

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I - Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. med. G. Steinbeck

**Retrograde Myokardperfusion über einen neuartigen Stent-basierten  
ventrikulo-koronarvenösen Bypass (venöser VPASS™):  
Vergleich zur Selektiven Synchronisierten Retroinfusion (SSR)  
im tierexperimentellen Modell akuter Myokardischämie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sabrina R. Beller

aus Karlsruhe

2009

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter:

Prof. Dr. Peter Boekstegers

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Peter Conzen

Priv. Doz. Dr. Bruno Meiser

Dekan:

Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung:

19. November 2009

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Koronare Herzerkrankung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Spezielle Anatomie und Physiologie der koronaren Strombahn .....</b>	<b>3</b>
1.2.1 Anatomische Gesichtspunkte .....	3
1.2.2 Native Flussverhältnisse.....	5
<b>1.3 Arterialisierung und arterielle Retroinfusion von Koronarvenen.....</b>	<b>5</b>
1.3.1 Kardiochirurgische Ansätze.....	6
1.3.2 Perkutanes Verfahren zur Arterialisierung einer Herzvene (PICVA).....	7
1.3.3 Kurzzeitige retrograde Perfusion unter Zuhilfenahme von Kathetern .....	8
1.3.4 Selektive Synchronisierte Retroinfusion (SSR) .....	9
<b>1.4 „Ventricular Sourcing“ .....</b>	<b>10</b>
1.4.1 Chirurgische Techniken .....	10
1.4.2 Stent-basierte Methode zur Schaffung ventrikulo-koronarer Bypässe .....	12
<b>1.5 Konzept der perkutanen Etablierung eines Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypasses (venöser VPASS™) .....</b>	<b>13</b>
<b>1.6 Fragestellungen.....</b>	<b>15</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1 Kurzbeschreibung des Versuchsablaufs .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2 Messmethoden .....</b>	<b>18</b>
2.2.1 Parameter der globalen Herzfunktion.....	18
2.2.2 Regionale Myokardfunktion: Ultraschall-Laufzeit-Methode (Sonomikrometrie) .....	18
2.2.3 Koronarvenöse Druckverhältnisse: Intrakoronare Druckdraht-Messung .....	21
<b>2.3 Referenzmethode: Selektive Synchronisierte Retroinfusion (SSR).....</b>	<b>23</b>
<b>2.4 Versuchsbeschreibung und Protokoll.....</b>	<b>25</b>
2.4.1 Vorbereitung der VPASS™-Implantation .....	26
2.4.1.1 Narkose, Überwachung und Antikoagulation .....	26
2.4.1.2 Arterielle und venöse Gefäßzugänge .....	27
2.4.1.3 Bestimmung des systolischen koronarvenösen Verschlussdruckes (SCVOP).....	27
2.4.2 Perkutane Implantation des Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypasses.....	28

