

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. E.S. Debus

Antegrade Stentgraftimplantation in die Aorta ascendens mittels transseptalem Zugang- Evaluierung einer neuen Technik im Großtiermodell

Dissertation

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

vorgelegt von:

Christina Lohrenz
aus Winsen/Luhe

Hamburg 2012

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am 28.09.2012

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:	PD Dr. T. Kölbl
Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in:	Prof. Dr. S. Debus
Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in:	Prof. Dr. C. Detter

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. Aortenaneurysma	4
1.2. Aortendissektion	6
1.3. Therapiestrategien	9
1.3.1. Konservative Therapie	9
1.3.2. Chirurgische Therapie	10
1.3.3. Endovaskuläre Therapie	13
1.4. Transseptaler Zugangsweg	14
1.5. Ziel der Arbeit und Fragestellung	15
2. Material und Methoden	16
2.1. Versuchstiere	16
2.2. Narkose	16
2.3. Versuchsaufbau und Vorbereitung	17
2.3.1. Zervikale Instrumentierung	17
2.3.2. Abdominelle Instrumentierung	18
2.3.3. Thorakale Instrumentierung	18
2.3.4. Durchleuchtung und Strahlenschutz	20
2.4. Versuchsablauf	20
2.5. Stentgraft	24
2.6. Mikrosphären	26
2.6.1. Schnittmuster der Organe	29
2.6.2. Organaufbereitung	33
2.6.3. Messung des Mikrosphärengehaltes der Organe	34
2.6.4. Fluoreszenzspektrophotometrie	34
2.6.5. Verdünnungsreihen der Referenzproben	37
2.7. Messsysteme und gemessene hämodynamische Parameter	37
2.8. Statistik	38
3. Ergebnisse	39
3.1. Stentgraftimplantation allgemein	39
3.2. Transseptale Punktion	42
3.3. Drahtpassage über die Aorten- und Mitralklappe	43
3.4. Transseptale Stentgraftpassage	43
3.5. Stentgraftfreisetzung	46
3.6. Auswirkungen auf die Hämodynamik	47
3.7. Auswirkungen auf die Organperfusion/Mikrosphärenergebnisse	52
3.8. Auswirkungen auf die Flussgeschwindigkeit in der A. carotis	56
4. Diskussion	60
5. Zusammenfassung	64
6. Abkürzungsverzeichnis	65
7. Literaturverzeichnis	66
8. Danksagung	69
9. Lebenslauf	70
10. Eidesstattliche Erklärung	71

1. Einleitung:

Aortenaneurysmen und Aortendissektionen machen ca. 1/10 aller vaskulären Hauptdiagnosen in Deutschland aus und Erkrankungen der Aorta stehen an Platz 13 der deutschen Todesursachenstatistik (Todesursachen Einzelnachweis, Statistisches Bundesamt Deutschland 2010). Epidemiologischen Studien verzeichnen eine Inzidenz aortaler Erkrankungen von 16,3 Männern/100.000/Jahr und 9,1 Frauen/100.000/Jahr mit einem deutlichen Anstieg über die letzten 30 Jahre (Olsson et al. 2006). Zumeist sind Patienten in einem höheren Lebensalter und mit zahlreichen Komorbiditäten betroffen. Offen chirurgische Behandlungsmethoden können für einige Patienten ein zu hohes perioperatives Risiko darstellen. Hier könnten endovaskuläre Therapieverfahren in Zukunft eine Alternative bieten. Die endovaskuläre Stentgraftimplantation zur Therapie von Aortenaneurysmen und Aortendissektionen stellt eine anerkannte Behandlungsoption dar und hat sich im Bereich der Aorta descendens mittlerweile sogar zur Therapie der Wahl entwickelt (Cheng D 2010). Die Aorta ascendens und der Aortenbogen stellen den endovaskulären Therapeuten jedoch vor eine große Herausforderung. Bedingt durch die anatomischen Verhältnisse mit den Abgängen der koronaren und supraaortalen Gefäßen sowie der starken Aortenkrümmung ergeben sich erhebliche Limitationen für die ansonsten übliche transfemorale, retrograde Implantationstechnik.

1.1. Aortenaneurysma

Ein Aortenaneurysma stellt eine lokale Aufweitung aller Gefäßwandschichten dar und kann die gesamte Aorta betreffen. Definitionsgemäß bezeichnet man Gefäßabschnitte mit einer lokalen Gefäßerweiterung von mehr als 50% im Vergleich zu dem angrenzenden gesunden Gefäßabschnitt als Aneurysma (Johnston et al. 1991).

Im Bereich der Aorta werden die folgenden durchschnittlichen Aortendurchmesser als normal oder gesund erachtet (Tabelle 1).

Gefäß	Durchmesser
Aortenwurzel	32-41mm
Aorta ascendens	21-29mm
Aorta descendens	20-28mm
Aorta abdominalis	10-24mm

Tabelle 1: Durchmesser verschiedener normaler adulter Aortenabschnitte (Johnston et al. 1991)

Am häufigsten bilden sich, aufgrund erhöhter physikalischer Scherkräfte, Aneurysmen in der Aorta ascendens (50%). Die Aorta descendens ist in 40%, der Aortenbogen in nur ca. 10% der Fälle betroffen (Bickerstaff et al. 1982).

Die Pathophysiologie der Entstehung aortaler Aneurysmen erscheint multifaktoriell und komplex. Eine grobe Einteilung in degenerative, kongenitale, inflammatorische, post-dissektionem und traumatische Aneurysmen fasst die häufigsten Typen zusammen. Degenerative Prozesse sind, im Zusammenspiel mit den in Tabelle 2 aufgeführten Risikofaktoren, an 80% der Aneurysmen beteiligt (Golledge 2006).

Risikofaktoren für die Entstehung aortaler Aneurysmen
Nikotinabusus
familläre Belastung
Koronare Herzkrankheit
Hypercholesterinämie
Arterieller Hypertonus
höheres Lebensalter
männliches Geschlecht

Tabelle 2: Risikofaktoren für die Entstehung aortaler Aneurysmen, Auswertung acht verschiedener populationsbasierter Studien (aus: Golledge 2006).

Etwa 20% der Aortenpathologien sind durch genetische Bindegewebserkrankungen wie z.B. das Marfan-Syndrom, Loeys-Dietz-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom oder einer kongenitalen bikuspiden Aortenklappe bedingt. Deutlich seltener finden sich inflammatorische Aneu-

rysmen oder Pseudoaneurysmen bedingt durch Trauma oder Plaqueruptur (z.B. penetrierendes Aortenulcus) (von Kodolitsch et al. 2003).

Aortenaneurysmen können peripher thrombembolische oder dissektionsbedingt ischämische Komplikationen hervorrufen. Die größte Gefahr geht jedoch von einer Ruptur der Aorta aus. Das Rupturrisiko korreliert mit einer Zunahme des Gefäßdurchmessers wie in Tabelle 3 für die Aorta ascendens dargestellt.

Durchmesser Aorta ascendens	Rupturrisiko pro Jahr	Dissektionsrisiko pro Jahr	Mortalität pro Jahr
<3,5 cm	0%	2,2%	5,9%
>4 cm	0,3%	1,5%	4,6%
>5 cm	1,7%	2,5%	4,8%
>6 cm	3,6%	3,7%	10,8%

Tabelle 3: Prozentuales Komplikationsrisiko pro Jahr bezüglich unterschiedlicher Durchmesser der Aorta ascendens (Elefteriades 2002)

1.2. Aortendissektion

Eine Aortendissektion besteht definitionsgemäß wenn der Blutfluß durch einen Einriss (Entry) der intimalen Wandschicht in die Aortenwand einbricht. Hierbei bildet sich ein zweiter, intramuraler Kanal mit extraluminalem Blutfluss. Unter einer voranschreitenden Separation der Wandschichten bildet sich nun zum originären Lumen ein falsches intramurales Lumen, welches im Verlauf über einen erneuten distalen Einriss (Reentry) Anschluss an das wahre Aortenlumen findet. Zwischen dem wahren und falschen Lumen kann ein Druckgradient bestehen, welcher ein Fortschreiten der Dissektion mit Kompression des wahren Lumens oder Aneurysmabildung mit erhöhter Rupturgefahr begünstigen kann (Erbel 2001).

Die Ursache aortaler Dissektionen ist wie beim Aortenaneurysma nicht vollständig geklärt. Zu den Risikofaktoren zählen einerseits erworbene Faktoren wie z.B. ein arterieller Hypertonus oder eine Arteriosklerose aber andererseits auch kongenitale Pathologien wie z.B. eine biskupide Aortenklappe oder erbliche Bindegewebsstörungen (Tabelle 4).

Risikofaktoren für die Entstehung von aortalen Dissektionen

- **Arterieller Hypertonus**
 - Hypertension in Präeklampsie
- **Arteriosklerose**
- **Erbliche Fibrillinopathien**
 - annuloaortale Ektasie
 - Marfan-Syndrom
 - Loeys-Dietz-Syndrom
 - Ehlers-Danlos-Syndrom
- **Erbliche Vaskulopathien**
 - Aortenisthmusstenose
 - Bikuspidale Aortenklappe
- **Entzündliche Gefäßerkrankungen**
 - Riesenzellarteriitis
 - Takayasu-Arteriitis
 - rheumatische Aortitis
 - systemischer Lupus erythematodes
 - Morbus Behçet
 - Syphilis
 - mykotische Aortitis
 - Morbus Ormond
- **Iatrogen**
 - Katheterprozeduren
 - thorakale Gefäßeingriffe bzw. Herzoperation

Tabelle 4: Risikofaktoren für die Entstehung von aortalen Dissektionen (Weigang et al. 2008).

Eine wichtige Unterscheidung der Aortendissektionen erfolgt nach der Lokalisation des Entry. Eine Dissektion mit Beginn in der Aorta ascendens wird nach Stanford als Typ A Dissektion bezeichnet (Stanford Klassifikation 1970). Ein Entry in der Aorta descendens, distal des Abganges der Arteria subclavia sinistra stellt eine Typ B Dissektion dar (Abbildung 1).

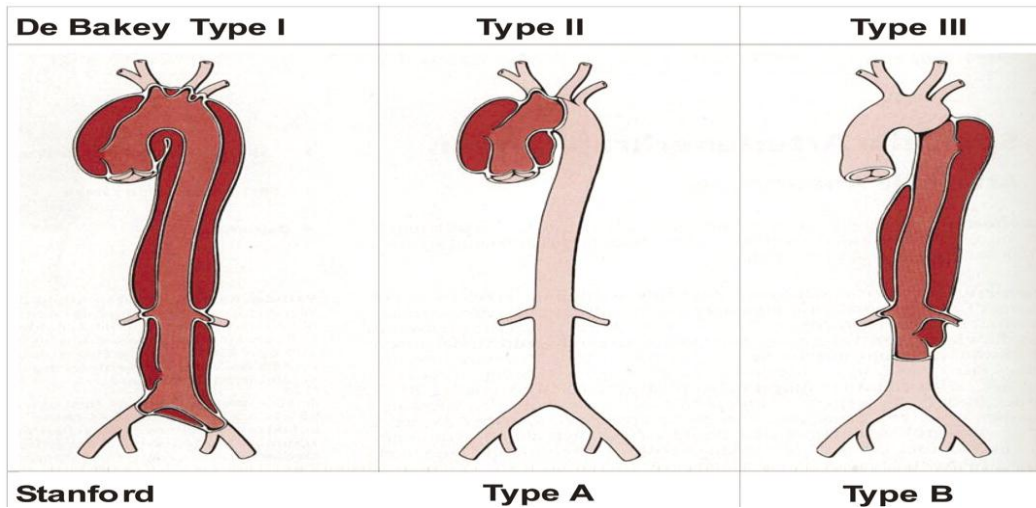


Abb.1: Klassifikation der Aortendissektionen nach Stanford und De Bakey (Nienaber et al 2003).

Dissektionen der Aorta ascendens machen 65% aller Aortendissektionen aus, während 20% die Aorta descendens betreffen. In 10% der Fälle finden sich Dissektionen im Aortenbogen und in 5% isoliert in der abdominellen Aorta (Cachovan 1999, Roberts und Honing 1982).

Eine weitere wichtige Unterteilung kann nach dem klinischen Verlauf in komplizierte und unkomplizierte Dissektionen erfolgen. Eine Aortendissektion kann als kompliziert definiert werden wenn sie von einer Ruptur, Endorganischämie, einem nicht einstellbaren Hypertonus, einer raschen Dilatation (Schnelles Wachstum $>5\text{mm} / 6\text{Monate}$), großem Falschlumenaneurysma (Initialer Falschlumen-Durchmesser $>22\text{mm}$, Initialer Gesamtdurchmesser $>40\text{mm}$) oder persistierenden Schmerzen begleitet wird (Svensson et al. 2008).

Typ B Dissektion verlaufen häufiger unkompliziert und gehen daher mit einer im Vergleich zur Typ A Dissektion niedrigeren Frühmortalität (9% 14-Tage Mortalität) einher. Die Mortalität von Patienten mit komplizierten Typ B Dissektionen beträgt initial 15% und steigt nach 14 Tagen auf 27% an. Typ A Dissektionen gehen mit einer Mortalität von 24% in den ersten 24 Stunden des Ereignisses und einer Mortalität von bis zu 40% innerhalb der ersten Woche einher (Hagan et al 2000). Die hohe Mortalität dieser Aortenpathologie erklärt sich durch die schwerwiegenden Sekundärkomplikationen. Eine Typ A Dissektion kann zu einer Verlegung oder Falschlumenperfusion der Koronarien oder Karotiden, aber auch der Spinal-, Viszeral-,

und Extremitätenarterien führen, mit den Folgen einer entsprechenden Minderperfusion der jeweiligen Endorgane. Desweiteren kann es zu einer Einblutung in den Herzbeutel mit Perikardtamponade und Kreislaufschock kommen. Sind die Aortenklappenkommissuren mitbetroffen kann eine akute Aortenklappeninsuffizienz mit Linksherzdekompensation und einem konsekutiven Lungenödem die Folge sein. Im weiteren Verlauf kann es zu einer sekundären Aneurysmabildung mit hoher Rupturgefahr kommen (von Kodolitsch 2003).

Die Einteilung einer Aortendissektion nach Lokalisation des primären Entries und des klinischen Verlaufes ist daher wichtig für die weitere Therapieentscheidung.

1.3. Therapiestrategien

Aortenaneurysmen und -dissektionen können prinzipiell konservativ-medikamentös, offen-chirurgisch oder endovaskulär behandelt werden. Bei der Therapieentscheidung ist eine Abwägung zwischen dem natürlichen Verlauf der jeweiligen Erkrankung, der individuellen Lebenserwartung des Patienten (Lebensalter, Komorbiditäten) sowie der Mortalitätsrate der gewählten Therapie empfehlenswert.

1.3.1 Konservative Therapie

Die konservative Therapie der Aortenaneurysmen und -dissektionen besteht im Wesentlichen in der medikamentösen Blutdruckeinstellung (systolische Werte zwischen 100-120mmHg).

Die Verwendung von negativ inotropen Substanzen wie z.B. von Betablockern bewirkt neben einer blutdrucksenkenden Wirkung zusätzlich eine Reduktion der Inotropie des linken Ventrikels und der aortalen Wandspannung (Erbel et al 2001). Desweiteren sind eine ausreichende Analgesie und die Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren empfehlenswert. Insbesondere ist hier die Nikotinkarenz zu erwähnen, welche bei aneurysmatischen Erkrankungen nicht nur einen Einfluss auf die Aneurysmaentstehung sondern auch auf das Aneurysmawachstum und die Rupturgefahr hat (Powell 2003).

Eine Indikation zur chirurgischen oder endovaskulären Therapie aortaler Pathologien besteht bei Ruptur, drohender Ruptur, der Entwicklung von Sekundärkomplikationen, Befundprogredienz oder bei asymptomatischen Befunden in Abhängigkeit vom absoluten Gefäßdurchmesser.

1.3.2 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie von Aortenaneurysmen und Aortendissektionen verfolgt das gleiche Ziel. Der erkrankte Aortenabschnitt wird bei beiden Erkrankungen reseziert und mit einer Gefäßprothese ersetzt. Hierfür bedarf es eines kardiopulmonalen Bypasses (Herz-Lungen-Maschine) sowie ggf. einer selektiven Hirnperfusion in Hypothermie.

Bei einem reinen supracoronaren Ascendensersatz wird eine Dacronprothese in End-zu-End-Technik eingenäht. Ggf. muss die Aortenklappe rekonstruiert oder sogar ersetzt werden (siehe Abb.2) mit oder ohne Reinsertation der Koronarien.

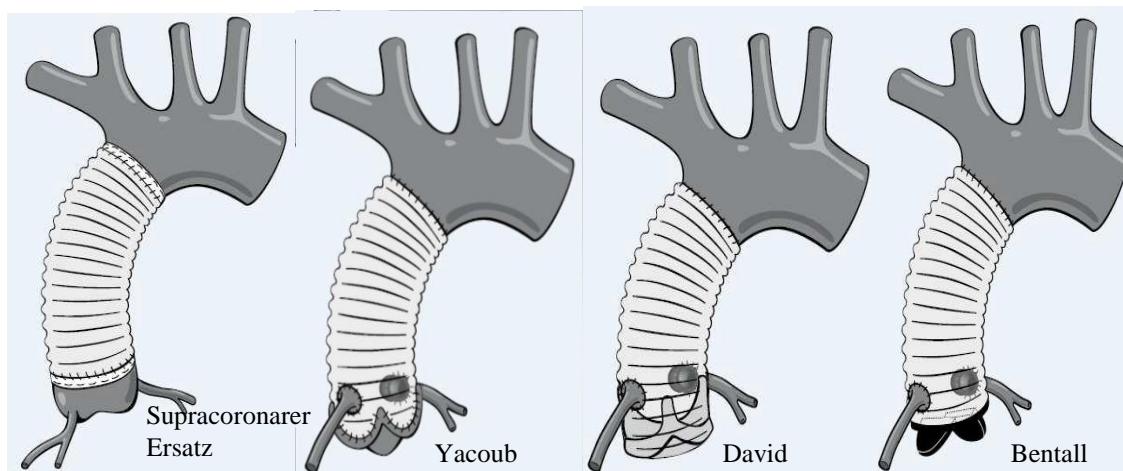


Abb.2: Der Ersatz der Aorta ascendens kann supracoronar mit einer Gefäßprothese erfolgen. Die Operationstechniken nach Yacoub und David erhalten und rekonstruieren zusätzlich die native Klappe. Bei der Operation nach Bentall wird die Aortenklappe ersetzt (Conzelmann et al. 2011).

Der Aortenbogen kann partiell oder total mit einer Gefäßprothese ersetzt werden, die supra-aortalen Gefäße können als Insepatch reinsertiert werden (siehe Abb.3).

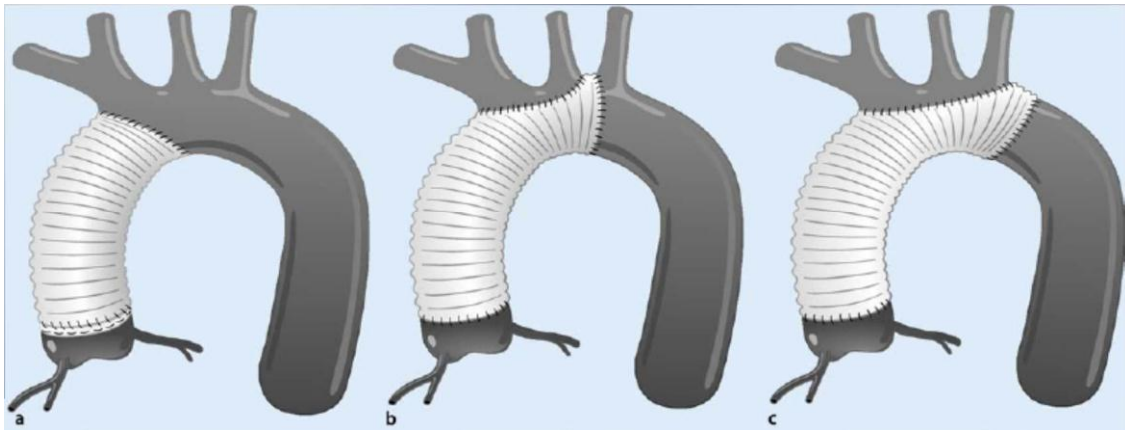


Abb.3a: Ersatz der Aorta ascendens Abb.3b: Partieller Aortenbogenersatz mit Dacronprothese, Insetpatch supraaortaler Gefäße Abb.3c: Totaler Aortenbogenersatz und Insetpatch aller supraaortalen Gefäße (Conzelmann et al 2011).

Aortenerkrankungen welche sowohl die Aorta ascendens als auch den Aortenbogen und Teile der Aorta descendens betreffen, können in einem zweizeitigen Eingriff nach der Elephant Trunk Technik (siehe Abbildung 4) behandelt werden. Hierbei erfolgt ein Aortenersatz mit einer Dacronprothese, das distale Prothesenende ragt dann in die Aorta descendens und kann in einem zweiten Eingriff an eine weitere Prothese anastomosiert werden.

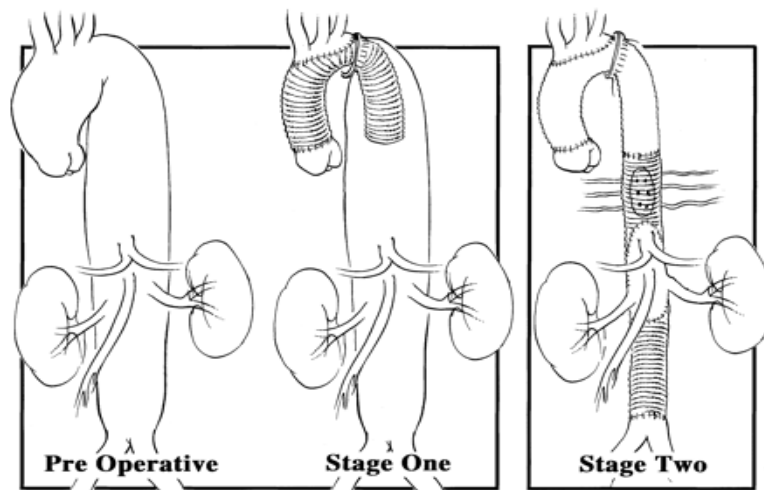


Abb.4: Die Elephant Trunk Technik mit dem präoperativen Befund, Aorta ascendens und Aortenbogenersatz mit distalem Prothesenende frei in der Aorta descendens hängend, in einem zweiten Eingriff erfolgt dann der restliche Prothesenersatz (Safi et al. 2004).

Die Frozen-Elephant-Trunk-Technik (siehe Abbildung 5) mit einem distalen Stentgraft und proximalen Dacronprothesenkörper erlaubt eine sichere distale Verankerung und ermöglicht eine weitere Stentgraftversorgung der Aorta descendens falls erforderlich. Bei dieser Technik

kann der distale Stentgraftanteil der Prothese offen chirurgisch, antegrad eingebracht werden, die Dacronprothese wird dann herausgezogen und proximal anastomosiert. Die supraaortalen Äste können währenddessen über die Herz-Lungen-Maschine selektiv antegrad perfundiert und dann als Insepatch reinsertiert werden (Karck et al. 2003).

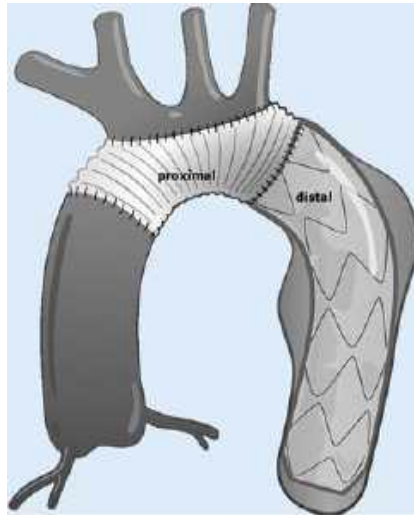


Abb.5: Frozen-Elephant-Trunk Technik. Der distale Stentgraftanteil wird offen chirurgisch antegrad eingeführt und nach Freisetzung kann der proximale Prothesenteil anastomosiert werden. Die supraaortalen Äste können währenddessen selektiv perfundiert werden und anschließend als Insepatch in die Prothese implantiert werden (Conzelmann et al 2011).

