al. Endovascular aortic aneurysm repair via the left ventricular apex of a beating heart. *J Vasc Surg* 2009;49(3):759–762.

Madhwal S, Rajagopal V, Bhatt DL, et al. Predictors of difficult carotid stenting as determined by aortic arch angiography. *J Invasive Cardiol*. 2008;May;20(5):200-204.

Meszaros I, Morocz J, Szlavi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest* 2000;117:1271-1278.

Mitchell RS, Ishimaru S, Ehrlich MP, et al. First International Summit on Thoracic Aortic Endografting: roundtable on thoracic aortic dissection as an indication for endografting. *J Endovasc Ther* 2002;9/suppl:II:98-II105.

Murray D, Ghosh J, Khwaja N, et al. Access for endovascular aneurysm repair. *J Endovasc Ther*. 2006;13:754-761.

Nienaber CA, Fattori R, Lund G, et al. Nonsurgical reconstruction of thoracic aortic dissection by stentgraft placement. *N Engl J Med*. 1999;340(20):1539-1545.

Nienaber CA, Zannetti S, Barbieri B, et al. Investigation of Stentgrafts in patients with type B Aortic Dissection: design of the INSTEAD trial: a prospective, multicenter, European randomized trial. *Am Heart J* 2005;149:592-599.

Neutze JM, Wyler F, Rudolph AM. Use of radioactive microspheres to assess distribution of cardiac output in rabbits. *Am. J. Physiol*. 1968;215:486-495.

Noor N, Sadat U, Hayes PD, et al. Management of the left subclavian artery during endovascular repair of the thoracic aorta. *J Endovasc Ther*. 2008;15:168-176.

Oosterhout MFv, Willigers HS, Reneman RS, Prinzen FW. Fluorescent microspheres to measure organ perfusion: validation of a simplified sample processing technique. *Am. J. Physiol*. 1995;269(Heart Circ. Physiol. 38): H725-H733.

Pearce AC, Schwengel RH, Simone LM, Patrick CJ, Santiago C, Ziskind AA. Antegrade selective coronary angiography via the transseptal approach in a patient with severe vascular disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992;26:300-303.

Raab S, Thein E, Harris AG, Messmer K. A new sample-processing unit for the fluorescent microsphere method. *Am J Physiol*. 1999;276:H1801-H1806.

Ramanath VS, Oh JK, Sundt TM, Eagle KA. Acute Aortic Syndromes and Thoracic Aortic Aneurysm. *Mayo Clinic Proceedings* 2009;84(5)465-481.

Reuter DA, Goetz AE. Messung des Herzzeitvolumens. *Der Anaesthesist* 2005;54(11);1135-1153.

Ross J Jr., Braunwald E, Morrow AG. Transseptal left atrial puncture; new technique for the measurement of left atrial pressure in man. *Am J Cardiol.* 1959;3:653-655.

Rudolph AM, Heymann MA. The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow. *Circ Res.* 1967;21:163-184.

Saadi EK, Dussin LH, Moura L, Machado AS. The axillary artery: a new approach for endovascular treatment of thoracic aortic diseases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;Nov;11(5):617-619.

Sakata Y, Syed Z, Salinger MH, et al. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty: antegrade transseptal vs. conventional retrograde transarterial approach. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;64:314–321.

Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe: Task Force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997;18:1231-1248.

Silberbach M. Bicuspid aortic valve and thoracic aortic aneurysm: toward a unified theory. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jun 16;53(24):2296-2297.

Slonim SM, Nyman U, Semba CP, et al. Aortic dissection: percutaneous management of ischemic complications with endovascular stents and balloon fenestration. *J Vasc Surg* 1996;23:241-251.

Sobocinski J, O'Brien N, Maurel B, Bartoli M, Goueffic Y, et al. Endovascular Approaches to Acute Aortic Type A Dissection: A CT-Based Feasibility Study. *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery* 2011; 42(4):442-447.