Diese Eingriffe gehen mit einer signifikanten operativen Mortalität von 7% bis 17% und einer neurologischen Komplikationsrate von 4% bis 12% einher (Schoder et al. 2009). Die häufigsten perioperativen Komplikationen umfassen Myokardinfarkt, respiratorische Insuffizienz, Nierenversagen, Schlaganfall und Paraplegie/Paraparese. Durch das große Zugangstrauma und das intraoperative Klemmmanöver (Crossclamping) der Aorta mit begleitender Ischämie des Rückenmarks, der inneren Organe und der Extremitäten kommt es auch zu einer Aktivierung des Komplementsystemes und zur Initiierung einer systemischen inflammatorischen Reaktion (systemic inflammatory response syndrome, SIRS). SIRS ist häufig an postoperativen Organ- und letztlich Multiorganversagen beteiligt (Hanssen et al. 2008). Offen chirurgische Aortenrekonstruktionen im thorakalen Bereich bedingen ein großes Zugangstrauma, sowie eine hohe intraoperative Kreislaufbelastung des Patienten. Ein großer Teil der Patienten wird

daher schon präoperativ aufgrund zahlreicher Komorbiditäten als nicht operabel eingestuft. Eine Studie von Sobocinski et al zeigt, dass 20% der Patienten mit einer Typ-A-Dissektion als nicht operabel gelten und somit keiner operativen Therapie zugeführt werden (Sobocinski 2011). Diese Studie zeigt auch, dass 50% der Patienten mit einer Typ-A-Dissektion CT-morphologisch für eine endovaskuläre Therapie geeignet waren. Eine endovaskuläre Versorgung dieser Patienten wäre also eine Alternative.

1.3.3 Endovaskuläre Therapie

Pathologien der Aorta descendens werden bei invasiver Therapieindikation derzeit bevorzugt endovaskulär (TEVAR, thoracic endovascular aortic repair) therapiert, da große Registerstudien einen klaren Vorteil für eine endovaskuläre Behandlung bezüglich der Frühmortalität (30d Mortalität 5,8% TEVAR vs 13,9% Operation), permanente Paraplegie (1,4% TEVAR vs. 4,9% Operation), kardialen Komplikationen (14,6% TEVAR vs 32,1% Operation), blutungsbedingte Reoperationen (0,01% TEVAR vs 6,5% Operation), Nierenfunktionsstörungen (5,9% TEVAR vs 15,7% Operation), respiratorischen Störungen (11,1 TEVAR vs 33,2% Operation) und Dauer des Krankenhausaufenthaltes gezeigt haben (Cheng et al 2010). Die endovaskuläre Versorgung der Aorta ascendens birgt folgende Probleme:

- 1.** Die Abgänge der Aortenbogengefäße müssen auf Grund ihrer essentiell vitalen Funktion in die Rekonstruktion mit einbezogen werden. Im Rahmen von degenerativen Aorten-erkrankungen und zunehmenden Patientenalter kommt es oftmals zu einer Elongation der Aorta. Dies führt dazu, dass die supraaortalen Gefäße aus dem ascendierenden Teil des Aortenbogens abgehen. Hieraus ergibt sich ein steiler Abgangswinkel der supraaortalen Gefäße, welcher eine retrograde Katheterisierung der Aortenbogengefäße erschwert und das Risiko für Emboliesierungen erhöht (Hinchliffe et al. 2007, Madhwal et al 2008).
- 2.** Die Krümmung des Aortenbogens kann die Anpassung der geraden Rohrprothesen an die Gefäßwand erschweren. Hierdurch kann es zu einer insuffizienten Abdichtung kommen.

3. Der längere Abstand zu den klassischen Zugangsgefäßen, der A. femoralis communis erschwert die Führbarkeit und das Drehvermögen der von transfemoral eingebrachten Prothesensysteme.
4. In der Aorta ascendens und im Aortenbogen besteht eine hohe Dynamik und Pulsatilität. Hieraus ergeben sich Probleme für die Größenauswahl und das Platzieren des Stentgraftes.
5. Die unmittelbare Nähe zu den Koronararterienostien erfordert ein vorsichtiges und genaues Platzieren des Stentgraftsystems.
6. Für eine Stentgraftplatzierung ist die Passage eines steifen Drahtes und der Dilatatorspitze des Stentgraftes über die Aortenklappe in den Ventrikel notwendig. Hierbei kann es zu einer passagären, bei Aortenklappenschädigung auch dauerhaften, aber vor allem akuten Linksherzinsuffizienz kommen.

Eine endovaskuläre Behandlung des Aortenbogens mittels fenestrierten (gefensterten) und gebranchten (verzweigten) Stentgrafts für die supraaortalen Gefäße konnte bereits erfolgreich durchgeführt werden (Lioupis 2011, Greenberg 2010). Diese Eingriffe erfordern jedoch eine zervikale Gefäßfreilegung zum Einbringen der großen Gefäßschleusen (16-22F) sowie häufig auch ein Freilegen der Beckengefäße und ein Ausklemmen der hirnversorgenden Gefäße mit den entsprechenden Risiken. Diese Technik ist ausgesprochen anspruchsvoll und erfordert ein hohes Maß an chirurgischer und endovaskulärer Expertise.

Ein antegrader Zugangsweg könnte das Katheterisieren der supraaortalen Gefäße sowie die Führbarkeit der Prothesensysteme erleichtern.

1.4. Transseptaler Zugangsweg

In der interventionellen Kardiologie werden transseptale Zugangswege bereits seit den späten 50iger Jahren zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken eingesetzt. Eine Erstbeschreibung der transseptalen Punktionstechnik (TSP) wurde 1959 von Ross und Cope veröffentlicht und diente zunächst der Druckmessung im linken Vorhof (Ross et al. 1959). Durch

die Entwicklung des Swan-Ganz-Katheters zur indirekten Pulmonalvenendruck Messung wurde die TSP Technik selten verwendet. Die transseptale Punktion durch das Foramen ovale ermöglicht eine kathetergesteuerte Vorhofablation bei Vorhofflimmern, findet aber auch bei Mitralklappeninterventionen (Mitraclip) eine Anwendung. Die Arbeitsgruppe um Cribier konnte 2002 erstmalig eine perkutane transseptale Aortenklappenimplantation durchführen (Cribier et al. 2002). Durch die Weiterentwicklung minimalinvasiver Behandlungsstrategien bei Herzklappenerkrankungen und Herzrhythmusstörungen erlangte die TSP einen neuen Stellenwert und gehört mittlerweile zu den Standard Zugangswegen in elektrophysiologisch-kardiologischen Abteilungen (Babaliaros et al. 2008). Die Weiterführung dieser Technik, um über die Mitralklappen- und Aortenklappen in die Aorta ascendens zu gelangen, ist in wenigen Fallberichten dargestellt worden (Dieter et al. 2003, Dorros et al. 2000, Joseph et al. 1997). Der transseptale Zugangsweg kann auch zur Etablierung eines arterio-venösen transseptalen Durchzugsdrahtes (Through-and-Through-Wire) zwecks Stentgraftplatzierung bei thorakalen endovaskulären Aortenrepair (TEVAR) genutzt werden. Hierbei schafft der transseptal liegende Durchzugsdraht eine stabile Leitschiene und ermöglicht somit eine Stentgraftpassage selbst über höchstgradige Abknickungen des thorakalen Aortensegmentes (Kölbel et al. 2010).

1.5. Ziel der Arbeit und Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Studie ist die Evaluierung eines alternativen Zugangsweges zur antegraden Stentgraftversorgung der Aorta ascendens. In diesem Versuch soll die technische Machbarkeit einer transseptalen Stentgraftimplantation sowie die Auswirkungen auf die Hämodynamik und die myokardiale und zerebrale Durchblutung am Großtiermodell untersucht werden.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchstiere

Für die Studie wurden 6 Hausschweine deutscher Landrasse beider Geschlechter mit einem Körpergewicht von 51-58kg verwendet. Die operativen Versuche wurden im Tierlabor der Versuchstierhaltung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Ein positives Ethikvotum zu den Tierversuchen liegt vor. Das tierexperimentelle Vorgehen entsprach den Vorgaben des deutschen Tierschutzgesetzes, sowie den Richtlinien der "American Heart Association on Research Animal Use" (Circulation 1985).

2.2. Narkose

Die Prämedikation erfolgte nach 24h Nahrungskarenz und Wasser ad libidum mittels intramuskulärer Injektion von Azaperon (4mg/kgKG), Midazolam(0,3mg/kgKG), Ketaminchlorid (5mg/kgKG) und Atropinsulfat (0,15mg/kgKG).

Die anschließende intravenöse Narkose erfolgte durch Pentobarbital (8mg/kgKG) zunächst über die Ohrvene. Die Aufrechterhaltung der Anästhesie wurde durch kontinuierliche intravenöse Infusion (B. Braun Perfusor fm) von Fentanyl (0,01mg/kgKG/h) und Midazolam (0,1mg/kgKG/h) über einen weiteren peripher venösen Zugang erreicht. Anschließend erfolgte die peripher venöse Infusion von insgesamt 1L NaCl sowie die langsame Infusion von Amiodaron 150mg in 50ml Glucose 5% m/v.

Eine Antikoagulation erfolgte mittels intravenöser Applikation von Heparin (300IU/kgKG). Zur Aufrechterhaltung einer stabilen Hämodynamik erfolgte eine Volumensubstitution mittels kristalloider (NaCl, Ringer-Lactat) und kolloider (HAES) Infusionen unter Berücksichtigung des globalen enddiastolischen Volumens. Ferner erfolgten regelmäßige arterielle und venöse Blutgasanalysen.

2.3. Versuchsaufbau und Vorbereitung

Die Tiere wurden in Rückenlagerung auf einer Wärmematte auf einem röntgendurchlässigen Operationstisch fixiert. Das Beatmungsgerät sowie die Geräte zur Messung der Vitalparameter wurden am Kopf des Tieres platziert. Der C-Bogen und der Bildmonitor wurden auf der linken Seite des Tieres aufgestellt. Der Aufbau des operationstechnischen und endovaskulären Instrumentariums erfolgte auf der rechten Tierseite. Die Operation und der endovaskuläre Eingriff erfolgten somit ebenfalls rechtsseitig vom Tier.

Zur weiteren Vorbereitung auf den Versuch erfolgte zunächst die Sicherung der Beatmung und Narkoseführung unter Kontrolle hämodynamischer Messparameter.

Es wurde eine Tracheotomie zur endotrachealen Intubation durchgeführt (7.0 Tubus, Lo-Contour Murphy Mallinckrodt Medical Athlone, Ireland). Die druckgesteuerte Beatmung erfolgte bei 15cm H₂O und einem positiv endexpiratorischen Druck (PEEP) von 7cm H₂O mit 16 Atemzügen/min und 30% Sauerstoff (Puritan Bennett, 7200 Series Ventilatory System).

2.3.1. Zervikale Instrumentierung

Um ein kontinuierliches hämodynamisches Monitoring zu gewährleisten wurde nach Freilegung der Halsgefäße eine 6F (Terumo Radiofocus Introducer II 6F, Tokyo, Japan) Schleuse in die linke A. carotis communis eingebracht. In die rechte V. jugularis communis wurde eine 8F Schleuse (Terumo Radiofocus Introducer II 8F, Tokyo, Japan) eingeführt. Hierüber folgte dann die Platzierung eines 7F, 110cm Swan-Ganz-4-Lumen Katheters (Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA) zur Messung des zentral venösen Druckes (ZVD), pulmonal arteriellen Druckes (PAD) und des Pulmonalkapillardruckes (PCW). Der PCW entspricht der indirekten Messung des linksatrialen Druckes (LAD) und wird zur Kalkulation des pulmonalen vaskulären Widerstandes (PVR) benötigt.

Die Flussmesssonde (CardioMed Flowmeter, Medi-Stim AS, Oslo, Norwegen) wurde um die freigelegte rechte A. carotis communis platziert, um den Fluss der Karotiden bei eventueller

Überstentung zu überwachen. Die Flussmessung mit dieser Sonde erfolgte nach der Transit Time Flow Measurement (TTFM) Technik.

2.3.2. Abdominelle Instrumentierung

Nach einer medianen Laparotomie erfolgte unter manueller Palpationskontrolle die Punktion der infrarenalen Aorta und das Einbringen eines 5F PiCCO Pulskontur-Herzzzeitvolumen-Katheters (PiCCO Plus Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) via Seldinger Technik zur Dokumentation des mittleren arteriellen Druckes (MAD), des Herzzzeitvolumens (HZV) sowie des systemisch vaskulären Widerstandes (SVR). Im Anschluß folgte das Einbringen einer kurzen 14F Schleuse in die V. cava inferior sowie einer kurzen 16F Schleuse in die Aorta infrarenalis über einen SL0-Draht (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) in gleicher Technik.

2.3.3. Thorakale Instrumentierung

Die Eröffnung des Thorax diente in diesem Versuch der Platzierung eines linksatrialen Messkatheters zur Applikation von Mikrosphären und war für die transseptale Stentgraftimplantation nicht erforderlich.

Über eine konventionelle Sternotomie wurde der Thorax eröffnet, nach vorsichtiger Präparation und sternaler Blutstillung mit Knochenwachs erfolgte die Eröffnung des Perikards. Über eine Direktpunktion wurde ein Vorhofkatheter in den linken Vorhof platziert (LA-Katheter, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und mittels Tabaksbeutelnaht fixiert. Ein hierunter ggf. auftretendes Vorhofflimmern wurde bei Persistenz mittels Eiswasser Applikation und/oder Amiodarongabe 150mg therapiert.

Ein Gefäßzügel wurde locker um die V. cava inferior gelegt um eine spätere Einflußreduktion zur Minderung des kardialen Auswurfes durch Anschlingen zu ermöglichen. Die kardiale

Auswurfminderung erleichtert die genaue Stentgraftpositionierung und verhindert eine Dislokation durch den systolischen Blutstrom während der Stentgraftfreisetzung. Dieses Verfahren entspricht der im klinischen Alltag bei der Freisetzung von thorakalen Aortenstentgrafts angewandten Flussreduktion durch Ballonokklusion der V. cava inferior oder einem Rapid-Pacing. Der Thorax wurde anschließend mit scharfen Klemmen temporär verschlossen. Die Abbildung 6 zeigt eine schematische Darstellung des involvierten Mess- und Implantationsinstrumentariums.

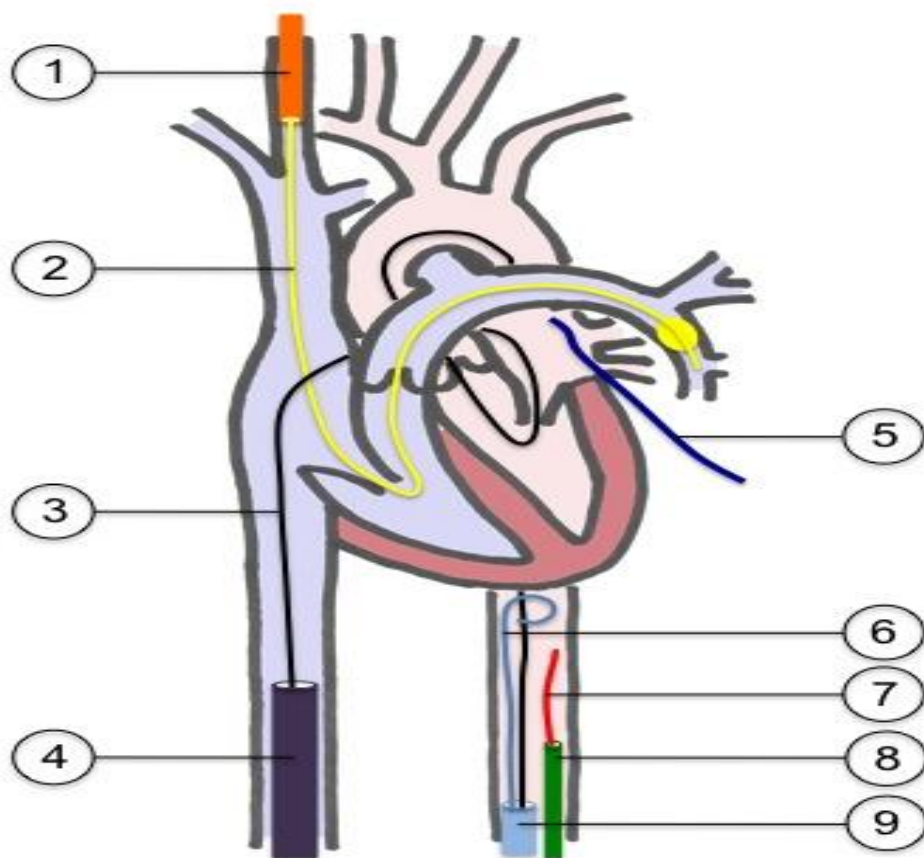


Abb.6: Lage des Mess- und Implantationsinstrumentariums.

1: Schleuse in der V. jugularis interna rechts 2: Pulmonalarterienkatheter 3: transseptaler Durchzugsdraht (Through-and-Through-Wire) von der Vena cava inferior in den rechten Vorhof, durch das Foramen ovale in den linken Vorhof und linken Ventrikel sowie anschließend in die Aorta descendens 4: 14F Schleuse in der V. cava inferior 5: Punktionsnadel zur äußeren Markierung 6: Angiographiekatheter (Pigtail) in der Aorta descendens 7: PiCCO-Katheter 8: über die abdominelle Aorta eingebrachte 6F Schleuse in der Aorta descendens 9: über die abdominelle Aorta eingebrachte 16F Schleuse in der Aorta descendens

2.3.4. Durchleuchtung und Strahlenschutz

Die Röntgendurchleuchtung erfolgte mit einem C-Bogen (C-Bogen Phillips BV Endura) als Untertischanlage. Der Untersucher und Studienleiter ist im Besitz der Fachkunde für Strahlenschutz und ist eingewiesen in die Gerätetechnik. Die Arbeitsbedingungen wurden so gestaltet, dass die Grenzwerte nach Röntgenverordnung (§ 31a RöV) nicht überschritten wurden. Zum Durchleuchtungszeitraum waren nur die für die Untersuchung notwendigen Personen im Kontrollbereich anwesend. Es wurden Bleigummischürzen mit 0,35 mm Bleigleichwert getragen, die für den Körperstamm einen den gesetzlichen Bestimmungen entsprechenden Schutz bieten. Insgesamt wurden die Empfehlungen der Strahlenschutzkommission (Empfehlung der Strahlenschutzkommission: Interventionelle Radiologie, 1997) sowie der Röntgenverordnung (RöV 2003) beachtet.

2.4. Versuchsablauf

Über eine transeptale Punktion wurde ein Durchzugsdraht von der V. cava inferior bis in die infrarenale Aorta vorgelegt. Hierüber erfolgte dann eine antegrade Stentgraftimplantation in die Aorta ascendens. Die hämodynamischen Veränderungen wurden in einem festgelegten Protokoll zu bestimmten Zeitpunkten der Implantation gemessen. Zusätzlich erfolgte zu diesen Messzeitpunkten die Injektion von Mikrosphären in den linken Vorhof, um nach Versuchsende durch Explantation und Aufbereitung der Organe (Hirn, Herz und Lunge) die Veränderungen der Gewebepfusion in Korrelation mit den Messzeitpunkten zu untersuchen (Tabelle 5).

Messzeitpunkt	Implantationsschritt	Messung
T0	Baselineparameter vor transeptaler Punktion	Baselineparameter ohne Mikrosphären
T1	Messung bei entspannt liegendem transeptalem Durchzugsdraht	Baselineparameter mit Mikrosphären Yellow-Green
T2	Messung bei transeptal liegender 16F Schleuse distal der Aortenklappe	Baselineparameter mit Mikrosphären Blue
T3	Messung nach Rückzug der 16F Schleuse in die V. cava inferior	Baselineparameter mit Mikrosphären Red
T4	Messung 20 Minuten nach Stentgraftimplantation	Baselineparameter mit Mikrosphären Blue-Green

Tabelle 5: Definition der Messzeitpunkte der jeweiligen Implantationsschritte

Im Einzelnen wurden zu den jeweiligen Messzeitpunkten die Herzfrequenz (HF), mittlerer arterieller Blutdruck (MAD), zentralvenöser Druck (ZVD), pulmonalarterieller Druck (PAD), linksatrialer Druck (LAD) sowie das Herzzeitvolumen (HZV) gemessen. Zur Bestimmung des Links-Rechts-Shuntvolumen ermittelten wir den Quotienten aus LAD/ZVD. Das Ausmaß der Mitralklappeninsuffizienz wurde mit dem Quotienten aus PAD/MAD errechnet.

Der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) und der systemische Widerstand (SVR) wurden entsprechend folgender Formel errechnet:

$$PVR = PAD - LAD / HZV * 80 \text{ dyn} * \text{sec} * \text{cm}^{-5}$$

$$SVR = MAD - ZVD / HZV * 80 \text{ dyn} * \text{sec} * \text{cm}^{-5}$$

Unter Röntgendurchleuchtung wurde ein 5F Pigtail-Angiographiekatheter (Boston Scientific, Natick, Massachusetts) über Direktpunktion der infrarenalen Aorta drahtgesteuert mit einem hydrophilen 0,035inch, 150cm Führungsdraht (Terumo, Tokyo, Japan) bis an die Aortenklappe positioniert. Dieser diente zunächst lediglich der Positionsmarkierung der Aortenklappe. Eine anschließende Angiographie über den Pigtailkatheter (Imeron 300M Kontrastmittel, Bracco Imaging Deutschland) zeigte die Position der Koronarien an.

Eine 8F SL0-Schleuse (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) wurde auf einem 150cm Terumodraht über die venöse 14F Schleuse im rechten Vorhof platziert, die Kontrolle der

Lage erfolgte mittels Röntgendurchleuchtung (DL). Der erste Messzeitpunkt erfolgte nach Platzierung sämtlich benötigter Katheter und Schleusen, jedoch vor transseptaler Punktion zur Messung der Ausgangsparameter (Baseline). Nach Kontrolle der Narkosetiefe und der kardiopulmonalen Stabilität des Tieres erfolgte die Messung der hämodynamischen Parameter, eine Mikrosphäreninjektion fand zu diesem Messzeitpunkt (**T₀**) nicht statt.

Über die 8F SL0 Schleuse wurde nun die transseptale Punktionsnadel (Cook Medical, Bloomington, Indiana, USA) in den rechten Vorhof eingebracht. Unter DL in anterior-posterior Position und im Thorax Programm unter Zuhilfenahme der Positionsmarker an der Aortenklappe und den Koronarien fand die Punktion des Foramen ovale und das Vorbringen der SL0-Schleuse in den linken Vorhof statt. Eine arterielle Blutgaskontrolle bestätigte die linksatriale Lage.

Nach Rückzug der transseptalen Nadel wurde ein SL0-Draht eingebracht und die SL0-Schleuse gegen eine 11,5F-Agilis-Schleuse (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) ausgewechselt. Die Schleuse bietet aufgrund ihrer beweglichen Spitze eine zusätzliche distale Steuerbarkeit. Die Spitze der Agilis-Schleuse wurde vor der Mitralklappe positioniert und anschließend wurde über einen langen Terumodraht (0,035mm Durchmesser, 400cm Länge) (Terumo, Tokyo, Japan) ein 5F Multipurpose Katheter MP A2, 125cm Länge (Cordis Corporation Johnson & Johnson, Miami, Florida, USA) über die Mitralklappe in den linken Ventrikel und über die Aortenklappe in die Aorta ascendens gesteuert. Hierüber konnte der Terumodraht bis in die Aorta descendens platziert werden.

Über die aortale 16F Schleuse wurde eine Indy Snare Vascular Retriever Fangschlinge (Cook Medical, Bloomington, Indiana, USA) eingebracht, der Terumodraht aus der Aorta descendens eingefangen und nach extrakorporal ausgeleitet. Durch das Ausleiten des Drahtes auf der aortalen Seite erhält man einen sog. Durchzugsdraht (Trough-and-Through-Wire), siehe Abbildung 15a-d. Eine Testanspannung des Durchzugsdrahtes diente einer Überprüfung der Freiläufigkeit und Anspannungsfähigkeit des Drahtes. War dies nicht möglich erfolgte eine

Repositionierung des Drahtes um eventuell aufgefädelt Sehnenfäden der Mitralklappe wieder freizugeben. Der Draht wurde dann in entspanntem Zustand ausserhalb der Schleusen mittels Klemmen fixiert. Nach Applikation der vorbereiteten Mikrosphären (Farbe Yellow-Green) über den LA-Katheter schloss sich die erneute Messung der Vitalparameter an, dieser Messpunkt wurde als **T1** definiert.

Dann wurde eine 16F Flexor Schleuse (Cook Meical, Bloomington, Indiana, USA) transvenös eingebracht und über den angespannten Durchzugsdraht transseptal über die Aortenklappe bis in die Aorta ascendens geführt. An diesem Punkt erfolgte eine weitere Applikation von Mikrosphären (Farbe Blue) sowie die erneute Messung der Vitalparameter, dieser Messzeitpunkt wurde als **T2** bezeichnet.

Die Schleuse wurde dann in die V. cava inferior zurückgezogen gefolgt von einer 3 minütigen Interventionspause zur Stabilisierung des Tieres. Anschließend erfolgte eine erneute Applikation von Mikrosphären (Farbe Red) sowie die Messung der hämodynamischen Parameter, Messzeitpunkt **T3**.

Der C-Bogen wurde nun umgeschwenkt und in 70° left anterior oblique (LAO) Position gebracht. Die Position der Koronararterien wurde mit einer in die Subcutis eingebrachten röntgengedichten Punktionsnadel von Außen markiert. Der Stentgraft konnte dann transvenös über die 16F-Flexor Schleuse unter Anziehen des Durchzugsdrahtes in der Aorta ascendens positioniert werden. Die Lagekontrolle erfolgte mittels Angiographie über den einliegenden Pigtailkatheter.

Die zuvor angeschlungene V. cava inferior konnte nun mittels Anziehen der Schlingen temporär verschlossen werden, um zum Zeitpunkt der Stentgraftfreisetzung eine Einflussreduktion zur kardialen Auswurfminderung zu erzielen. Der Stentgraft wurde unter DL freigesetzt, die Schleuse komplett zurückgezogen und der Durchzugsdraht entspannt. Eine erneute Angiographie via Pigtail dokumentierte die Stentgraft Position. Eine 20 minütige Interventionspause nach Stentgraftimplantation erfolgte um die Tendenz hämodynamischer Auswirkungen

(Mitral-/Aortenklappeninsuffizienz, Perfusionsstörungen der Koronarien o. Karotiden) abzuwarten. Dann folgte nach Applikation der Mikrosphären (Farbe Blue-green) die letzte Messung der Vitalparameter, Messzeitpunkt **T4**.

Nach Beendigung des Messprotokolles erfolgte die Euthanasie des Tieres in tiefer Narkose (Bolusinjektion Fentanyl/Midazolam) nach Protokoll mit 50 bis 60mg/kg KGW Pentobarbital (Narcoren®) und 20 bis 50 ml 1-molarer Kaliumchlorid-Lösung intravenös. Das Gehirn, das Herz mit Aortenbogen, sowie die Lungen-Mittellappen bds. wurden anschließend explantiert. Die explantierten Organe wurden lichtgeschützt in 4% Formalin gelagert.

2.5. Stentgraft

Der implantierte Stentgraft war eine Spezialanfertigung der Firma Cook Inc. Indiana, USA. Hierbei handelte es sich um einen selbstexpandierenden, Polyesterüberdeckten (gecoverten) Stentgraft bestehend aus zwei Nitinol Stents mit einem Durchmesser von 24mm und einer Länge von 32mm (Abbildung 7a). Die proximalen und distalen Stentgraftenden waren jeweils mit vier röntgendichten Goldmarkern versehen. Der Stentgraft war in einer herkömmlichen 16F ID Flexor Schleuse geladen und mittels einer dreifach Fixation proximal auf dem Einführungssystem befestigt (Abbildung 7b).

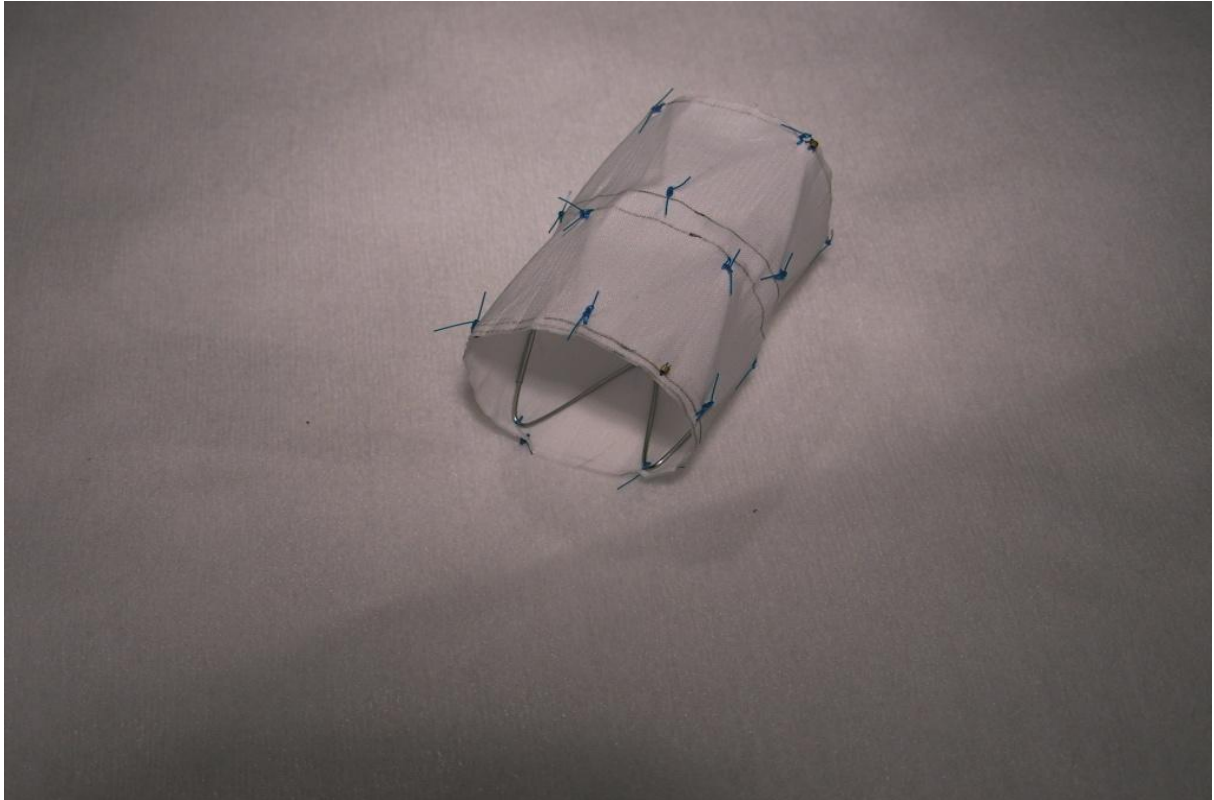


Abb.7a: Stentgraft bestehend aus 2 gecoverten Nitinolstents, Durchmesser 24mm, Länge 32mm

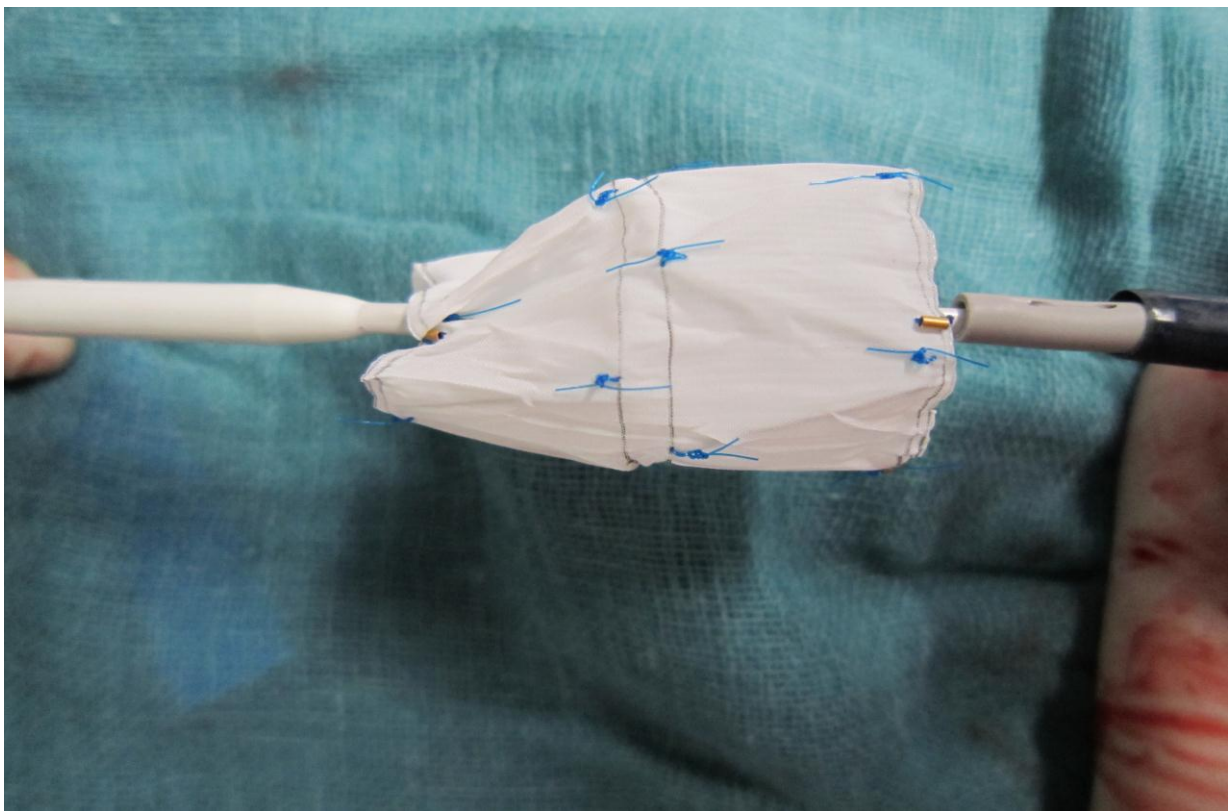


Abb.7b: Proximal fixierter Stentgraft auf dem Stentgrafteinführsystem, je ein proximaler und distaler Goldmarker

2.6. Mikrosphären

Mikrosphären stellen in tierexperimentellen Studien eine anerkannte Methode zur Quantifizierung der Organperfusion dar. Die Methode wurde 1993 von Glenny beschrieben und beruht auf biologisch inerten fluoreszierenden Mikropartikeln, die nach intraarterieller Applikation so weit in die Peripherie gespült werden bis sie aufgrund ihres Partikeldurchmessers in den präkapillaren Gefäßen hängenbleiben. Die Anzahl der anschließend im Organ gemessenen Mikrosphären ist dem Blutfluß des Organes dabei direkt proportional. Ein als Tracer an die Partikel gebundener fluoreszierender Farbstoff ermöglicht durch eine Fluoreszenzspektrophotometrie die Messung des Blutflusses in dem untersuchten Organ zum Zeitpunkt der Mikrosphäreninjektion (Glenny et al. 1993).

Um eine möglichst homogene Verteilung der Partikel im großen Kreislauf zu gewährleisten erfolgte die Applikation der Sphären über eine linksatriale Injektion. Parallel zur intraatrialen Mikrosphäreninjektion wurde eine arterielle Referenzblutprobe mit einem konstanten, definierten Blutfluss über einen festgelegten Zeitraum weiter distal (Aorta descendens) abgenommen. In diesem "künstlichen Organmodell" in dem der Blutfluss in ml/min bekannt ist und der Mikrosphärengehalt messbar, ist die Errechnung der Organperfusion möglich.

Nach Organexplantation (in dieser Studie Hirn, Herz und Lunge) wurden die Organe nach einem festgelegten Schema in Gewebewürfel geschnitten, gewogen, aufgelöst und der an die Mikrosphären gebundene Fluoreszenzfarbstoffgehalt in jedem Organwürfel gemessen.

Um die Intensität der an die Mikrosphären gebundenen Fluoreszenzfarbstoffe zu messen, war zunächst eine Extraktion der Farbstoffe aus der Referenzblutprobe bzw. aus den Gewebeproben erforderlich.

Die Referenzblutprobe wurde über eine Filtereinheit abgesogen, die so genannte Sample Processing Unit (SPU). Diese Filtereinheit wurde in der Arbeit von Raab 2003 beschrieben um eine Verbesserung der Probenverarbeitung in der Mikrosphärentechnik zu erwirken (Raab 2003). Die Nutzung von SPU's erlaubt die weitere Verarbeitung der Referenz- und

Gewebeproben nach Digestion in einer Filtereinheit. Hierdurch konnte die Verlustrate von Mikrosphärenpartikeln durch Filtermanipulationen bei den verschiedenen Verarbeitungsschritten minimiert werden.

Nach Digestion der Gewebewürfel mittels Kalilauge wurden die Mikrosphärenpartikel über einen Filter abzentrifugiert. Anschließend mussten die Fluoreszenzfarbstoffe dann von den im Filter gefangenen Mikrosphärenpartikeln mit einem organischen Lösungsmittel gelöst werden.

Die eigentliche Messung der Fluoreszenzintensität erfolgte dann nach dem Prinzip der Fluoreszenzspektrophotometrie und ermöglichte die Analyse einer individuellen Organperfusion zu einzelnen Messzeitpunkten der Prozedur. Durch die Auswahl von Indikatorfarbstoffen mit einem jeweils charakteristischen Exzitations- und Emissionsmaximum konnte eine Überlappung der gemessenen Spektren des Fluoreszenzfarbstoffes vermieden werden. Der spektrale Abstand zwischen der Fluoreszenz- und Anregungswellenlänge beträgt für jeden Farbstoff mindestens 10nm. Somit wird nur das vom Fluoreszenzfarbstoff emittierte Licht detektiert ohne Gefahr von der Anregungswelle überlagert zu werden.

In dieser Arbeit wurden fluoreszierende Mikrosphären (Polystyrene mikrospheres) mit einer Partikelgröße von 15µm der Firma Invitrogen (FluoSpheres, Blood Flow Determination Fluorescent Color Kit #2) verwendet. Die injektionsfertige Suspension bestand aus 0,15 M NaCl mit einem Zusatz von 0,05 % Tween 20 und 0,02 % Thimerosal. Für den vorliegenden Versuch fanden die Farben Yellow-Green, Blue, Red und Blue-green Anwendung. Die Auswahl dieser Farbkombination erfolgte um ein Überlagerung der Fluoreszenzspektren zu vermeiden (Tabelle 6).

Farbstoff	Exzitationsmaximum (nm)	Emissionsmaximum (nm)
Blue	356	424
Blue-green	427	468
Yellow-green	495	505
Orange	534	554
Red	570	598
Crimson	612	638
Scarlet	651	680

Tabelle 6: Wellenlängenspektren der einzelnen fluoreszierenden Mikrosphären

Die lichtgeschützte Lagerung erfolgte bei 8°C. Ein Milliliter der Mikrosphären Suspension enthielt 1×10^6 Sphären. In unserem Tiermodell mit einem Tiergewicht von 50 bis 60 kg wurde eine Mikrosphärendosis von $4,55 \times 10^6$ Sphären pro Injektion appliziert. Vor Applikation zu den o.g. Messzeitpunkten (T1-T4) wurden die fluoreszierenden Mikrosphären (FM) 3 Minuten auf einem Vortex (IKA Vortex Genius 3) mechanisch durchmischt. Anschließend erfolgte zur feineren Durchmischung der Partikel ein 5 minütiges Ultraschallbad (VWR Ultrasonic Cleaner). Vor unmittelbarer Injektion folgte eine erneute Durchmischung auf dem Vortex über 3 Minuten.

Für die Gewinnung einer Blutreferenzprobe als Berechnungsgrundlage wurde der bereits liegende Pigtail Katheter in die Aorta descendens zurückgezogen. Nach Aspiration und Spülung des Pigtailkatheters mit 10ml NaCl wurde eine Abzugspumpe (B. Braun Melsungen Infusomat) mit einem Infusomaten Schlauch (B. Braun) an den Pigtail konnektiert. Die Abzugsgeschwindigkeit wurde auf 3,18 ml/min eingestellt. Die Spülung des Schlauchsystemes diente (10ml NaCl und 5ml Na-Citrat 3,13%) einerseits der Entlüftung und andererseits der Vermeidung einer Blutkoagelbildung im Schlauch. Das zu aspirierende Blut wurde über einen auf einer Absaugvorrichtung fixierten Filter der SPU (Gaiser, Kappel-Grafenhausen, Deutschland) abgezogen.

Sobald das Blut sichtbar in das Schlauchsystem lief wurde die gewählte Mikrosphärenfarbe nach o.g. Vorbereitung in einer 10ml Spritze aufgezogen (6ml NaCL+5ml FM), hiervon wurde 1ml als Referenzprobe in ein Eppendorf Tube abgegeben und lichtgeschützt bei 8°C

gelagert. Diese Referenzprobe erlaubte eine eventuell nachträglich erforderliche Bestimmung des Herzzeitvolumens. Die restlichen FM wurden dann über den LA Katheter gleichmäßig manuell über 60 Sekunden in den linken Vorhof injiziert, anschließend wurde mit 10ml NaCl über 60 Sekunden nachgespült. Um einheitliche Versuchsbedingungen zu schaffen erfolgte die Injektion stets durch die gleiche Person.

Das über die Abzugspumpe kontinuierlich mit einem Zugvolumen von 3,18ml/min aspirierte Blut wurde insgesamt über einen konstanten Zeitraum von 3 Minuten über einen Filter der Sample-Processing-Unit (SPU) abgezogen. Anschließend erfolgte ein Nachspülen über das Schlauchsystem mit 50ml Kochsalzlösung um die Mikrosphären vollständig aus dem Schlauchsystem in den Filter zu überführen. Der Filter wurde dann trocken und lichtgeschützt verpackt und bis zur weiteren Analyse bei 8°C gelagert. Das Schlauchsystem wurde anschließend erneut mit 5ml Na-Citrat 3,13% für die nächste Messung gespült.

2.6.1. Schnittmuster der Organe

Das in toto explantierte Hirn der Tiere wurde in sagitaler Richtung in ca. 4cm dicke Scheiben geschnitten (Abbildung 8a + b). Dann erfolgte eine Keilresektion (jeweils 2-3g), seitengetreunt, entlang der anatomischen Grenzen aus dem Stromgebiet der A. cerebri anterior und der A. cerebri media. Zur Repräsentation des Stromgebietes der A. cerebri posterior wurde ein Keil (2-3g), seitengetreunt, aus dem Kleinhirn entnommen. Abschließend wurde der Hippocampus für jede Seite präpariert, in toto entnommen und für eventuelle spätere histologische Aufarbeitung in Formalin aufbewahrt. Eine mikroskopische Untersuchung des explantierten Hirngewebes schien in Rücksprache mit unserer Abteilung für Neuropathologie in diesem frühen Stadium nicht sinnvoll, da die Überlebensspanne der Tiere in unserem Versuchsaufbau für mikroskopisch sichtbare Veränderungen des Hirngewebes zu kurz sei.

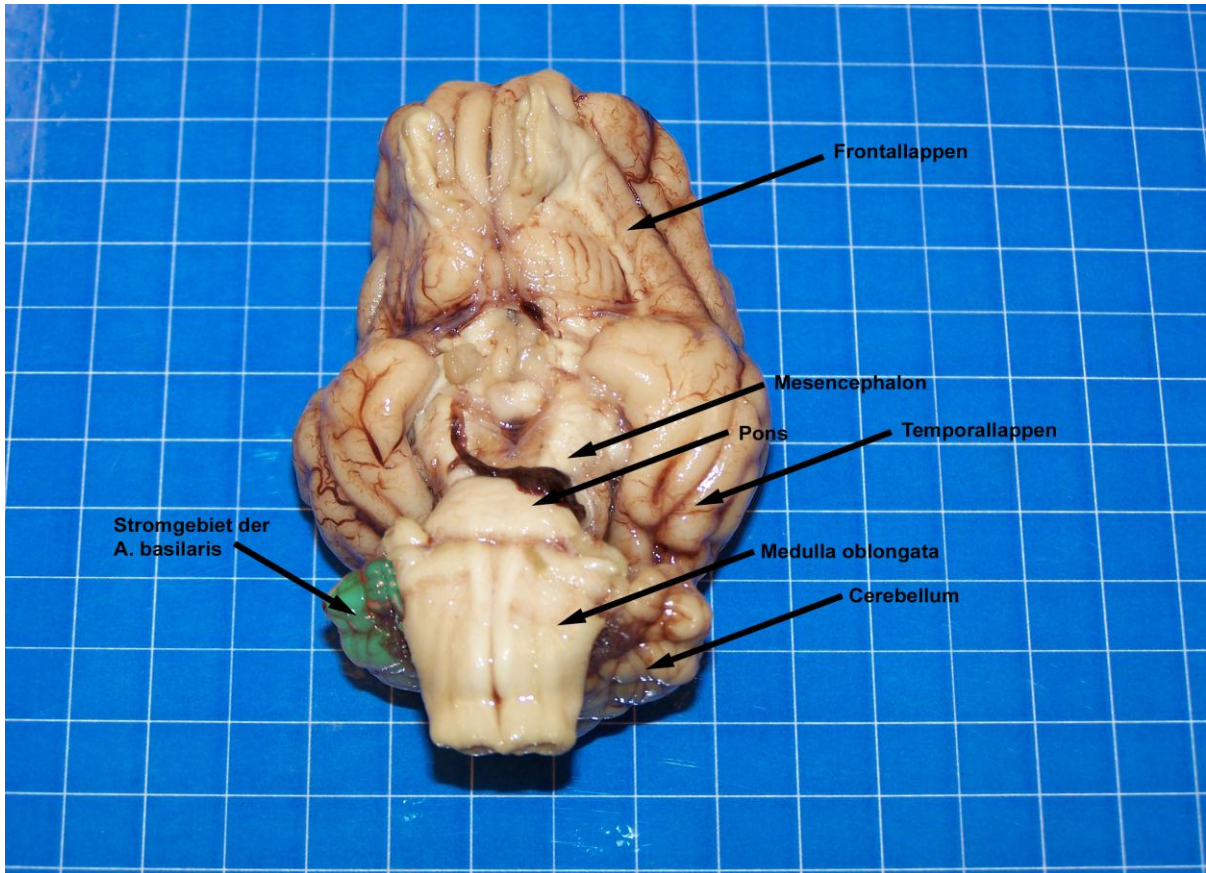


Abb.8a: Schweinehirn, Ansicht von kaudal

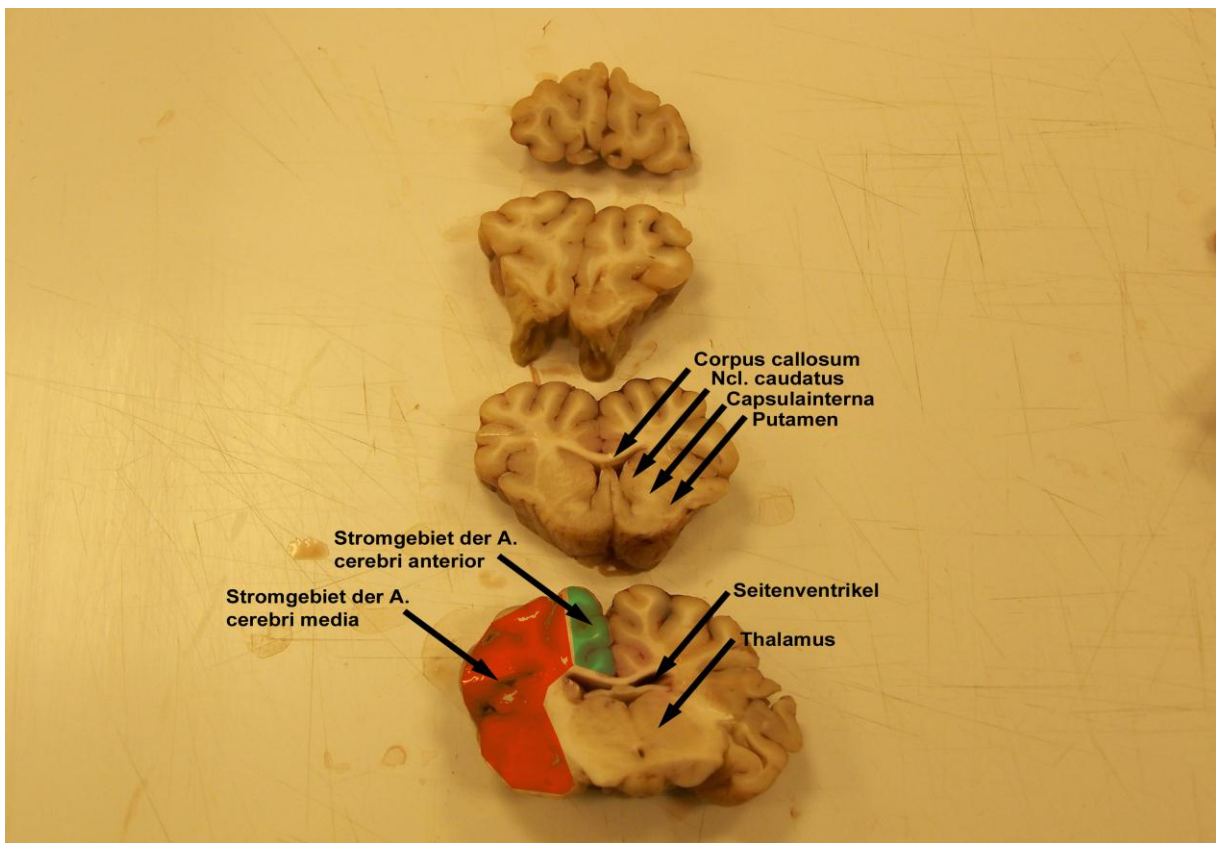


Abb.8b: Sagitale Hirnschnitte Schwein

Die Lungenmittellappen wurden seitengetreunt geschnitten. Für jede Seite wurden jeweils 4 Gewebeblöcke von 2,5-3,5g aus den mittleren Lungenabschnitten entnommen, hierbei wurde darauf geachtet einen hohen Bronchus- oder Gefäßanteil zu vermeiden (Abbildung 9).