Stanson AW, Kazmier FJ, Hollier LH, et al. Penetrating atherosclerotic ulcers of the thoracic aorta: natural history and clinicopathologic correlations. *Ann Vasc Surg.* 1986;1:15-23.

Sueyoshi E, Imada T, Sakamoto I, Matsuoka Y, Hayashi K. Analysis of predictive factors for progression of type B aortic intramural hematoma with computed tomography. *J Vasc Surg.* 2002;35:1179-1183.

Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med.* 1970;283:447-451.

Szeto WY, Moser WG, Desai ND, et al. Transapical deployment of endovascular thoracic aortic stent graft for an ascending aortic pseudoaneurysm. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(2):616-618.

Tang PC, Coady MA, Lovoulos C, et al. Hyperplastic cellular remodeling of the media in ascending thoracic aortic aneurysms. *Circulation.* 2005;112:1098-1105.

Tsai TT, Trimarchi S, Nienaber CA. Acute Aortic Dissection: Perspectives from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD), *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery* 2009;37(2):149-159.

Tzeis S, Andrikopoulos G, Deisenhofer I, Ho SY, Theodorakis G. Transseptal Catheterization: Considerations and Caveats. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2010;33:231–242.

Utley JR, Carloson EL, Hoffmann JIE, Martinez HM, Buckberg GD. Total and regional myocardial blood flow measurements with 25 μ , 15 μ , 9 μ , and filtered 1 - 10 μ diameter microspheres and antipyrine in dogs and sheep. *Circ. Res.* 1974;34:391- 405.

Weigang E, Parker JA, Czerny M, Lonn L, Bonser RS. Should intentional endovascular stentgraft coverage of the left subclavian artery be preceded by prophylactic revascularisation?, *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 40(4):858-868.

Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVE-REST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High risk study. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59(2):130–139.

Williams DM, Lee DY, Hamilton BH, et al. The dissected aorta: percutaneous treatment of ischemic complications: principles and results. *J Vasc Interv Radiol.* 1997;8:605-625.

Yoshida RA, Kolvenbach R, Yoshida WB, Wassijew S, Schwierz E, Lin F. Total Endovascular Debranching of the Aortic Arch. *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery* 2011;42(5):627-630.

Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV, et. al. Transapical transcatheter aortic valve implantation: Follow-up to 3 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(5):1107-1113.

Yuan L, Feng X, Jing Z. Endovascular repair of a thoracic arch aneurysm with a fenestrated stent-graft. *Journal of Endovasc Therapy.* 2008;15:539–543.

9. Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Debus für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Tilo Kölbl und Frau Dr. Sabine Wipper für die kompetente und freundliche Betreuung während der gesamten Promotionsdauer.

Meinen Eltern möchte ich für die Unterstützung während meines gesamten Studiums danken. Ohne eure Hilfe hätte ich das nicht geschafft.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 08.02.1987
Geburtsort: Bremen
Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung:

06/2006 Abitur an der Alexaner von Humboldt Schule Bremen
10/2006 -11-2012 Studium der Humanmedizin am Universitätsklinikum
Hamburg Eppendorf (UKE)
09/2008 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09/2009 - 03/2010 Universite Bordeaux 2, Frankreich
11/2012 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Klininische Erfahrung:

Praktisches Jahr:

08/2011-12/2012 Allgemein- und Unfallchirurgie (Prof. Dr. Frosch, AK
St. Georg)
12/2011-03/2012 Anästhesiologie (Dr, Delbrügge, Dr, Liehn, Diakonie
Klinikum Hamburg)
03/2012-07/2012 Innere Medizin (Prof. Dr. Müller-Wieland, AK St.
Georg)

Berufliche Tätigkeit

ab 01/2013 Assistenzarzt Innere Medizin (Prof. Dr. Jäckle,
Krankenhaus Reinbek)

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:(Klaas Peymann)