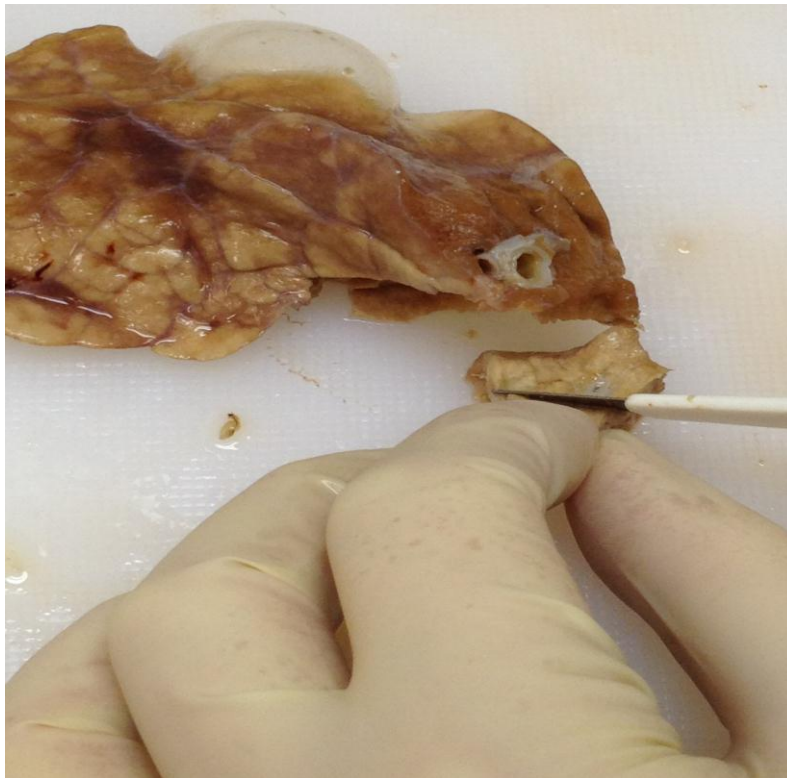


Abb.9: Schneiden der Gewebeblöcke aus dem rechten Lungenmittellappen unter Aussparung von Bronchus- und Gefäßanteilen

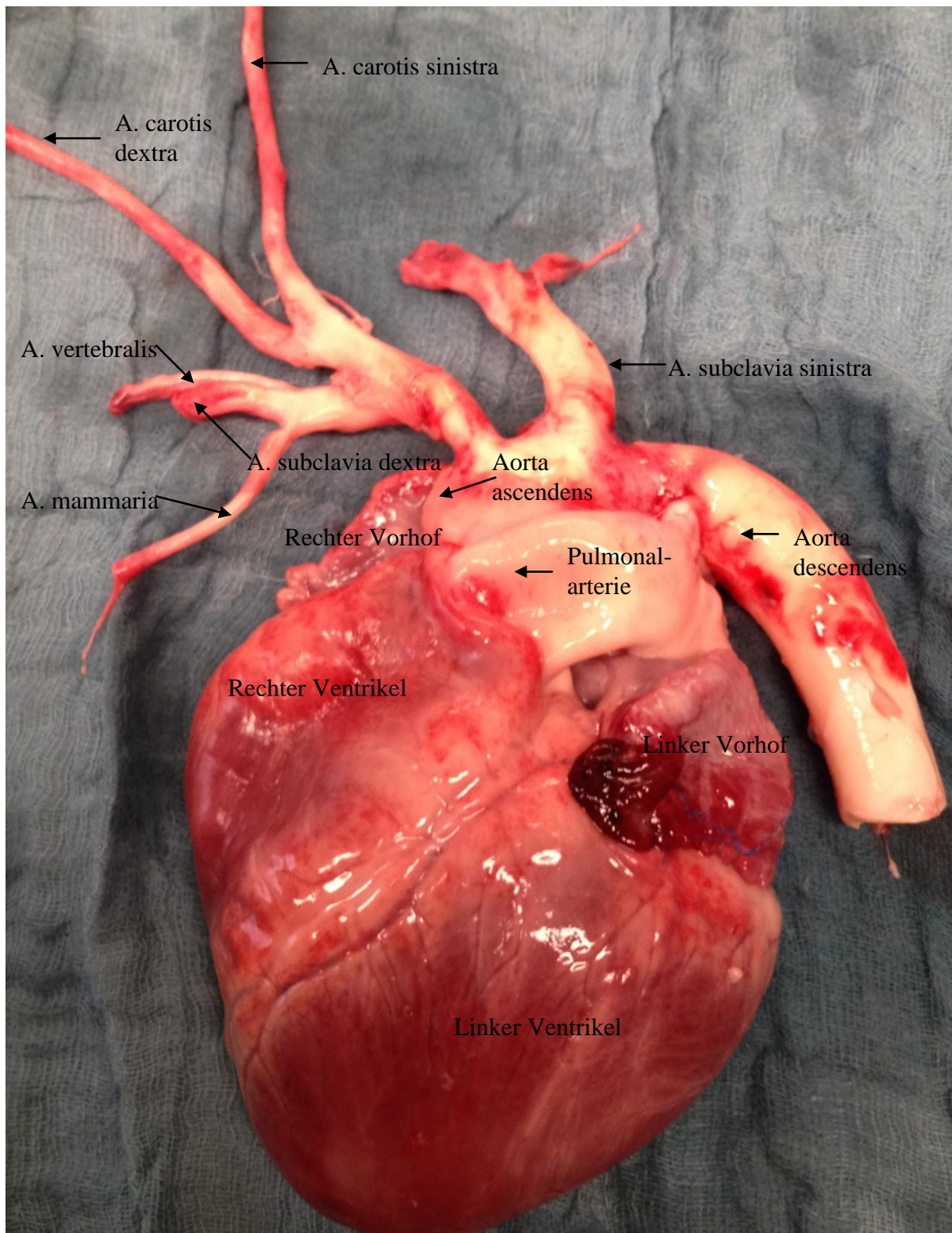


Abb.10: Explantiertes Schweineherz mit Aortenbogen und supraaortalen Ästen, ventrale Aufsicht

Die explantierten Herzen (Abbildung 10) wurden vorsichtig vom Aortenbogen getrennt und jeweils 5 Gewebeblöcke von 2,5-3,5g aus dem linken und rechten Ventrikel entnommen. Insgesamt wurden pro Tier 10 Proben aus dem Herzen, 8 Proben Hirn- und 8 Proben Lungengewebe entnommen. Bei insgesamt 6 Versuchstieren konnten somit 156 Gewebeproben + 24 Referenzproben untersucht werden.

2.6.2. Organaufbereitung

Die wie unter 2.6.1. beschrieben, gewonnenen Organblöcke wurden in einem Tube mit Filtereinsatz (SPU) über 12 Stunden lichtgeschützt in 4M Kalilauge (224,6g Kaliumhydroxid in 1L destillierten Wasser gelöst + 10ml 2% Polyoxyethylen-80-sorbitanmonooleat (Tween 80)) und im Wasserbad bei einer Temperatur von 60°C aufgelöst. Die SPUs wurden zuvor mit einem eindeutigen Code zur Probenidentifizierung von außen beschriftet. Im Einzelnen wurden 15ml der Kaliumlauge auf das Organ (Herz, Hirn und Lunge) gegeben und mit 1,5ml Isopropanol 100% (Sigma Aldrich Corp., St. Louis, Missouri, USA) überschichtet um eine vorzeitige Verdampfung zu verhindern. Bei dem Hirngewebe war aufgrund des höheren Fettgehaltes die Verwendung von 2,5ml Isopropanol 100% zur Überschichtung notwendig. Nach 12 Stunden waren die Gewebe aufgelöst und die Mikrosphärenpartikel schwammen, bedingt durch Ihre Dichte, in der Schicht zwischen Kaliumlauge und dem Isopropanol. Der Zusatz von 2% Tween 80 in der Digestionslösung bewirkte eine Zentrierung der Partikel in dieser Zwischenschicht und minimierte somit das Anheften von Sphären an der Filterwand. Der Laugenabstand wurde am nächsten Tag über den Filter 5-10s abgesogen. Hierfür wurde an einer Waschflasche mit einer laborüblichen Unterdruckleitung ein Unterdruck (max - 400hPa) erzeugt.

Für die weitere Verarbeitung war die Herstellung eines Phosphatpuffers mit einem pH von 7,4 notwendig. Hierfür wurden 29,9g Kaliumhydrogenphosphat Trihydrat in 800ml destilliertem Wasser aufgelöst. In einem zweiten Gefäß wurde 5,88g Kaliumhydrogenphosphat in 200ml

destillierten Wasser gelöst. Die beiden Lösungen wurden anschließend miteinander vermischt.

Der Filter wurde dann mit 20ml des Phosphatpuffers (pH 7,4) gespült und anschließend vorsichtig in einem Bad mit Phosphatpuffer eingetaucht, um auch die äußeren Reste der Digestionslösung zu entfernen. Anschließend folgte die Zentrifugation der Filtereinheiten über 3 Minuten bei 4000 Umdrehungen (Omnifuge 2.0 RS Heraeus). Dann wurden die Filtereinheiten in die beschrifteten SPUs gegeben und trocken und lichtgeschützt gelagert.

2.6.3. Messung des Mikrosphärengehaltes der Organe

Die Messung des Mikrosphärengehaltes, der unter 2.6.2. beschriebenen, aufgelösten Organe, erfolgte am Institut für Lasertechnologien in der Medizin und Meßtechnik der Universität Ulm.

Zunächst war die Farbstoffextraktion aus den Filtereinheiten notwendig. Hierfür wurde je 1 ml 2-Ethoxy-Ethyl-Acetat 98% (Cellosolve) auf den Filter pipetiert und die SPUs im Anschluß für 60 Sekunden auf dem Vortex durchmischt. Diese Prozedur wurde dann wiederholt, so dass insgesamt 2ml 2-Ethoxy-Ethyl-Acetat 98% auf den Filter aufgetragen werden konnten. Dann erfolgte die Zentrifugation für 3 Minuten bei 4000 Umdrehungen. Anschließend konnte das Zentrifugat in eine Küvette zur photometrischen Spektrenmessung übertragen werden.

2.6.4. Fluoreszenzspektrophotometrie

Die Bestimmung der Organperfusion mit der Mikrosphären Methode erfolgte über die Bestimmung des Mikrosphärengehaltes der einzelnen Gewebeproben aus Hirn, Herz und Lunge durch Messung der Fluoreszenzintensität. Die Fluoreszenzspektrophotometrie erfolgte an einem Varian Cary Eclipse Fluoreszenzspektrophotometer, Seriennr. FL0812M007.

Es wurden folgende Geräteeinstellungen gewählt: Ex Slit 5nm, Em Slit 5nm, Ave Time 0,1000sec, Excitation filter: Auto, Emission filter: Open, PMT Voltage 400V bzw. 600V, Replicates 1, Sample Averaging Off.

In der reinen Referenzprobe konnte die Fluoreszenz der Partikel gemessen werden, die in 1ml der Injektionslösung enthalten waren. Bei der Injektion von 10ml Injektionslösung wurden also 10mal so viele Fluoreszenzpartikel injiziert.

In einer regulären Blutreferenzprobe waren diese Partikel enthalten. Da die reguläre Blutreferenzprobe mit 3,18ml/min aufgezogen wurde, entsprach die Menge der in der Blutreferenzprobe enthaltenen Fluoreszenzpartikel, der in einem Blutfluss von 3,18ml/min aufgenommenen Partikelanzahl. Da die Partikelanzahl dem Fluoreszenzsignal proportional war, konnte der Blutfluß durch Verhältnisbildung der Fluoreszenzintensitäten bestimmt werden.

$$\frac{FI_M}{V_M} = \frac{FI_B}{V_B}$$

Hieraus ließ sich der Blutfluß der Gewebeprobe wie folgt errechnen:

$$V_M = \frac{FI_M}{FI_B} * V_B$$

Der gewichtsadaptierte Blutfluss der Gewebeprobe konnte folgendermaßen ermittelt werden:

$$F_G = \frac{FI_M}{FI_B} * V_B$$

mM

Formel Legende:

FI_M = Fluoreszenzintensität der Gewebeprobe

V_M = Blutfluss der Gewebeprobe (ml/min)

FI_B = Fluoreszenzintensität der Blutreferenzprobe

V_B = Blutfluss der Blutreferenzprobe (ml/min), stets 3,18ml/min

F_G = Blutfluss pro Gramm Gewebe

mM = Gewicht der Gewebeprobe (g)

Wenn bei einem Farbstoff die Referenzprobe fehlte, war es dennoch möglich die Perfusion unter Berücksichtigung des Herzzeitvolumens (HZV) und der relativen Fluoreszenzquantenausbeute (Q rel.fehl) des Farbstoffs in der fehlenden Referenzprobe zu bestimmen. Da von jeder Injektionslösung eine 1ml Probe vorlag, konnte die relative Quantenfluoreszenzausbeute der Injektionslösungen durch Verhältnisbildung der Fluoreszenzintensitäten zueinander bestimmt werden.

$$Q \text{ rel.fehl} = \frac{I \text{ Injektionslösung der fehlenden Referenz}}{I \text{ Injektionslösung der vorhandenen Referenz}}$$

Da das Herzzeitvolumen ebenfalls die Menge der aufgenommenen Partikelanzahl während der Messung beeinflusste, musste ein weiterer Korrekturfaktor (kHZV) berücksichtigt werden. Dabei war die aufgenommene Partikelanzahl umgekehrt proportional zum HZV.

$$kHZV = \frac{HZV \text{ vorhandene Referenz}}{HZV \text{ fehlende Referenz}}$$

Mit diesen beiden Korrekturfaktoren musste die relative Fluoreszenzintensität der vorhandenen Referenz (FIref) korrigiert werden.

$$V_M = \frac{(FI_M * kHZV * Q \text{ rel fehl}) * V \text{ ref}}{FI \text{ vorhandene Ref}}$$

Formel Legende:

V_M = Blutfluss der Gewebeprobe (ml/min)

FI_M = Fluoreszenzintensität der Gewebeprobe

kHZV = Korrekturfaktor Herzzeitvolumen

Q rel fehl = relative Fluoreszenzquantenausbeute des Farbstoffs in der fehlenden Referenzprobe

V ref = Blutfluss der Referenzprobe (3,18ml/min)

FI vorhandene Ref = Fluoreszenzintensität der vorhandenen Referenzprobe

2.6.5. Verdünnungsreihe der Referenzproben

Die Messung mit unterschiedlichen Voltzahlen (400V und 600V) war teilweise aufgrund einer zu hohen Fluoreszenzintensität (over-range) notwendig. Wenn die bei 600V gemessenen Werte over-range waren, musste die Messung bei 400V wiederholt werden. Die Spektren der 1ml Mikrosphären Referenz (Verdünnung vom Versuch schon 1:10 NaCL) wurden in einer Verdünnungsreihe bestimmt um den Umrechnungsfaktor zwischen den Messungen mit 400V und 600V zu ermitteln.

Verdünnung 1= 1:500 (8µl MS Referenz aus der 1ml Referenzprobe + 2ml 2-Äthoxyethylacetat)

Verdünnung 2= 1:1000 (4µl MS Referenz + 2ml 2-Äthoxyethylacetat)

Verdünnung 3= 1:250 (16µl MS Referenz + 2ml 2-Äthoxyethylacetat)

Jede Farben-Verdünnung musste dann bei 400V und 600V gemessen werden. Das Verhältnis der Messwerte (Wert bei 600V/ Wert bei 400V) ergab den Umrechnungsfaktor, in diesem Falle stets ~ 47.

2.7. Messsysteme und gemessene Parameter

Die Tabelle 7 gibt einen Überblick über die gemessenen hämodynamischen Parameter. Für die Studie wurden der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), zentralvenöse Druck (ZVD), Pulmonalarterien Druck (PAD), linksatriale Druck (LAD) sowie die Herzfrequenz (HF) gemessen. Hieraus konnten das Herzzeitvolumen (HZV), der systemische vaskuläre Widerstand (SVR) und der pulmonalarterielle Widerstand (PVR) errechnet werden.

Die Beatmungsparameter und die Blutgasanalysen (Radiometer ABL 90 Flex) waren bei der Narkoseführung behilflich. Die Blutgasmessung diente auch zur Kontrolle der transeptalen Punktion.

Messverfahren	Messpunkt	Messparameter
Arterielle Druckmesssonde	A. Carotis communis rechts	MAD
Swan-Ganz-Katheter	V. Jugularis interna rechts	ZVD, PAD, LAD
PiCCO-Katheter	V. Jugularis interna rechts und Aorta abdominalis	MAD _{pic} , HF, HZV, SVR, PVR
LA-Katheter	Atrium sinistrum	Mikrosphärenapplikation
Pigtailkatheter	Aorta decedens	Referenzblut der Mikrosphären
Blutgasanalyse arteriell	A. Carotis communis rechts	PaO ₂ , PaCO ₂ , Hb, K ⁺ , Na ⁺ , Glucose, Laktat
Blutanalyse venös	V. Jugularis interna rechts	SvO ₂ , PvO ₂ , PvCO ₂
Beatmung	Respirator	AHV, AF, P _{max} , P _{min}

Tabelle 7: Überblick über die verwendeten Messparameter. AF-Atemfrequenz, AHV-Atemhubvolumen, Hb-Hämoglobin, HF-Herzfrequenz, HI-Herzindex, HZV-Herzzeitvolumen, K⁺-Kalium, LAD-Linksatrialer Druck, LA-Katheter-linksatrialer Katheter, MAD-Mittlerer arterieller Druck, MAD_{pic}-Mittlerer arterieller Druck PiCCo, Na⁺-Natrium, PaCO₂-arterieller Kohlendioxidpartialdruck, PAD-Pulmonalarteriendruck, PaO₂-arterieller Sauerstoffpartialdruck, P_{max} – maximale Beatmungsdruck, P_{min} - minimale Beatmungsdruck, PVR-Pulmonaler Vaskulärer Widerstand, SVR-Systemischer Vaskulärer Widerstand, ZVD-Zentralvenöser Druck

2.8. Statistik

Zunächst erfolgte eine Erfassung, Sortierung und graphische Darstellung der Messdaten in Microsoft Excel. Ein Vergleich der hämodynamischen Veränderungen und der Fluoreszenzmikrosphären der einzelnen Messzeitpunkte erfolgte in einem gemischten Modell mit den Tieren als Random Effects und nach Adjustierung der Tiergewichte und der Baselinewerte. Die Daten wurden als Mittelwert mit 95%igem Konfidenzintervall ausgedrückt. Ein p-Wert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS (Superior Performing Software Systems) für Windows, statistical software package 19.0 (IBM SPSS Statistics Inc, Chicago, IL) und unter einer statistisch-beratenden Mitwirkung der Abteilung für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg.

3. Ergebnisse

3.1. Stentgraftimplantation allgemein

Die Stentgraftimplantation über den transeptalen Durchzugsdraht gelang bei allen 6 Tieren. Die endgültige Position des Stentgraftes wurde mittels Abschlussangiographie dokumentiert. Zusätzlich erfolgte bei einzelnen Tieren ein postmortales CT-Pneumogramm in der Abteilung für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf (Abbildung 11 + 12).



Abb.11: Postmortales CT-Pneumogramm mit transseptal eingebrachtem Stentgraft in der Aorta ascendens. Es zeigt sich eine distale Stentgraftdislokation mit partieller Überstentung des Truncus brachiocephalicus.

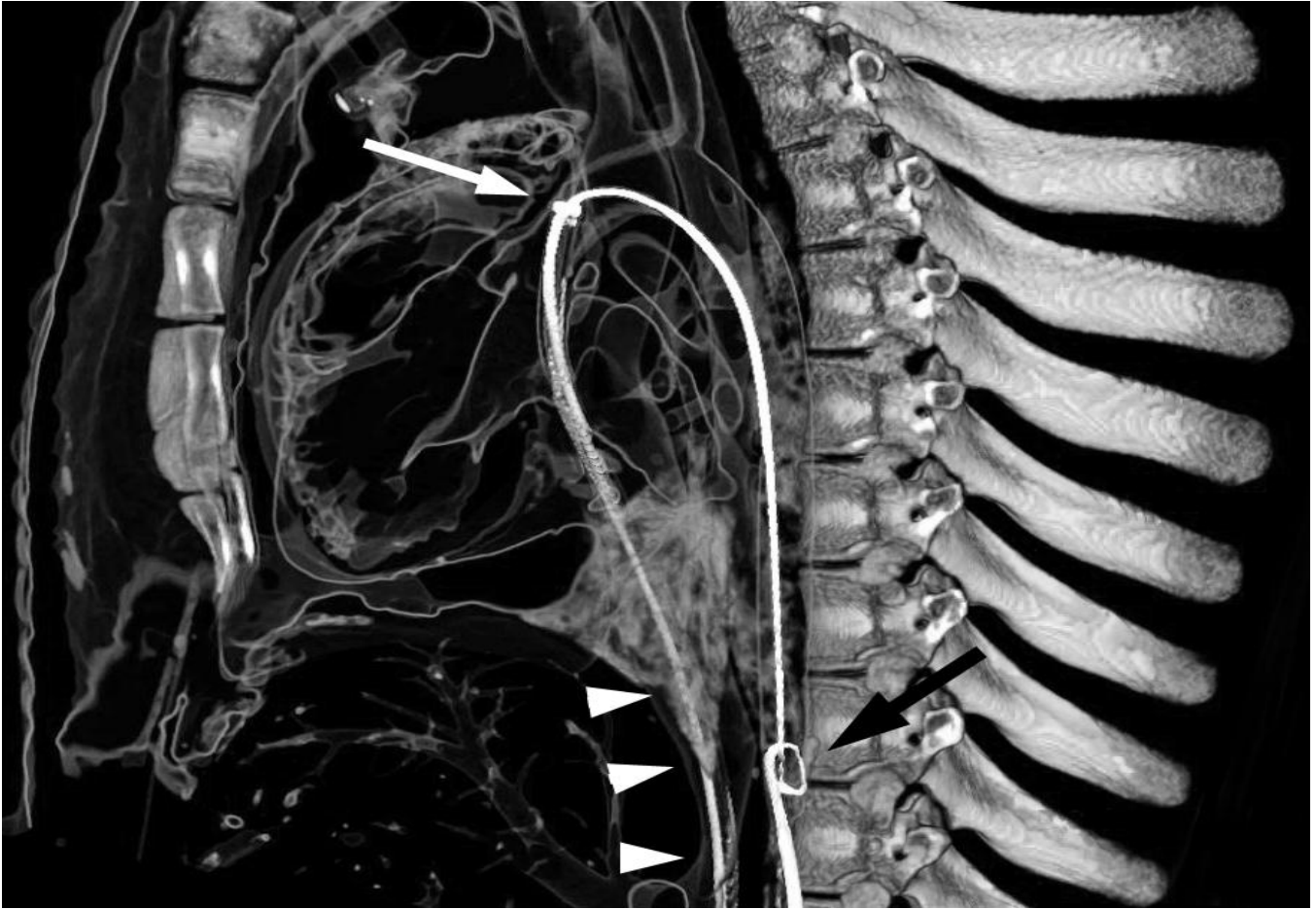


Abb.12: Thorakales CT-Pneumogramm bei transseptal liegendem Durchzugsdraht.
Weißer Pfeil: transseptal liegende Schleuse. Weiße Pfeilköpfe: Schleuse in der V. cava inferior.
Schwarzer Pfeil: transseptaler Durchzugsdraht und Pigtail Katheter in der Aorta descendens.

Angiographisch zeigten sich die Koronararterien nach Stentgraftfreisetzung in allen Tieren offen (Abbildung 13), eine akzidentelle Überstentung der Koronarien wurde also in keinem Fall dokumentiert.

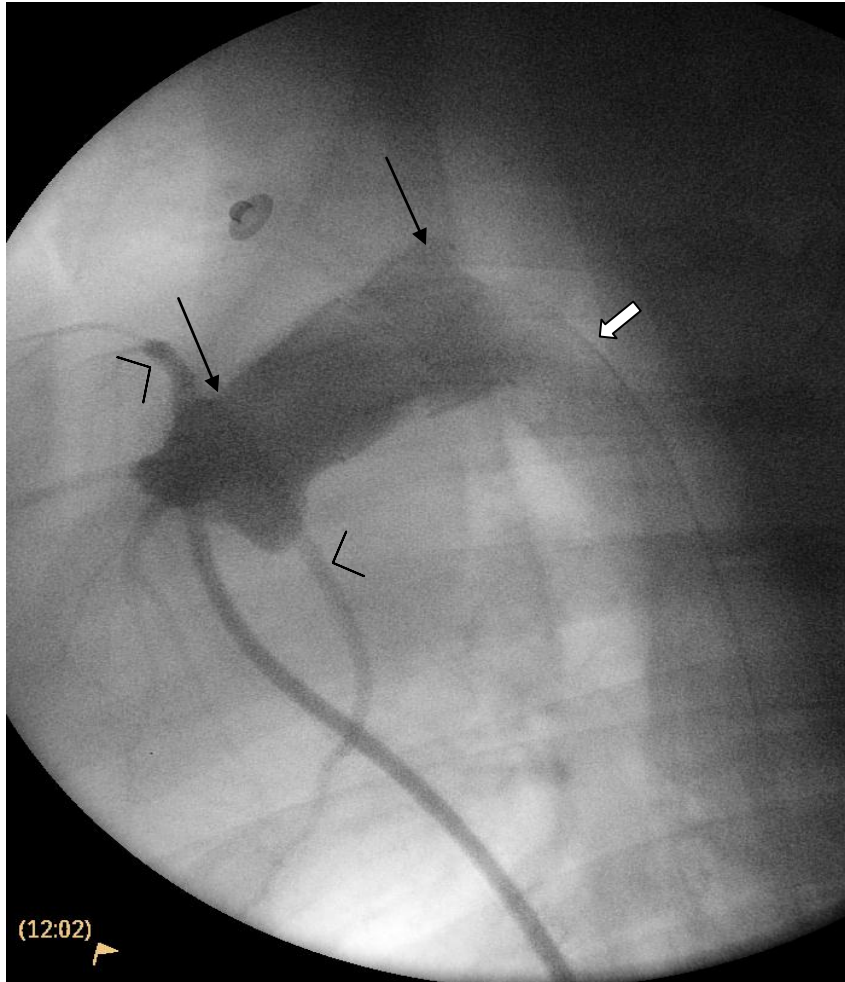


Abb.13: Angiographie nach Stentgraftfreisetzung, Darstellung der offenen Koronarien. Schwarze Pfeile: Stentgraft in der Aorta ascendens mit partieller Überstentung des Truncus brachiocephalicus. Weißer Pfeil: Transseptaler Durchzugsdraht in der Aorta descendens. Schwarze Pfeilköpfe: Koronararterien.

Die Sternotomie sowie die Eröffnung des Perikards wurden stets gut toleriert. Die Direkt-punktion des linken Vorhofes zum Einbringen des Linksatrialen Katheters erforderte eine kurzfristige Fixierung des schlagenden Vorhofes mittels Pinzette. Hierbei kann es bei grober Manipulation leicht zu einem Kammerflimmern kommen. Dieses trat bei einem Tier auf und konnte mittels direkter Herzmassage und elektrischer Defibrillation (200J) erfolgreich therapiert werden.

3.2. Transseptale Punktion

Die transseptale Punktion unter Röntgendurchleuchtung (DL) gelang bei 4 Tieren allein unter Zuhilfenahme einer Markierung der Aortenklappenposition mittels Pigtail Katheter von der Aorta descendens (Abbildung 14a + b). Zusätzlich erfolgte durch eine Angiographie über den Pigtailkatheter eine Darstellung der Koronararterienostien. Bei zwei Tieren gelang die transseptale Punktion jedoch erst nach zusätzlicher Markierung des Sinus coronarius mittels eines Koronarsinus Katheters (Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA).

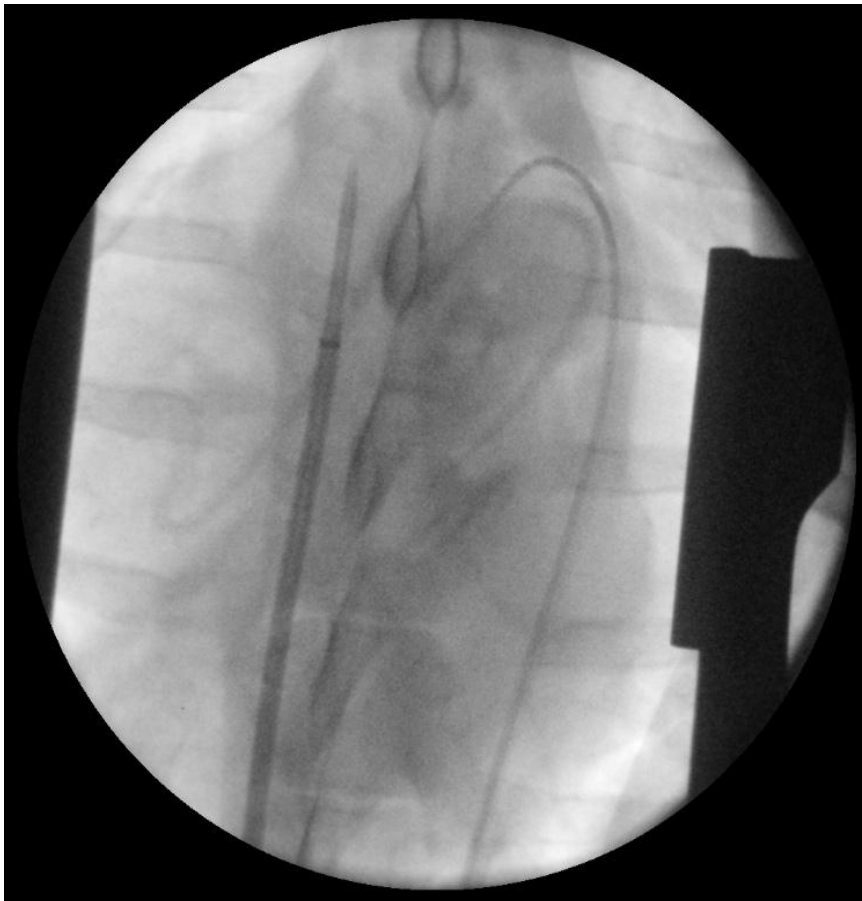


Abb.14a: SLO-Schleuse in der V. cava und Pigtail in der Aorta ascendens

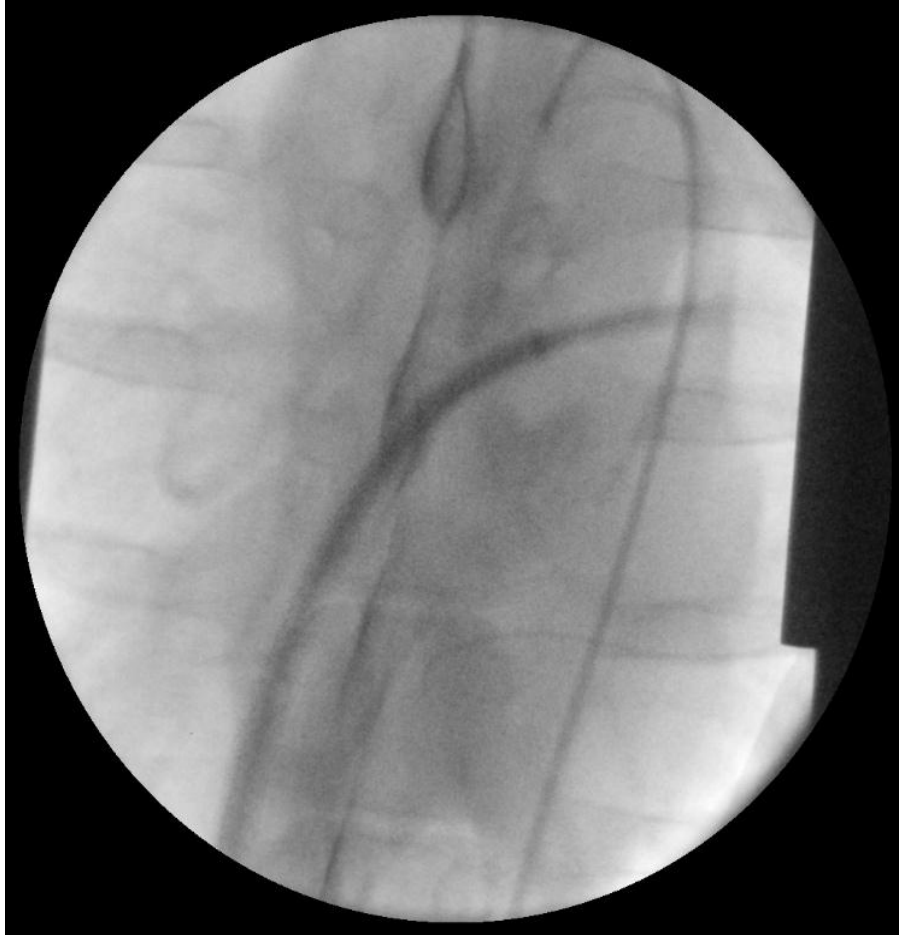


Abb. 14b: Spitze der SL0-Schleuse nach transseptaler Punktion im linken Vorhof

Bei einem dieser zwei Tiere kam es zu einer akzidentiellen Punktion der Pulmonalarterie, welches sich auch in den hieraus entnommenen venösen Blutgaswerten bestätigte. Nach Eröffnung des Thorax wurde die Punktionsnadel zurückgezogen und die Punktionsstelle mittels Prolene 5-0 genäht. Das Tier blieb hämodynamisch stabil und der Versuch konnte erfolgreich weitergeführt werden.

3.3. Drahtpassage über die Mitral- und Aortenklappe

Die weitere Drahtpassage über die Mitralklappe verursachte bei allen Tieren passagäre tachykarde Herzrhythmusstörungen, welche bei 5 Tieren spontan selbstlimitierend waren. In einem Fall (Tier 1) war kurzfristig eine externe Schrittmacherstimulation erforderlich. Auch hier gelang es, das Tier zu stabilisieren und den Versuch fortzuführen.

Eine hämodynamisch relevante akute Mitralklappeninsuffizienz zeigte sich bei einem Tier (Tier 2) auf Grund eines akzidentiell aufgefadeten Papillarmuskels. Die Kompromittierung der Mitralklappe durch den Draht war auch durch Veränderungen der Drahtführung zu erkennen. Bei Anzug des Durchzugsdrahtes kam es zu einer relevanten Reduktion des Herzminutenvolumens im großen Kreislauf sowie zu einem Anstieg des Linksatrialen- und Pulmonalarteriendruckes. Der Draht wurde dann komplikationslos zurückgezogen und repositioniert und das Tier stabilisierte sich umgehend. Komplikationen bei der Passage der Aortenklappe wurden in keinem Tier beobachtet.

3.4. Transseptale Stentgraftpassage

Die transseptale Stentgraftpassage erfolgte antegrad von der venösen Seite. Durch Vorschieben des Stentgrafeinführsystemes über den Durchzugsdraht bei gleichzeitigem Anspannen des Drahtes von beiden Enden (Push-and-Pull-Technik) gelang eine komplikationslose Platzierung des Stentgraftes in die Aorta ascendens. Das Anspannen des Drahtes bewirkte eine Begradigung des transkardial liegenden Drahtes und stellte somit eine gerade Führungsschiene für den Stentgraft dar, welche für eine exakte Stentgraftpositionierung und Freisetzung erforderlich war (Abbildung 15a-d).

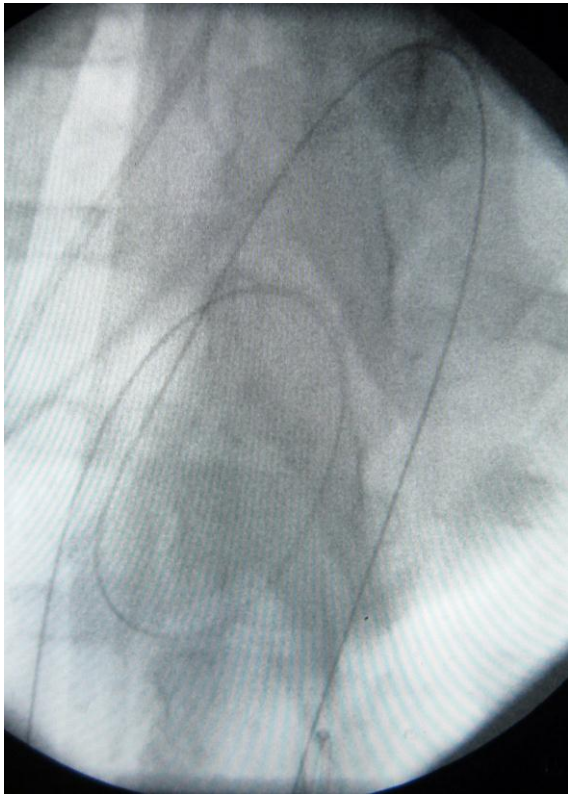


Abb.15a: transseptaler Durchzugsdraht, entspannt, Loop im linken Ventrikel.

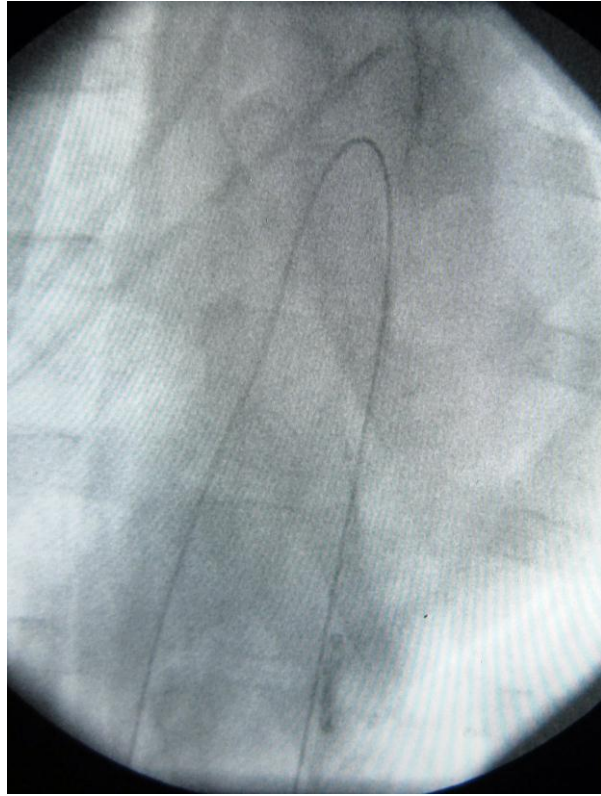


Abb.15b: transseptaler Durchzugsdraht, angespannt, ohne Loop

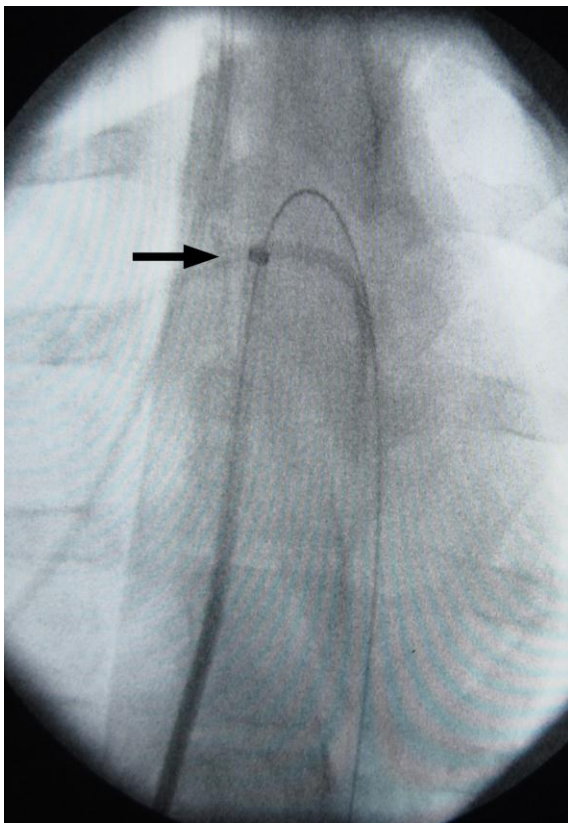


Abb.15c: Schwarzer Pfeil: transseptal liegende Schleuse mit der Spitze in der Aorta ascendens bei angespanntem Draht

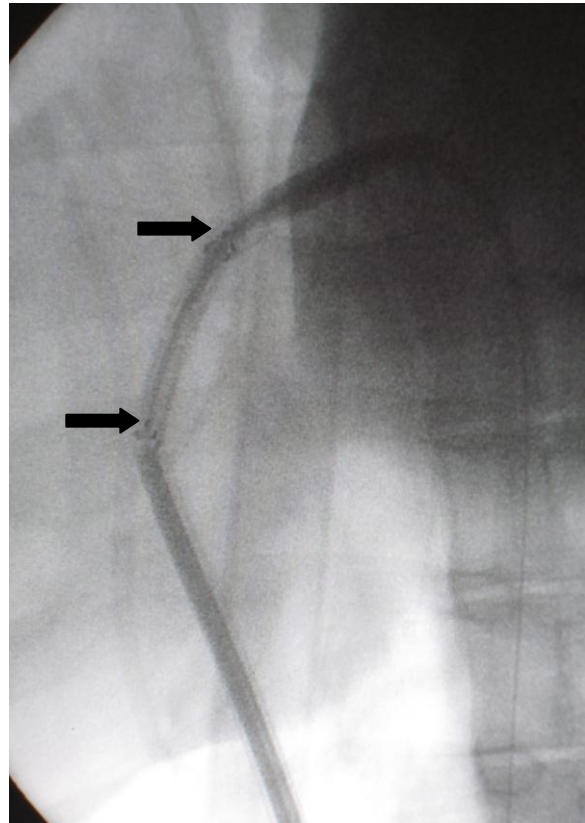


Abb.15d: Stentgraftpositionierung in der Aorta ascendens. Die schwarzen Pfeile zeigen die Stentgraftenden an

3.5. Stentgraftfreisetzung

Um das kardiale Auswurfvolumen im Moment der Stentgraftfreisetzung zu reduzieren, erfolgte der Verschluss der V. cava inferior durch Anziehen eines zuvor platzierten Vessel Loops (siehe Seite 18). Die mittlere Zeitspanne des reduzierten kardialen Auswurfvolumens betrug 74 Sekunden, die reine Freisetzung des Aortenstentgraftes dauerte in allen 6 Fällen weniger als 60 Sekunden. Bei 4 Tieren kam es zu einer partiellen Überstentung des Truncus brachiocephalicus (Abbildung 16).



Abb.16: Angiographie nach Stentgraftplatzierung in der Aorta ascendens mit partieller Abdeckung des Truncus brachiocephalicus durch den Stentgraft (Pfeile).

3.6. Auswirkungen auf die Hämodynamik

Die gemessenen hämodynamischen Parameter sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Die Mittelwerte der 6 Tiere wurden zu den einzelnen Messzeitpunkten aufgeführt. Der p-Wert bezieht sich auf Veränderungen zwischen den Baselinewerten (T0) und der transseptal liegenden Schleuse (T2) bzw. den Baselinewerten (T0) und dem Versuchsende (T4).

	T0	T1	T2	T3	T4	p-Wert T0vs.T2	p-Wert T0vs.T4
HF	72,0±12,0	76,8±12,0	69,5±16,1	67,2±18,5	74,5±26,2	0,709	0,767
HZV	5,2±1,8	4,6±1,7	4,6±2,2	4,7±2,3	4,9±1,8	0,158	0,541
MAD	85,2±12,2	78,7±11,8	60,7±10,4	76,0±7,1	73,5±15,0	<0,001	0,007
LAD	12,2±1,5	12,2±1,5	13,8±1,7	11,8±1,6	10,7±2,6	0,092	0,142
PAD	20,7±1,5	22,3±3,6	27,2±2,9	21,2±3,4	22,0±3,5	<0,001	0,435
SVR	1352±621	1378±588	1208±783	1522±831	1230±727	0,459	0,571
PVR	152±84	187±73	266±103	184±85	183±45	<0,001	0,281
ZVD	7,3±1,0	7,2±1,6	6,7±1,6	7,5±1,2	5,8±1,2	0,309	0,033

Tabelle 8: Zusammenfassung der hämodynamischen Parameter zu den einzelnen Messzeitpunkten

Der mittlere arterielle Druck (MAD) sank zum Zeitpunkt der transseptal liegenden Schleuse (T2) bei allen Tieren signifikant ab ($p < 0,001$ T0vs.T2) und blieb über den restlichen Versuchsverlauf signifikant erniedrigt ($p = 0,007$ T0vs.T4).

Das Herzzeitvolumen (HZV) und die Herzfrequenz (HF) verhielten sich bei allen Tieren während des gesamten Versuchsablaufes stabil ohne signifikante Schwankungen (Abbildung 17a-b). Der zentralvenöse Druck (ZVD) war zum Versuchsende ebenfalls signifikant erniedrigt ($p = 0,033$) (Abbildung 17c).

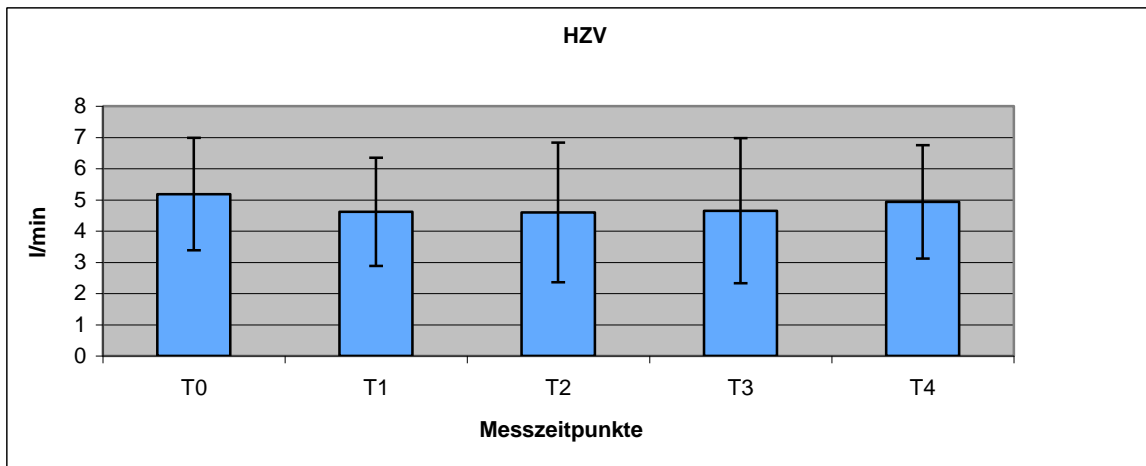


Abb.17a: Herzzeitvolumen der Tiere gemessen zu den Messzeitpunkten T0-T4.

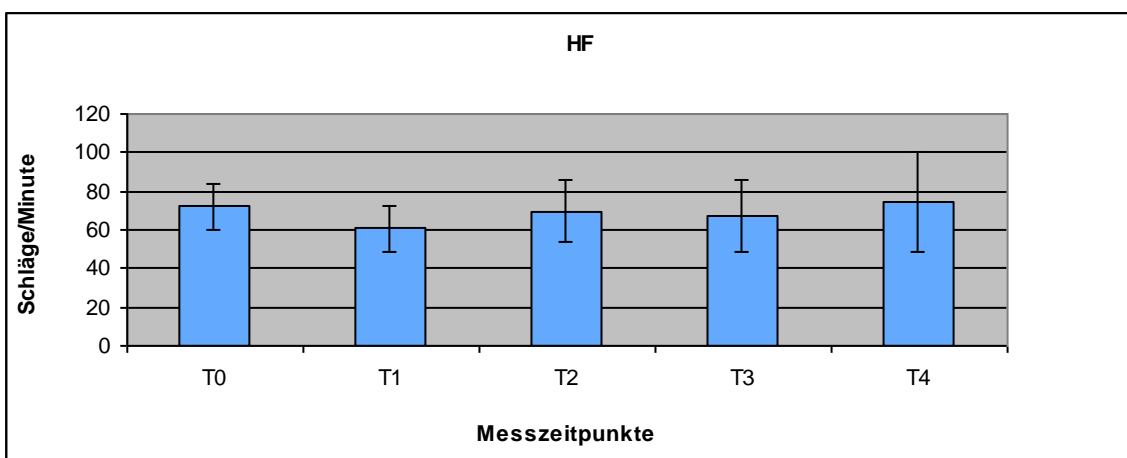


Abb.17b: Herzfrequenz der Tiere gemessen zu den Messzeitpunkten T0-T4.

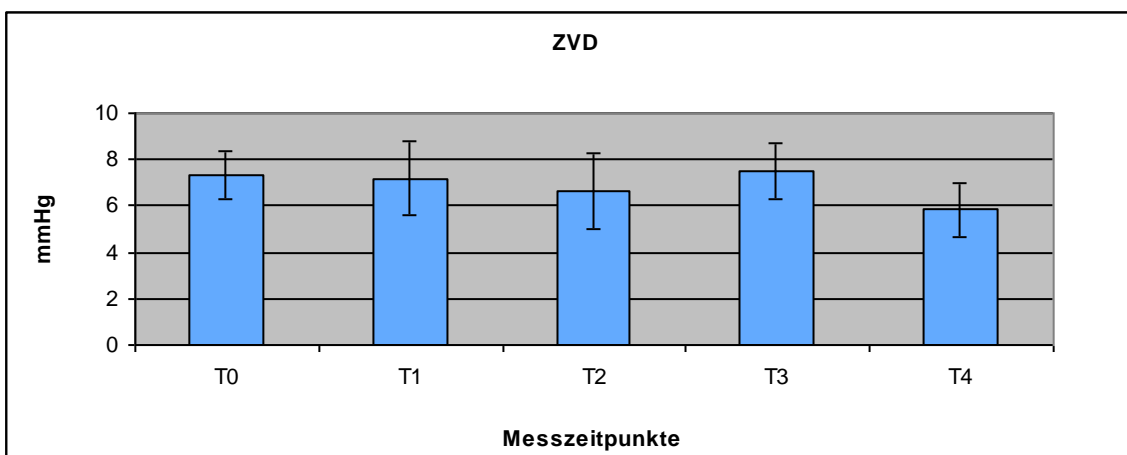


Abb.17c: Zentralvenöser Druck der Tiere gemessen zu den Messzeitpunkten T0-T4.

In der transeptalen Stentgraftpositionierungsphase (T2) zeigte sich ein passagerer, signifikanter Anstieg des Pulmonalarteriendruckes (PAD) und des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR) ($p < 0,001$ PAD, $p < 0,001$ PVR). Nach Schleusenentfernung und Stentgraftplatzierung (T4) näherten sich die Werte den Baselinewerten wieder an und waren zum Versuchsende nicht signifikant verändert. Der linksatriale Druck (LAD) zeigte keine signifikante Veränderung ($p = 0,092$ T0vs.T2, $p = 0,142$ T0vs.T4).

Die Veränderungen des PAD, PVR und LAD über den Versuchsverlauf sind in Abbildung 18 a-c dargestellt.

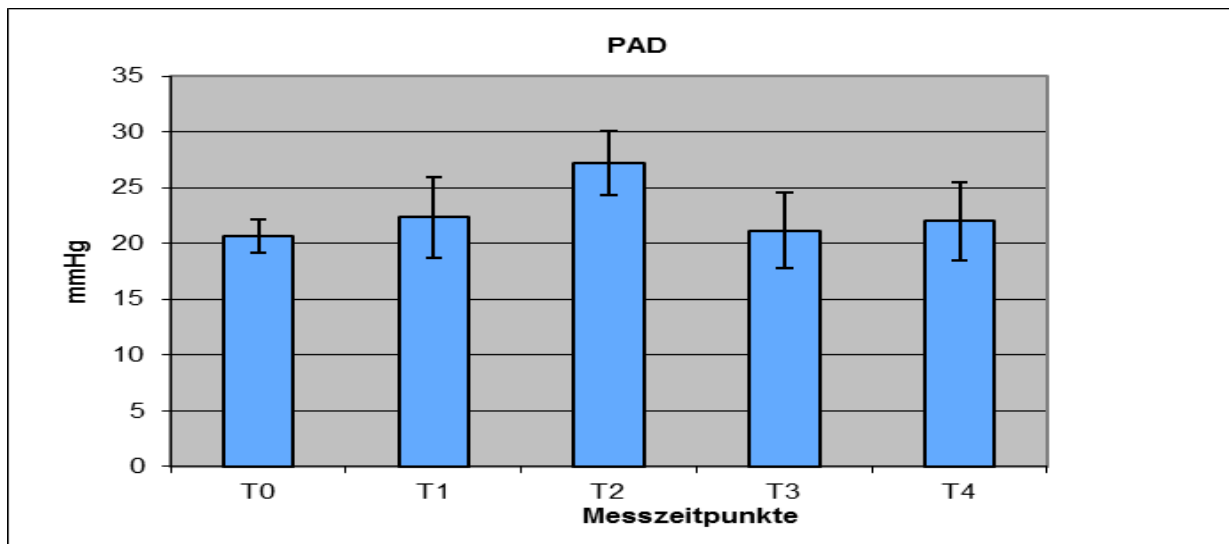


Abb. 18a: Pulmonalarterieller Druck (PAD) zu den verschiedenen Messzeitpunkten mit signifikantem Druckanstieg bei transeptal liegendem Stentgraftsystem (T2) ($p < 0,001$).

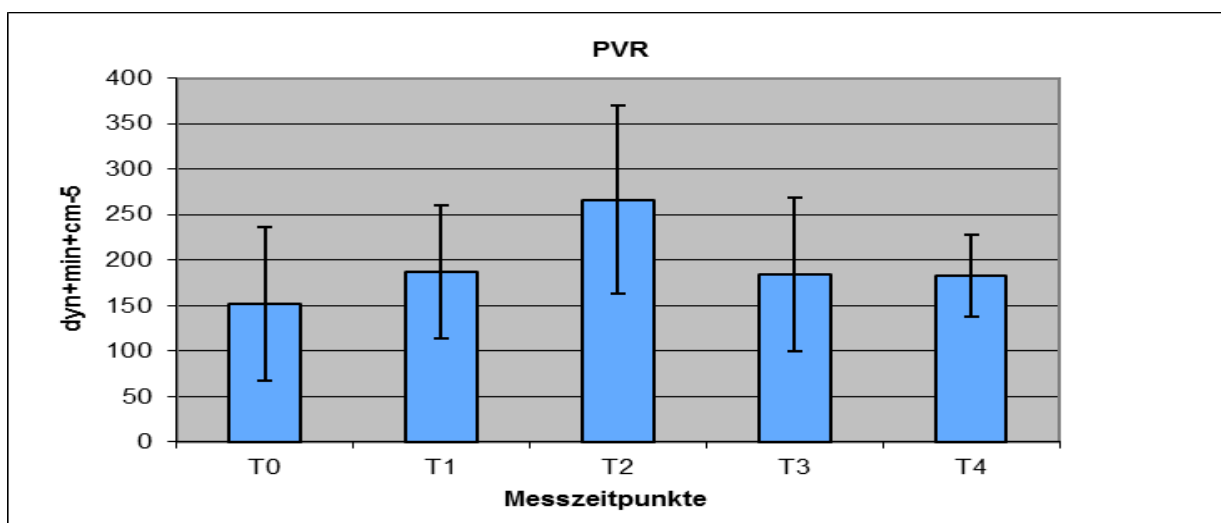


Abb. 18b: Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR) zu den verschiedenen Messzeitpunkten mit signifikanter Erhöhung des Widerstandes bei transeptal liegendem Stentgraftsystem (T2) ($p < 0,001$).

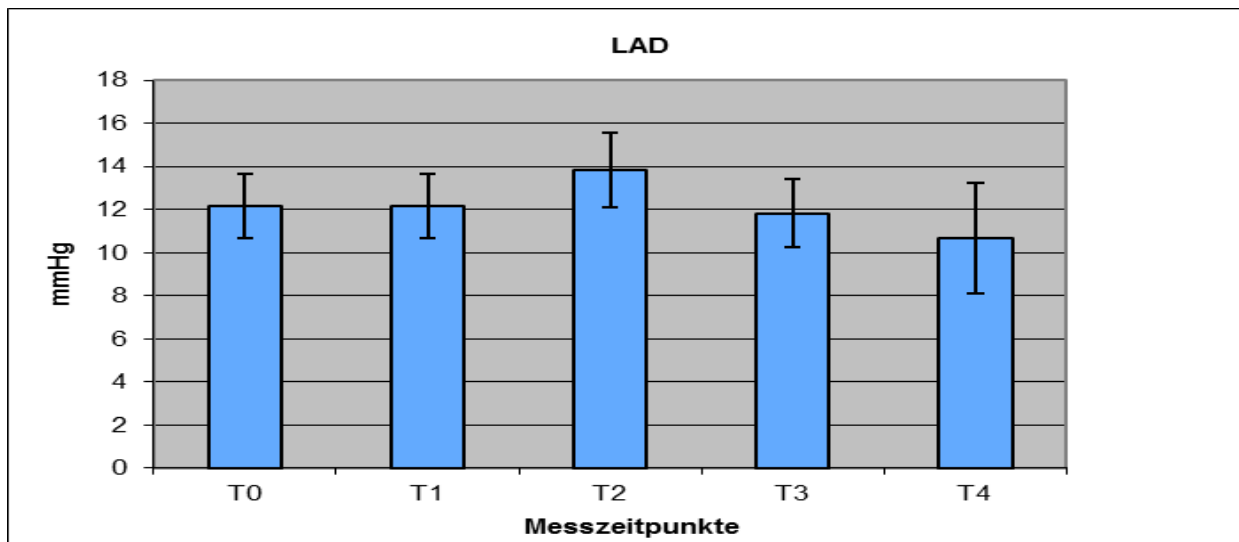


Abb.18c: Linksatrialer Druck (LAD) zu den verschiedenen Messzeitpunkten ohne signifikante Veränderungen bei T2 ($p=0,092$) und T4 ($p=0,142$).

Das Verhältnis von Pulmonalarteriendruck (PAD) zum mittleren arteriellen Druck (MAD) zeigte sich bei transseptal liegendem Stentgraftsystem (T2) im Vergleich zu den Baselinewerten bei T0 signifikant erhöht ($p<0,001$). Nach Rückzug des Einführsystemes zum Zeitpunkt T3 kam es zu einer Annäherung des PAD/MAD Quotienten an die Baselinewerte. Nach Stentgraftplatzierung und Entfernung des Instrumentariums (T4) zeigte sich der Quotient erneut signifikant erhöht ($p=0,023$ T4 vs.T0) (Abbildung 19).

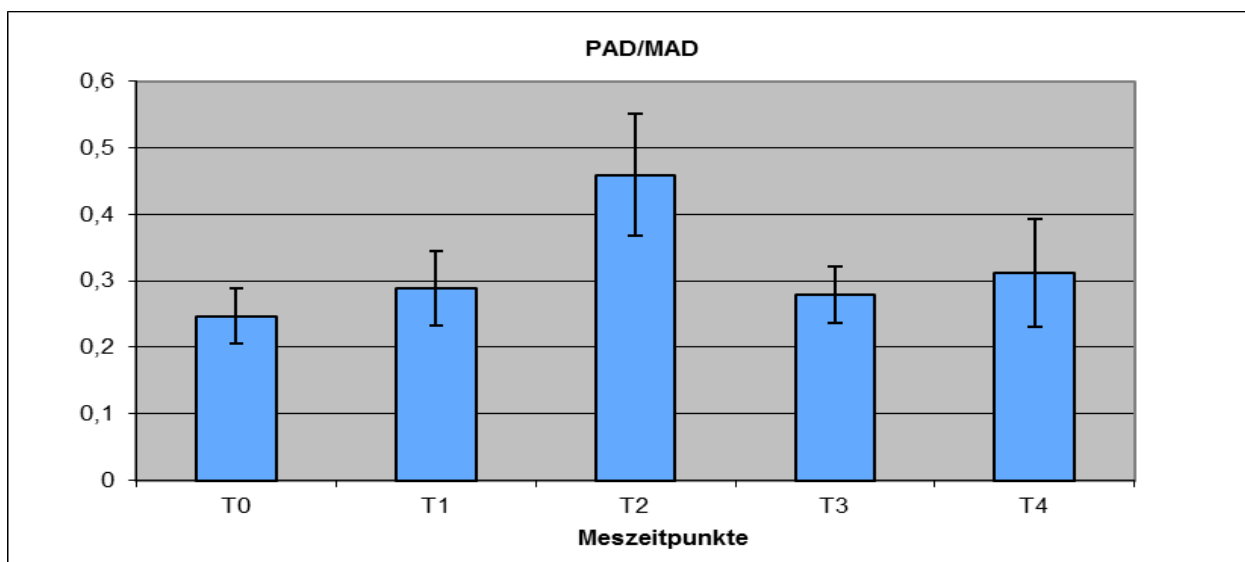


Abb. 19: Verhältnis von Pulmonalvaskulärem Widerstand zum mittleren arteriellen Blutdruck mit einer signifikanten Erhöhung ($p<0,001$) des PAD/MAD Quotient bei transseptal liegendem Stentgraftsystem (T2).

Nach erfolgreicher Freisetzung des Stentgraftes und Entfernung der 16F-Flexor-Schleuse erholten sich die hämodynamischen Parameter der Tiere innerhalb von 10 Minuten auf annähernd präinterventionelle Werte (siehe Abbildung 20a-c).

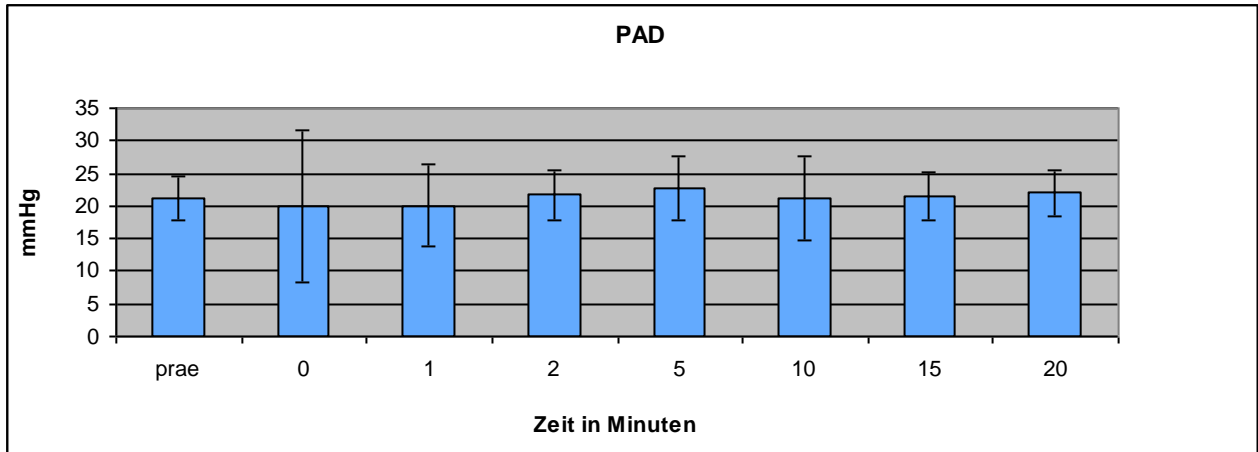


Abb. 20a: Veränderung des Pulmonalarteriellen Druckes vor Intervention (prae) und in der 20minütigen Stabilisierungsphase nach Stentgraftimplantation und Rückzug des Instrumentariums.

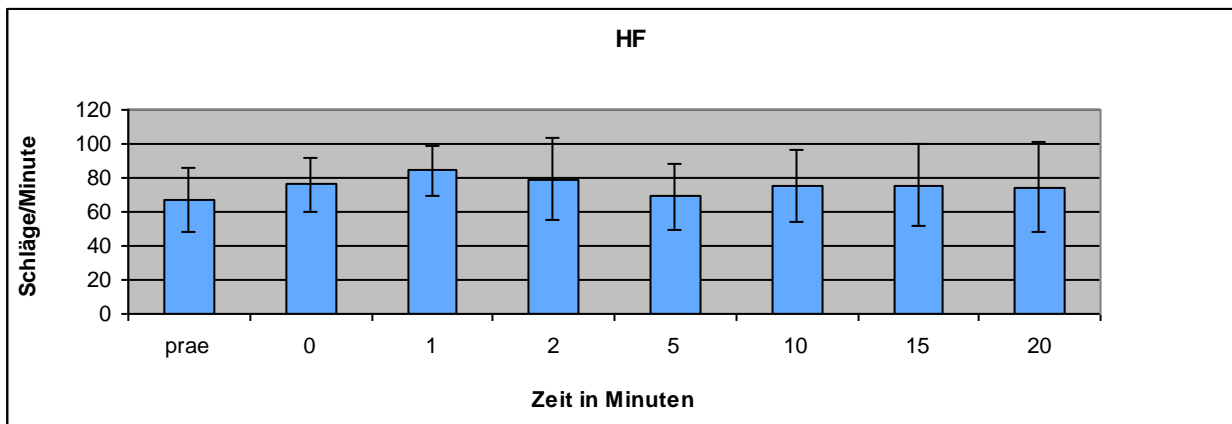


Abb. 20b: Veränderung der Herzfrequenz (HF) in der 20minütigen Stabilisierungsphase.

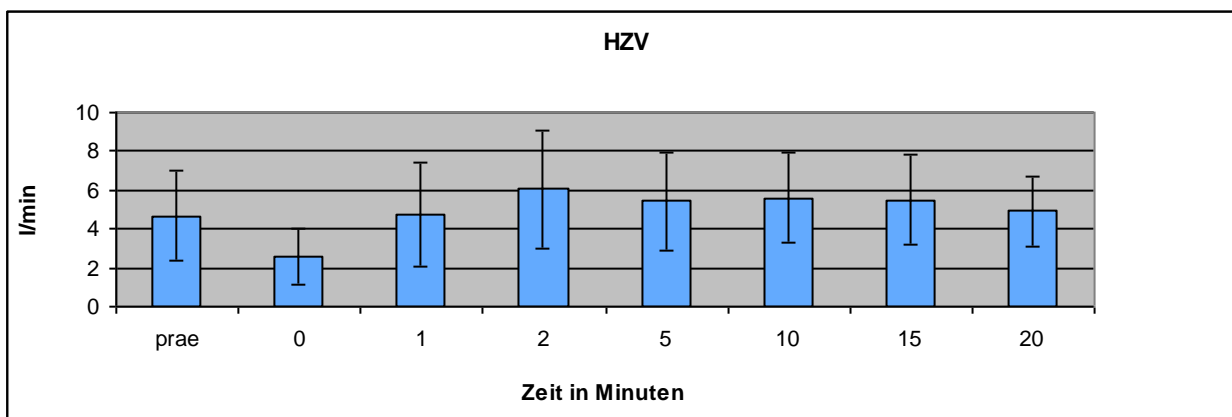


Abb. 20c: Veränderungen des Herzzeitvolumens (HZV) in der 20minütigen Stabilisierungsphase.

Das Verhältnis von LAD zum ZVD (Abbildung 21) zeigte bei transseptal liegendem Stentgraftsystem (T2) ebenfalls eine signifikante Erhöhung im Vergleich zu den Baselinewerten (T0) ($p=0,031$). Nach Stentgraftplatzierung und Entfernung des Instrumentariums kam es zu einer Annäherung der Werte an die Baseline, der LAD/ZVD Ratio zeigte somit zum Zeitpunkt T3 und T4 keine signifikante Abweichung von den Baselinewerten ($p=0,528$).

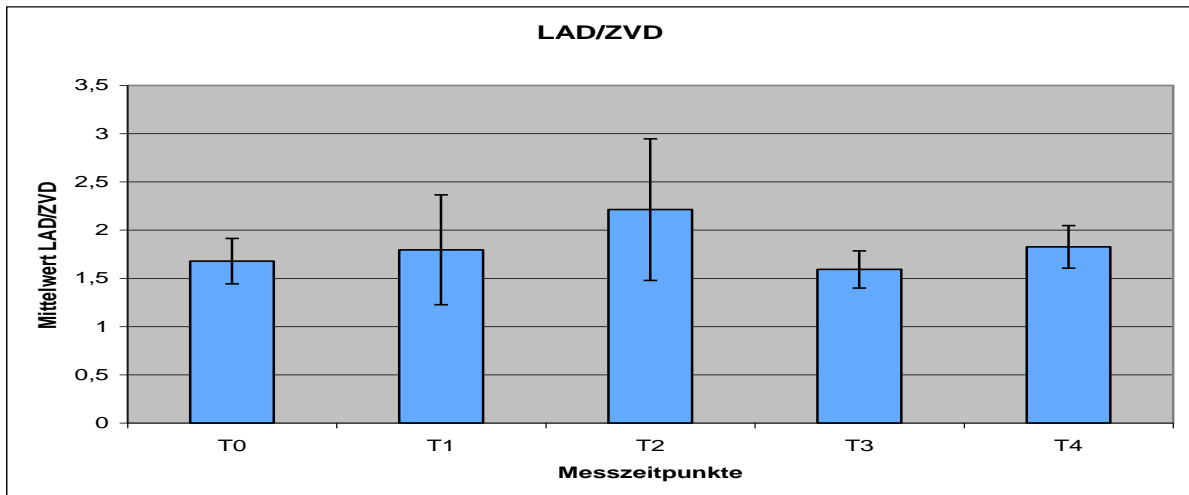


Abb.21: Verhältnis des linksatrialen Druckes (LAD) zum zentralvenösen Druck (ZVD) zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

3.7. Auswirkungen auf die Organperfusion/Mikrosphärenergebnisse

Es lagen keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen in Form eines Lungen- oder Hirnödems oder ischämischer Veränderungen an den explantierten Organen vor. Die Herzen zeigten erwartungsgemäß allesamt einen Defekt im Foramen ovale nach Stentgraftpassage (Abbildung 22).

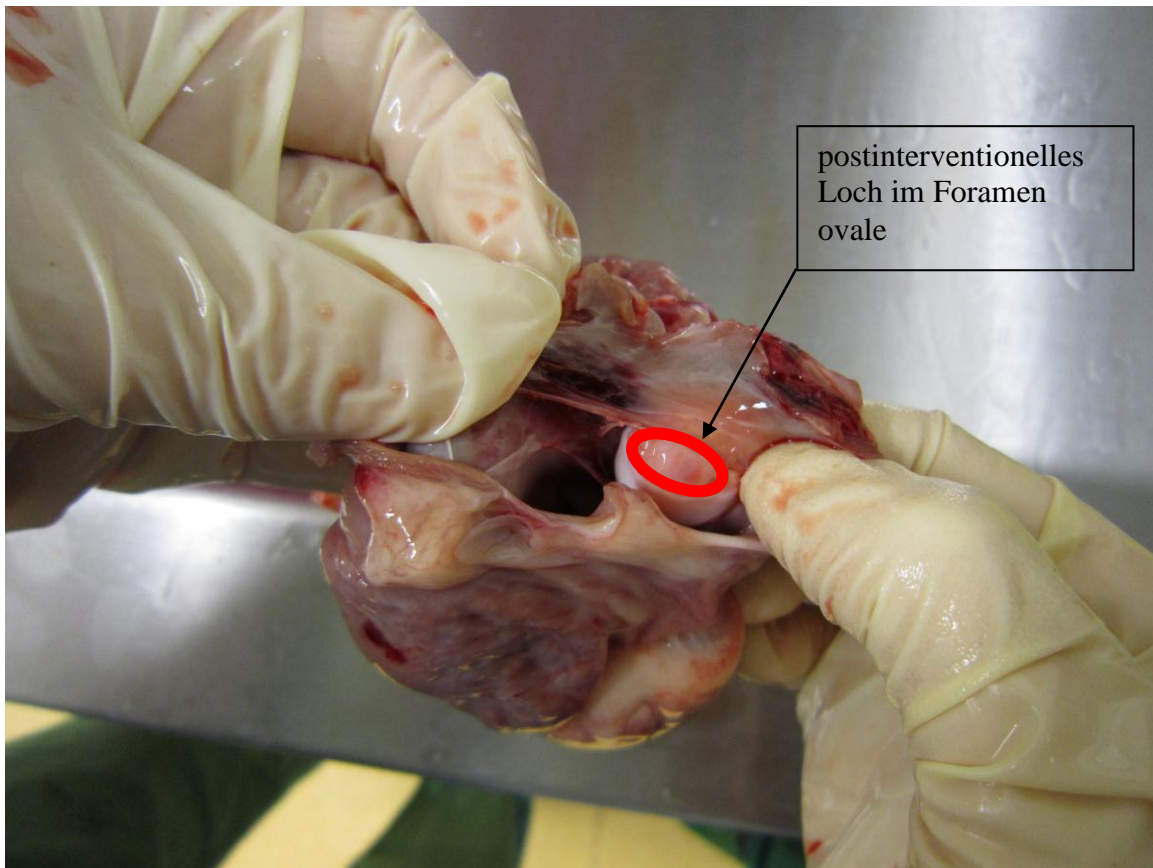


Abb. 22: Rechter Vorhof mit Foramen ovale postinterventionem

Da die gemessene Fluoreszenzintensität direkt den Gehalt der Mikrosphären im entsprechenden Organ widerspiegelte und der Mikrosphärengehalt der Organperfusion proportional war, konnte hier eine Aussage über den Einfluss der unterschiedlichen Stentgraftimplantationschritte auf die Hämodynamik des Tieres getroffen werden. Da der Zeitpunkt T0 der Erfassung der hämodynamischen Ausgangsparameter (Baseline) diente, erfolgte hier keine Mikrosphären Injektion.

Die Auswertung (Abbildung 23a) zeigte eine stabile Myokardperfusion in allen Tieren während des gesamten Versuchsablaufes ohne signifikante Schwankungen. Bei zwei Tieren konnte ein periprozeduraler Anstieg der Myokardperfusion beobachtet werden, ein Abfall der Perfusion fand sich hingegen in keinem der Tiere.

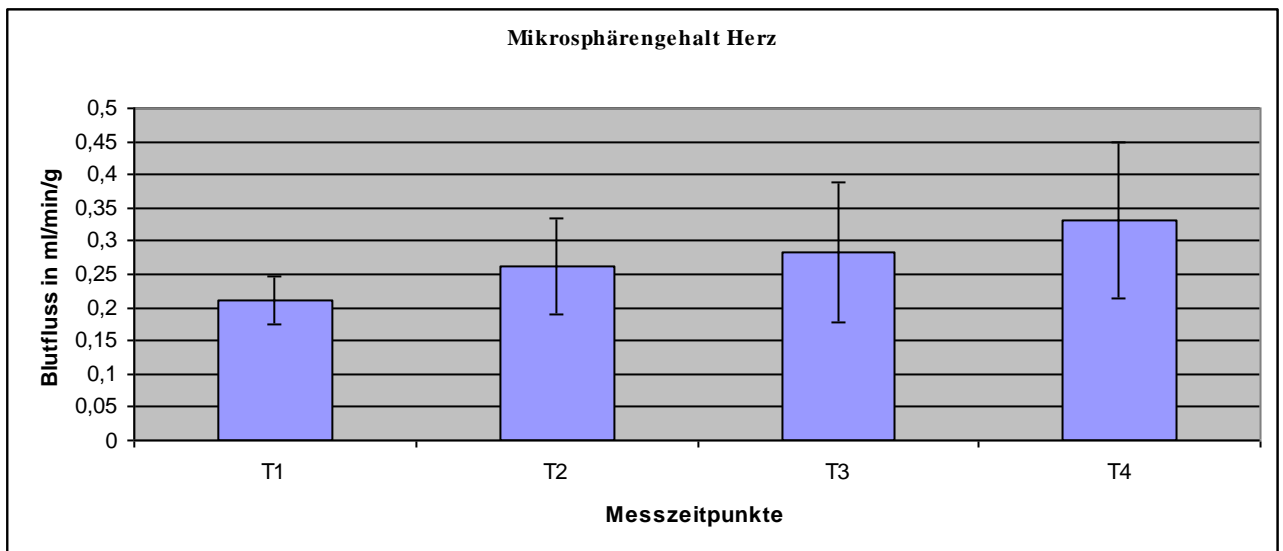


Abb.23a: Myokardperfusion in ml/min/g Gewebe zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

Die zerebrale Perfusion zeigte während des Versuchablaufes ebenfalls keine signifikanten Schwankungen. Selbst eine partielle Überstentung des A. carotis Abganges in 4 von 6 Tieren hatte keine signifikanten Veränderungen der zerebralen Perfusion zur Folge.

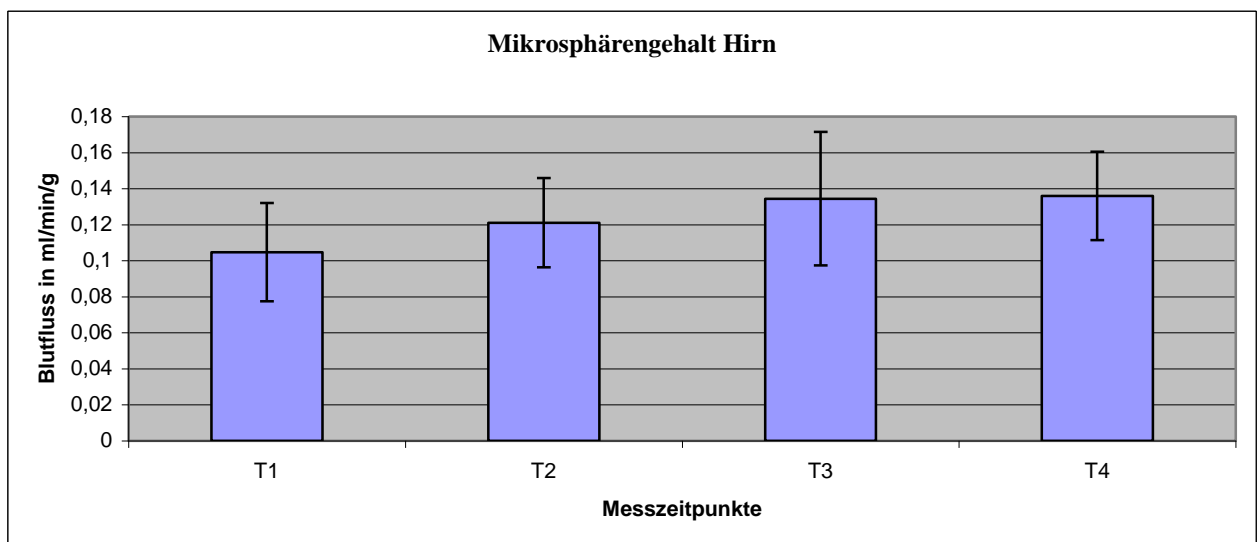


Abb. 23b: Zerebrale Perfusion in ml/min/g Gewebe zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

Die zerebrale Perfusion zeigte sich seitengleich und homogen in allen untersuchten Hirnarealen (Anterior-, Media- und Posteriorstromgebiet) (Abbildung 24).

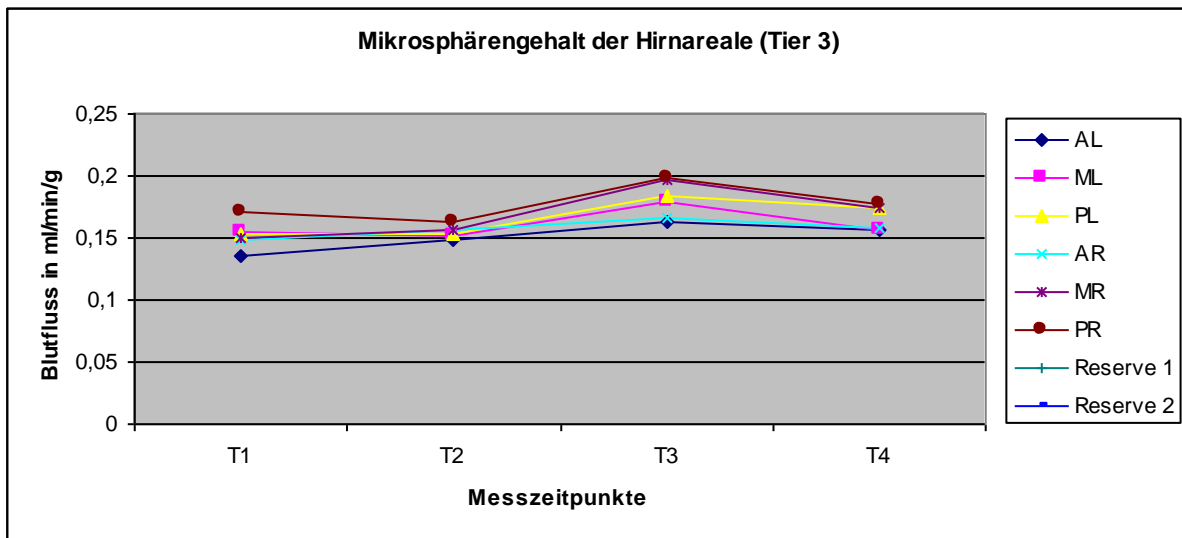


Abb.24: Mikrosphärengelalt der unterschiedlichen Hirnareale im Tier 3, seitengetreunt. AL: Anteriorstromgebiet links, ML: Mediastromgebiet links, PL Posteriorstromgebiet links, AR: Anteriorstromgebiet rechts, MR: Mediastromgebiet rechts, PR Posteriorstromgebiet rechts, Reserve1: Posteriorstromgebiet links, Reserve2: Posteriorstromgebiet rechts

Die Untersuchung des Mikrosphärengelaltes des Lungengewebes zeigte bei allen Tieren einen Anstieg zum Zeitpunkt T2. Zu den Zeitpunkten T3 und T4 reduzierte sich der Mikrosphärengelalt und zeigte sich in Bezug auf die Baselinewerte nicht signifikant erhöht ($p=0,111$) (Abbildung 25).

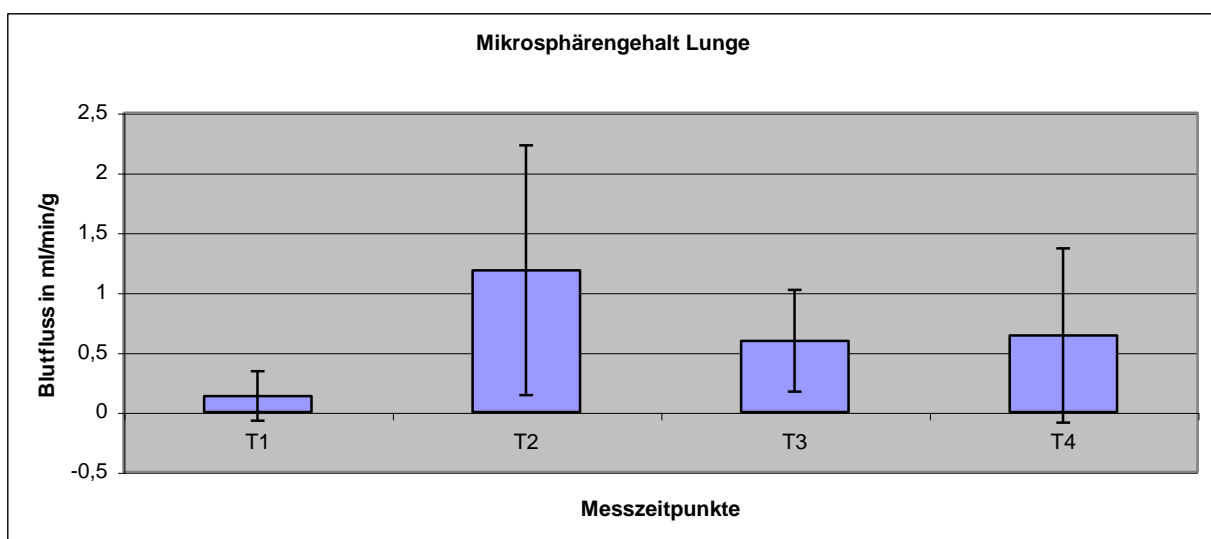


Abb.25: Mikrosphärengelalt der Lunge mit einem Maximum in T2.

In der statistischen Auswertung zeigte sich keine signifikante Veränderung der myokardialen ($p=0,224$) und der zerebralen Perfusion ($p=0,209$). Des Weiteren war das postinterventionelle Links-Rechts-Shuntvolumen ($p=0,111$) nicht signifikant erhöht.

3.8. Auswirkungen auf die Flussgeschwindigkeit in der A. carotis

Bei 4 der 6 Tiere war der Truncus brachiocephalicus durch den Stentgraft teilweise überdeckt. Da beim Schwein die extrakraniell-hirnversorgenden Gefäße beider Seiten gemeinsam aus dem Truncus brachiocephalicus abgehen, zeigte sich in diesen Fällen auch ein korrespondierender reduzierter Fluss über der A. carotis communis gemessen mittels Transit Time Flow Measurement (TTFM) Flussmesssonde an der rechten A. carotis communis (Abbildung 26a+b).

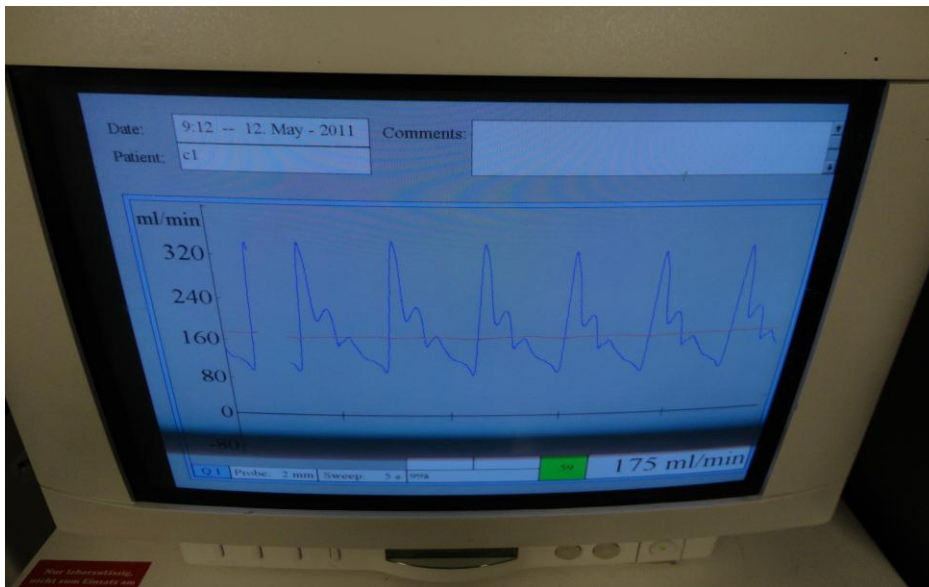


Abb.26a: Blutfluss A. carotis communis dextra gemessen mittels Transit Time Flow Measurement (TTFM) vor Stentgraftfreisetzung, 175ml/min.

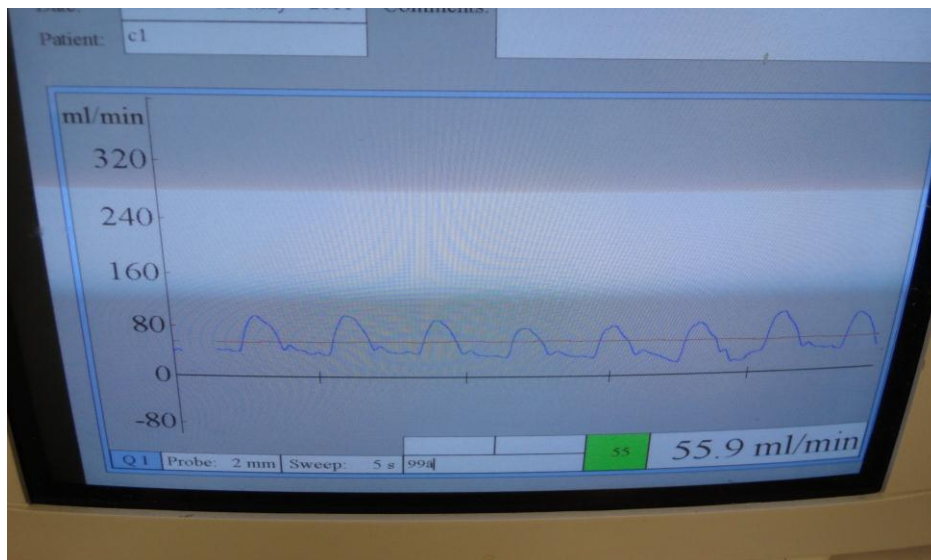


Abb.26b: Blutfluss A. carotis communis dextra gemessen mittels TTFM nach Stentgraffreisetzung, 55,9ml/min.

Die Abbildung 27 zeigt einen reduzierten Fluss der A. carotis communis an zwei Messzeitpunkten, T2 und T4. Korrespondierend zur ersten Flussreduktion zeigt sich in T2 ein gleichzeitig reduzierter arterieller Mitteldruck (Abbildung 28). Zu diesem Zeitpunkt lag das 16F Stentgraftsystem transseptal, die hämodynamischen Auswirkungen auf den Carotisfluss sind hier im Vergleich zum Carotisfluss der Baseline nicht signifikant reduziert. Nach Entfernung des intrakardialen Instrumentariums erholten sich sowohl der Carotisfluss als auch der arterielle Mitteldruck. Die zweite Reduktion des Carotisflusses zeigte sich zum Zeitpunkt T4 nach partieller Überstentung der A. carotis. Zu diesem Zeitpunkt war auch der arterielle Mitteldruck signifikant reduziert.

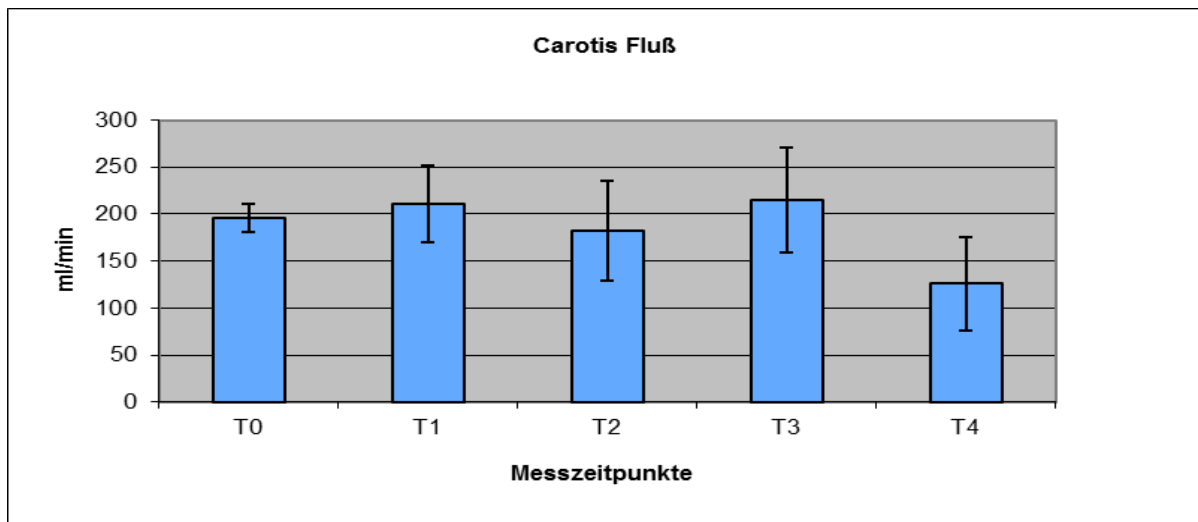


Abb.27: Blutfluss der A. carotis communis in ml/min zu den verschiedenen Messzeitpunkten T0-T4.

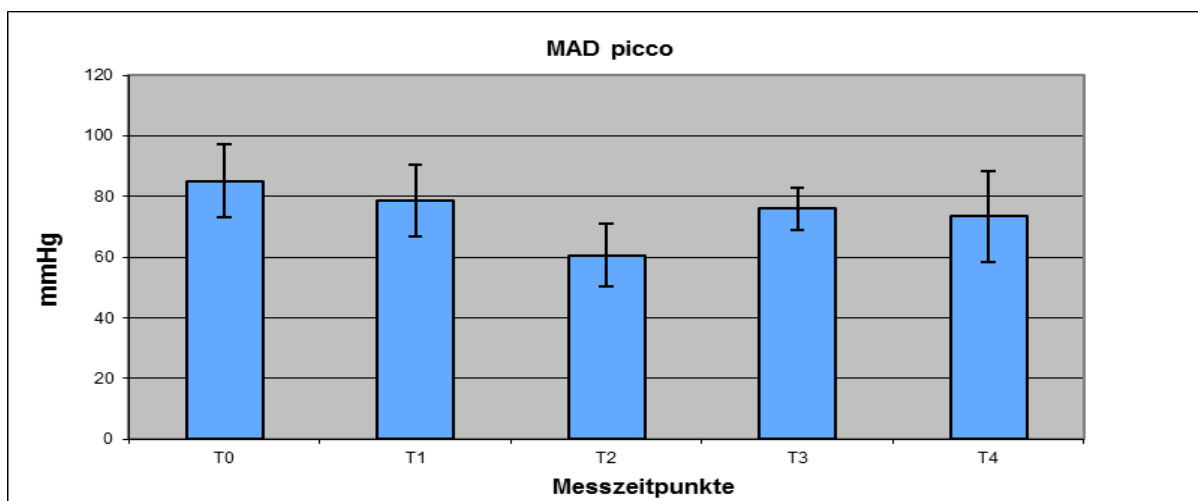


Abb.28: Mittlerer arterieller Blutdruck in mmHg zu den verschiedenen Messzeitpunkten mit signifikantem Abfall ($p < 0,001$) bei T2. Der Blutdruck bleibt auch bei T4 signifikant erniedrigt ($p = 0,007$).

Die stärkste Reduktion des Carotisflusses zeigte sich direkt nach Stentgraftfreisetzung. Korrespondierend hierzu zeigte sich der mittlere arterielle Blutdruck direkt nach Stentgraftfreisetzung signifikant reduziert ($p < 0,001$). In der nach Stentgraftimplantation und Rückzug des transseptalen Instrumentariums folgenden 20 minütigen Stabilisierungsphase erholte sich der Blutdruck innerhalb von 2 Minuten, blieb aber insgesamt signifikant erniedrigt ($p = 0,007$). Der Carotisfluss erholte sich in dieser Phase in Korrelation mit dem steigenden Blutdruck, konnte den Baselinefluss nach 20 Minuten jedoch nicht erreichen (siehe Abbildung 29a +b).

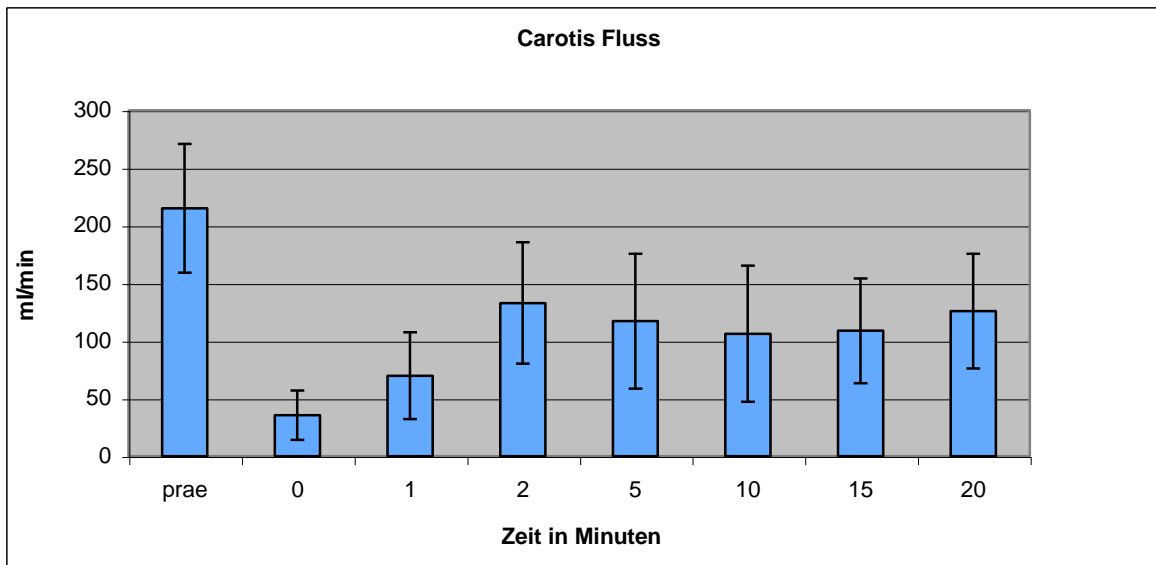


Abb.29a: Entwicklung des Carotisflusses präinterventionell (prae) und postinterventionell in der 20 minütigen Stabilisierungsphase.

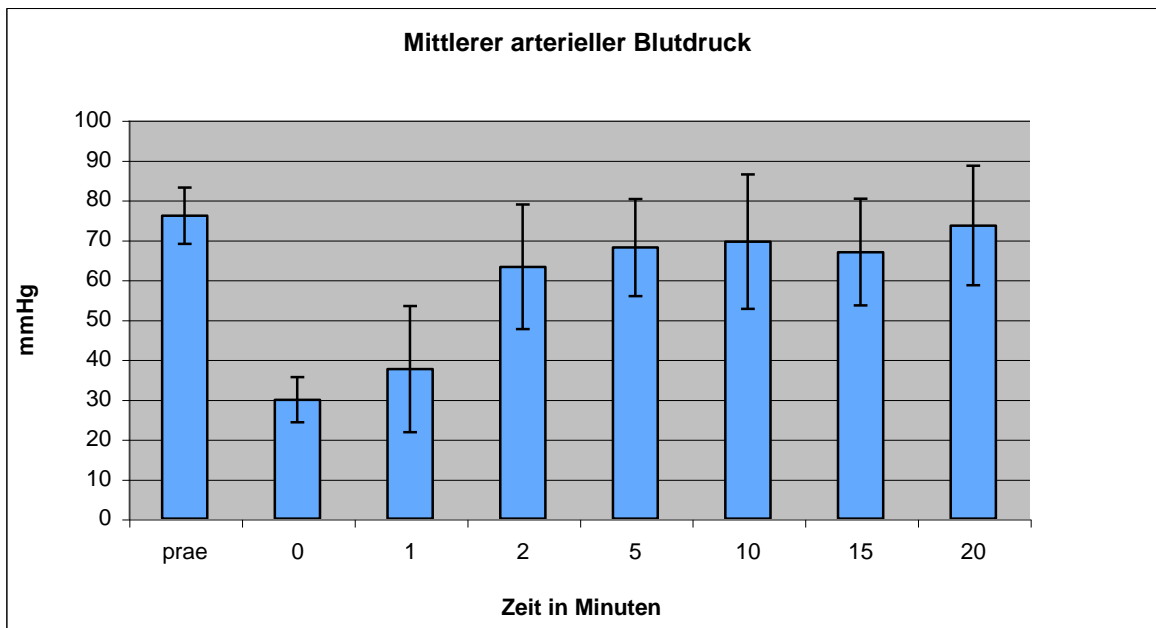


Abb.29b: Erholung des mittleren arteriellen Blutdrucks nach Stentgraftplatzierung (0). Nach 20 Minuten deutlicher Blutdruckanstieg, jedoch signifikante Reduktion ($p=0,007$) im Vergleich zu den präinterventionellen Werten.

4. Diskussion

In Studien zur transseptalen Aortenklappenimplantation wurde bereits durch Cribier et al. der antegrade transseptale Zugang unter Nutzung eines steifen Durchzugsdrahtes mit Schlaufenbildung im linken Ventrikel beschrieben. Dieser Zugang bedarf einer komplexen endovaskulären Instrumentierung mit einem Risiko für kardiale Arrhythmien und einer Mitralklappenschädigung (Cribier et al. 2002 und 2006). Vorteile dieses Zugangsweges ergeben sich aus der Nutzung der elastischen venösen Gefäße zum Einführen des Stentgraftsystemes und der Schaffung einer stabilen Führungsschiene. Hierdurch könnten arterielle Gefäßverletzungen und Embolien vermindert und eine genaue Stentgraftplatzierung erleichtert werden.

Die vorliegende Studie zeigt, dass der transseptale Zugangsweg durch einige Modifikationen eventuell einen alternativen endovaskulären Zugang bieten kann. Der Durchzugsdraht liegt im Tiermodell, bedingt durch die schmalkalibrigen Femoralgefäße, in der durch eine Laparotomie freigelegten V. cava inferior und wird über die infrarenale Aorta ausgeleitet. In der klinischen Anwendung wäre ein rein perkutaner Zugangsweg über die Femoralgefäße möglich. Anstelle des von Cribier verwendeten steifen Durchzugsdrahtes haben wir einen weichen, hydrophilen Führungsdraht verwendet. Dieser erscheint vergleichsweise atraumatisch und schränkt den kardialen Klappenapparat lediglich während der Anspannung ein. Durch Anspannen des Drahtes kann die Schlaufe im Ventrikel gestreckt werden und schafft für die kurze Phase der Stentgraftplatzierung und Freisetzung eine gerade und stabile Leitschiene. Der Stentgraft und der Führungsdraht werden zusammen als eine Einheit in Position gezogen (Push-and-Pull Technik). Hierdurch wurde im Vergleich zum alleinigen Vorschieben des Stentgraftsystemes auf dem Draht eine weichere Passage der Prothese ermöglicht.

Das somit über das Foramen ovale eingebrachte Stentgraftsystem lag dann mit der Spitze des Einführsystemes im Aortenbogen, mit dem restlichen Schleusenkörper jedoch durch Aorten- und Mitralklappe und verursachte dadurch eine akute kombinierte Aorten- und Mitralkla-

peninsufizienz. Die Auswertung des hierdurch entstandenen hämodynamischen Effektes zeigte bei transseptal liegender Schleuse eine signifikant erhöhte Volumenbelastung des kleinen Kreislaufes. Dieses spiegelte sich deutlich in den zum Zeitpunkt T2 gemessenen Pulmonalarteriendruckes (PAP) und dem pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) wider. Das Verhältnis von Pulmonalarteriendruck (PAP) zum mittleren arteriellen Druck (MAP) zeigte sich bei transseptal liegendem Stentgraftsystem ebenfalls signifikant erhöht und lässt auf eine temporär induzierte, regrediente Mitralklappeninsuffizienz bei transseptal liegendem Stentgraftsystem schließen. Ebenfalls kam es zu diesem Zeitpunkt zu einem signifikanten Blutdruckabfall. Keine dieser hämodynamischen Veränderungen hatte Einfluss auf unsere Narkoseführung oder Einstellung der Beatmungsparameter. Nach Entfernung des Instrumentariums zeigte sich in allen Tieren eine rasche Erholung (innerhalb der ersten 2 Minuten nach Rückzug des Instrumentariums) und hämodynamische Stabilisierung mit annähernden Baselinewerten. Lediglich der mittlere arterielle Blutdruck und der zentral venöse Druck waren zum Versuchsende (T4) signifikant erniedrigt. Dies ist am ehesten Folge des über den Versuchsverlauf kontinuierlichen Blutverlustes an den Schleusen und Stentgraftsystemen.

Die Auswertung der Organperfusion von Hirn, Herz und Lunge zeigte keine signifikante Perfusionseinschränkung sondern eine vermutlich bedarfsgesteuerte vermehrte Perfusion.

Normalerweise sollte bei linksatrialer Injektion nur ein minimaler Anteil der Mikrosphären im Lungenkreislauf zirkulieren. Der erhöhte Mikrosphärennachweis im Lungengewebe spricht für eine gesteigerte Perfusion nach Einbringen des Stentgraftsystemes. Dieser Effekt kann im Sinne eines Links-Rechts-Shunt gewertet werden, da nach Rückzug des Stentgraftsystemes ein 16F Loch im Foramen ovale verbleibt. In der klinischen Anwendung wäre hier ein Spontanverschluß über die Zeit denkbar, der Septumdefekt könnte aber auch in gleicher Sitzung mit einem Septum Verschlußsystem geschlossen werden. Diese Systeme finden in der Kardiologie bereits einen regen Einsatz und benötigen lediglich eine 6-12F Schleusengröße.

Die Länge des in diesem Versuch verwendeten Stentgraftes war bewußt länger gewählt, um eine Stentgraftimplantation in der menschlichen Aorta (durchschnittlichen Länge 50mm) zu imitieren. Die durchschnittliche Länge der ascendierenden Aorta der in diesem Versuch verwendeten Tiere betrug 22mm. Ein kürzerer Stentgraft würde jedoch aus technischen Gründen nur aus einem Z-Stent bestehen und aufgrund seiner Kürze veränderte Freisetzungseigenschaften zeigen und somit eine exakte Platzierung deutlich erschweren. Mit der Wahl eines längeren Stentgraftes wurde also die Überstentung des Truncus brachiocephalicus und der, beim Schwein hieraus gemeinsam abgehenden Carotiden in Kauf genommen, da diese Studie vornehmlich die technische Machbarkeit der Implantation eines Stentgraftes über einen transeptalen Zugang zeigen sollte.

Nach Überstentung des Truncus brachiocephalicus zeigte sich erwartungsgemäß eine Reduktion des Carotisflusses zum Zeitpunkt T4 bei gleichzeitig reduzierten mittlerem arteriellen Druck. Der Blutdruck stieg in den folgenden 20 Minuten der Stabilisierungsphase wieder an, blieb zum Versuchsende jedoch signifikant erniedrigt. Mit steigendem Blutdruck stieg auch der Carotisfluss, die Baselinewerte konnten jedoch bei okkludiertem Truncus brachiocephalicus und vermindertem arteriellen Blutdruck nicht mehr erreicht werden.

Eine valide Aussage über Perfusionsstörungen durch thrombembolische Ereignisse lies sich in diesem Versuchsaufbau nicht treffen.

Diese Studie zeigte, dass eine antegrade Stentgraftimplantation in die Aorta ascendens mittels eines transeptalen Durchzugsdrahtes im Schweinmodell technisch machbar ist. Die hierbei beobachteten hämodynamischen Veränderungen waren reversibel, ein Links-Rechts-Shunt durch das transeptale Zugangstrauma könnte mittels Septum Verschußsystem bei Bedarf in gleicher Sitzung verschlossen werden. Durch eine Weiterentwicklung der Stentgraft-einführungssysteme, z.B. durch eine vorgebogene Spitze des Einführsystemes, längerschaftige Einführsysteme oder schmalkalibrige (low-profile) Systeme könnte das Implantations-

trauma weiter minimiert werden. Ein Kombinationszugang aus transseptalem antegradem Zugang sowie transfemoralem retrogradem Zugang wäre zur Versorgung des Aortenbogens denkbar. Hierbei könnte der Hauptkörper über den retrograden Implantationsweg eingebracht, die Stents für die Fenestrierungen jedoch über den transseptalen Weg eingebracht werden. Auch wäre eine Weiterentwicklung des Stentgraftes mit eingebauter Aortenklappe und Fenestrierungen für die Koronarien eine interessante Option.

5. Zusammenfassung

Die bisherige Therapie aortaler Pathologien im Bereich der Aorta ascendens besteht in der offen chirurgischen Rekonstruktion. Diese geht jedoch mit einem relevanten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einher. Aus diesem Grunde werden einige Patienten mit einer erhöhten Komorbidität als inoperabel eingestuft und von einer operativen Therapie ausgeschlossen. Eine endovaskuläre Stentgraftimplantation könnte in diesen Fällen eine Therapieoption für ausgewählte Patienten darstellen, birgt aber auch enorme technische und anatomische Herausforderungen.

Die transeptale Punktions-technik stellt v.a. in der Kardiologie und Elektrophysiologie einen bereits etablierten Zugangsweg zum linken Herzen dar. Komplikationen für eine endovaskuläre Stentgraftversorgung über einen antegraden transeptalen Zugangsweg sind z.B. in einer begleitenden hämodynamischen Einschränkung während der Stentgraftpositionierung und Stentgraftfreisetzung zu sehen. In diesem Zusammenhang kann es auch zu einer Einschränkung der zerebralen Perfusion mit erhöhtem Risiko für einen ischämischen aber auch embolischen Schlaganfall kommen. Der antegrade transeptale Zugangsweg zeigt aber Potential bisherige Limitationen der konventionellen retrograden transfemorale Implantationstechnik zu überwinden und stellt einen möglichen alternativen Zugangsweg zur Aorta ascendens dar. Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass eine Aortenstentgraftimplantation mittels transeptaler Punktion und Durchzugsdraht technisch möglich war. Die hämodynamischen Auswirkungen stellten sich im Tierversuch leichtgradig und reversibel dar. Dennoch handelt es sich bei dieser Technik um eine Therapie, welche Patienten vorbehalten sein sollte, die eine offen chirurgische Operation nicht überleben würden.

6. Abkürzungsverzeichnis

AF-Atemfrequenz
AHV-Atemhubvolumen
DL- Röntgendurchleuchtung
FM-Fluoreszierende Mikrosphären
HAES-Hydroxyethylstärke
Hb-Hämoglobin
HF- Herzfrequenz
HI-Herzindex
HZV-Herzeitvolumen
K⁺ -Kalium
LAD-Linksatrialer Druck
LA-Katheter-linksatrialer Katheter
LAO-Left Anterior Oblique
MAD- Mittlerer arterieller Druck
MAD_{pic}-Mittlerer arterieller Druck PiCCo
Na⁺ -Natrium
NaCl-Natriumchlorid Lösung
PaCO₂-arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAD-Pulmonalarteriendruck
PaO₂-arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP-Positive Endexpiratory Pressure
P_{max} – maximaler Beatmungsdruck
P_{min} – minimaler Beatmungsdruck
PVR-Pulmonaler Vaskulärer Widerstand
SIRS- Systemic Inflammatory Response Syndrome
SPSS-Superior Performing Software Systems
SPU- Sample Processing Unit
SVR-Systemischer Vaskulärer Widerstand
TAA-Thorakales Aortenaneurysma
TEVAR- thoracic endovascular aortic repair
TSP-Transseptale Punktion
TTFM-Transit Time Flow Measurement
Tween- Polyoxyethylen-sorbitanmonooleat
ZVD-Zentralvenöser Druck

7. Literaturverzeichnis

1. Position of the American Heart Association on research animal use. *Circulation*. 1985; 71(4):849A-50A
2. Babaliaros VC, Green JT, Lerakis S, Lloyd M, Block PC. Emerging applications for transeptal left heart catheterisation old techniques for new procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51 (22):2116-22
3. Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, et al. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery* 1982;92:1103-09
4. Cachovan M. Aortendissektion. In: Alexander K et al (Hrsg) *Thiemes Innere Medizin TIM*. Thieme, Stuttgart, 1999;71-74
5. Cheng D, Martin J, Shennib H, Dunning J, Muneretto C, Schueler S, Segesser v L, Sergeant P, Turina M. Endovascular Aortic Repair Versus Surgical Repair for Descending Thoracic Aortic Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(10):986-1001
6. Conzelmann LO, Krüger T, Hoffmann I, Rylski B, Easo J, Oezkur M, Kallenbach K, Dapunt O, Karck M, Weigang E; Teilnehmenden GERAADA-Zentren. German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA): initial results. *Herz* 2011 Sep; 36(6):513-24
7. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A et al (2002) Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*.2002;106(24):3006-3008
8. Dieter RS, Nelson B, Wolff MR, Thornton F, Grist TM, Cohen DM. Transseptal stent treatment of anastomotic stricture after repair of partial anomalous pulmonary venous return. *J Endovasc Ther*. 2003;10(4):838-42
9. Dorros G, Dorros AM, Planton S, O'Hair D, Zayed M. Transseptal guidewire stabilization facilitates stent-graft deployment for persistent proximal ascending aortic dissection. *J Endovasc Ther*. 2000; 7(6):506-12
10. Elefteriades JA. Natural History of Thoracic Aortic Aneurysms: Indications for Surgery, and Surgical Versus Nonsurgical Risks. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1877–80
11. Erbel R. General Cardiology: Diseases of the thoracic aorta. *Heart* 2001;86:227-23
12. 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. *European Heart* 2001;22:1642-81
13. Glenn RW, Bernard S, Brinkley M. Validation of fluorescent-labeled microspheres for measurement of regional organ perfusion. *J Appl Physiol*. 1993;74(5):2585-97

14. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: Pathogenesis and implications for management. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(12):2605-2613
15. Greenberg RSL. Aortic arch aneurysms and dissection. In: Cronenwett JL, Johnston KW, editors. *Rutherford's vascular surgery*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2010;2075e90
16. Hanssen SJ, Derikx JP, Vermeulen W, I et al. Visceral injury and systemic inflammation in patients undergoing extracorporeal circulation during aortic surgery. *Ann Surg*. 2008;248:117-125
17. 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
18. Hinchliffe RJ, Ivancev K, Sonesson B, Malina M. Paving und cracking: an endovascular technique to facilitate the introduction of aortic stentgrafts through stenosed iliac arteries. *J Endovasc Ther*. 2007;14(5):630-633
19. Inoue K., Sato M., Iwase T. Clinical endovascular placement of branched graft for type B aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1111–1113
20. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, et al. Suggested Standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vasc Surg*. 1991;13:452-458
21. Joseph G, Krishnaswami S, Baruah DK, Kuruttukulam SV, Abraham OC. Transseptal approach to aortography and carotid artery stenting in pulsless disease. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1997;40(4):416-20; discussion 21
22. Karck M, Chavan A, Hagl C, Friedrich H, Michael Galanski M, Haverich A. The frozen elephant trunk technique: A new treatment for thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1550-1553
23. von Kodolitsch Y, Baumgart D, Eggebrecht H, et al. Das akute Aortensyndrom. *Deutsches Ärzteblatt* 2003;100(6):A326-A333
24. Kölbel T, Rostock T, Larena-Avellaneda A, Treede H, Franen O, Debus ES. An externalized transseptal guidewire technique to facilitate guidewire stabilization and stent-graft passage in the aortic arch. *J Endovasc Ther*. 2010;17:744-9
25. Lioupis C, Abraham CZ. Results and challenges for the endovascular repair of aortic arch aneurysms. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2011;23(3):202e13
26. Madhwal S, Rajagopal V, Bhatt DL, Bajzer CT, Whitlow P, Kapadia SR. *J Invasive Cardiol*. 2008;20(5):200-4
27. Nienaber CA, Eagle KA. Aortic Dissection: New Frontiers in Diagnosis and Management. *Circulation*. 2003;108: 628-635

28. Olsson C, Thelin S, Ståhle E, Ekbom A, Granath Fredrik. Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. Increasing Prevalence and Improved Outcomes Reported in a Nationwide Population-Based Study of More Than 14 000 Cases From 1987 to 2002. *Circulation*. 2006;114:2611-2618
29. Powell JT, Greenhalgh RM. Small abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2003; 348:1895
30. Raab S. Bestimmung der regionalen Organ-durchblutung mit Hilfe fluoreszierender Mikrosphären, Entwicklung und Validierung einer neuen Probenverarbeitung. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät 2003
31. Roberts WC, Honing HS. The spectrum of cardiovascular disease in the marfan syndrome: A clinico-morphologic study of 18 necropsy patients. *Am Heart J* 1982;104:115-135
32. Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen (Röntgenverordnung-RöV) vom 8. Januar 1987 (BGBl. I S. 114) in der Fassung der Bekanntmachung vom 30. April 2003 (BGBl. I S. 604)
33. 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(5):653-5
34. Safi HJ, Miller CC, Estrera AL, Huynh TT, Porat EE, Allen BS, Sheinbaum R: Staged repair of extensive aortic aneurysms. Long-term experience with the elephant trunk technique. *Ann Surg* 2004;240:677-84
35. Schoder M, Lammer J, Czerny M. Endovascular aortic arch repair: hopes and certainties. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:255-261
36. Shimono, T., Kato N., Tokui T. Endovascular stent-graft repair of acute type A aortic dissection with an intimal tear in descending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:171–173
37. Sobocinski J. Endovascular Approaches to Acute Aortic Type A Dissection: A CT Based Feasibility Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;42,442-447
38. Todesursachen Einzelnachweis, Statistisches Bundesamt Deutschland 2010
39. Empfehlung der Strahlenschutzkommission: Interventionelle Radiologie, Gustav Fischer, Stuttgart Jena Lübeck Ulm, 9 (1997)
40. Svensson LG, Kouchoukos NT, Miller DC et al. Expert consensus document on the treatment of descending thoracic aortic disease using endovascular stent-grafts. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:S1-41
41. Weigang E, Nienaber CA, Rehders TC, Ince H, Vahl CF, Beyersdorf F. Management of Patients With Aortic Dissection. *Dtsch Arztebl* 2008;105(38): 639–45

8. Danksagung

Meinen Eltern und Geschwistern ist diese Dissertation gewidmet. Ohne die grenzenlose Unterstützung meiner Familie wäre mein Lebensweg in der bisherigen Form nur schwer möglich gewesen.

Herrn Prof. Dr. med. E.S. Debus habe ich einen Großteil meines bisherigen chirurgischen Werdeganges zu verdanken. Insbesondere danke ich für meine stete berufliche Förderung sowie die Schaffung von Freiräumen zur wissenschaftlichen Arbeit im klinischen Alltag.

Herrn PD Dr. med. T. Kölbl als meinem Doktorvater danke ich sehr für die Überlassung des wissenschaftlichen Themas, die Förderung meiner Ausbildung in endovaskulären Techniken und die freundliche, geduldige und konstruktive Betreuung während des gesamten Projektes.

Frau Dr. med. S. Wipper danke ich für die freundliche Mitbetreuung der Doktorarbeit.

Herrn Detlef Russ danke ich für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und Messgeräte im Institut für Lasertechnik in der Medizin und Messtechnik der Universität Ulm, sowie die Unterstützung bei der Auswertung der Mikrosphären.

Ich danke auch allen weiteren Personen die an dem Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Christina Lohrenz
Geboren am 21.08.1976 in Winsen/Luhe

Schulbildung

1983-1996 Grundschule und Gymnasium, Winsen Luhe
Abschluss: Abitur am 20.05.1996

Hochschulstudium

1996- 1999 Auslandsstudium am San Diego,USA
Abschluß: Associates in Science with Honors
1999- 2006 Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
14.09.2001 Physikum
23.09.2003 Erstes Staatsexamen
08.04.2005 Zweites Staatsexamen
26.04.2006 Drittes Staatsexamen und Approbation zur Ärztin der
Humanmedizin

Ärztliche Tätigkeit

01.11.2006 - 12.12.2006 Assistenzärztin Allgemein Chirurgie, Krankenhaus Salzhausen
12.12.2006 - 31.09.2009 Assistenzärztin Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Gefäß- und
Unfallchirurgie / Orthopädie, Asklepios Klinik Harburg
01.10.2009 - heute Assistenzärztin Gefäßchirurgie, Klinik und Poliklinik für
Gefäßmedizin, Universitäres Herzzentrum Hamburg

Wissenschaftliche Tätigkeit

01.10.2001- 31.12.2004 Studentisch-wissenschaftlicher Mitarbeiter, Zentrum für
Molekulare Neurobiologie Hamburg, Institut Prof. Schachner
Projekt: Erzeugung einer konditionalen Chondroitin-4-
Sulfotransferase Knock Out Maus
Stipendium des Graduiertenkollegs für "Neurale
Signaltransduktion und deren pathologische Störungen"
01.10.2009-heute Wissenschaftliche Mitarbeiterin des Universitären Herzzentrums
Hamburg

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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 anderwertig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

C. Lohrenz