2.4.3	Messprotokoll: Vorbereitungen, Überblick und Ausgangsmessungen .....	31
2.4.3.1	Thorakotomie und Platzierung der Sonomikrometrie-Kristalle .....	31
2.4.3.2	Messprotokoll und standardisierte Datenerhebung .....	32
2.4.3.3	Ballonokklusion des venösen VPASS™ .....	33
2.4.3.4	Native Funktionsdaten (Baseline).....	33
2.4.4	Randomisierte Abfolge von Kontrollokklusion, SSR-Behandlung und retrograder Perfusion mittels venösem VPASS™ .....	33
2.4.4.1	Ballonokklusion des Ramus interventricularis anterior (RIVA) .....	34
2.4.4.2	SSR-Behandlung mit arteriellem Blut .....	34
2.4.4.3	Retrograde Perfusion mittels ventrikulo-koronarvenösem Bypass (venöser VPASS™) .....	35
2.4.5	Versuchsende: Untersuchung des Herzens und VPASS™-Lagekontrolle .....	36
<b>2.5</b>	<b>Statistische Datenanalyse .....</b>	<b>37</b>
<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>38</b>
<b>3.1</b>	<b>Perkutane Implantation des Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypasses (venöser VPASS™).....</b>	<b>38</b>
3.1.1	Ventrikelpunktion, VPASS™-Implantation und Kontroll-Angiographie.....	38
3.1.2	Beobachtungen am schlagenden Herz .....	38
3.1.3	VPASS™-Lagekontrolle und makroskopische Myokarduntersuchung .....	40
<b>3.2</b>	<b>Ausgangsmessungen (Baseline) .....</b>	<b>42</b>
3.2.1	Interindividuelle und intersituative Vergleichbarkeit .....	42
3.2.2	Individueller koronarvenöser Verschlussdruck .....	43
<b>3.3</b>	<b>Akute koronararterielle Ischämie (Kontrollokklusion) .....</b>	<b>45</b>
<b>3.4</b>	<b>SSR-Behandlung mit arteriellem Blut.....</b>	<b>46</b>
<b>3.5</b>	<b>Retrograde Perfusion über den venösen VPASS™.....</b>	<b>47</b>
3.5.1	Einfluss auf globale Herzfunktion, regionale Myokardkontraktilität sowie koronarvenöses Druckprofil.....	47
3.5.2	Koronarvenöser Spitzendruck während retrograder Perfusion über den VPASS™ .....	49
3.5.3	Ergebnisse der 2-stündigen retrograden Perfusion über den venösen VPASS™ .....	50
<b>3.6</b>	<b>Retrograde Perfusion von akut ischämischem Myokard: Vergleich von venösem VPASS™ und SSR-Behandlung.....</b>	<b>53</b>
3.6.1	Regionale kontraktile Myokardfunktion.....	53
3.6.2	Koronarvenöse Druckverhältnisse.....	54
3.6.3	Zusammenhang zwischen SCVOP und Effektivität der retrograden Perfusion .....	55

<b>4. DISKUSSION.....</b>	<b>57</b>
<b>4.1 Diskussion der Methoden .....</b>	<b>57</b>
4.1.1 Tierexperimentelles Modell akuter myokardialer Ischämie .....	57
4.1.2 Design des Versuchsprotokolls .....	57
4.1.3 Sonomikrometrische Beurteilung der regionalen Myokardfunktion .....	58
4.1.4 Intrakoronare Druckdrahtmessung .....	59
<b>4.2 Diskussion der Ergebnisse.....</b>	<b>60</b>
4.2.1 Bisherige Ansätze zur chronischen Arterialisierung von Herzvenen.....	60
4.2.1.1 Limitationen chirurgischer Verfahrensansätze .....	61
4.2.1.2 Bedeutung bisheriger perkutaner Methoden .....	62
4.2.2 Effektivität des venösen VPASS™ im Vergleich zur SSR-Behandlung bei akuter Myokardischämie.....	63
4.2.2.1 Einfluss auf globale und regionale Myokardfunktion .....	63
4.2.2.2 Auswirkungen auf das koronarenvenösen Druck- und Flussprofil .....	65
4.2.2.3 Aspekte der koronarvenösen anatomisch-physiologischen Heterogenität: Selbst-regulativer Mechanismus des individuellen Koronarvenensystems.....	66
4.2.3 Mögliche Bedeutung der Ergebnisse für die klinische Anwendung eines Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypasses (venöser VPASS™).....	69
<b>4.3 Limitationen .....</b>	<b>70</b>
4.3.1 Tierexperimentelles Modell.....	70
4.3.2 Mögliche Limitationen einer perkutanen Implantation des venösen VPASS™ beim Patienten..	71
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>73</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>75</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) als Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzgefäßen stellt in den westlichen Industriestaaten die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität dar <sup>68;131</sup>. Auf dem Boden degenerativer Veränderungen kommt es mit zunehmender Stenosierung der Koronarien zur arteriellen Minderversorgung des abhängigen Myokardareals, welchem es in der Folge an Sauerstoff, energiereichen Phosphaten und anderen Substraten des oxidativen Stoffwechsels mangelt. Ferner kommt es im hypoxischen Herzmuskel zu einem Anstieg toxischer Stoffwechselprodukte, im Rahmen dessen freie Radikale und Protonen zu einer Erniedrigung des pH-Wertes im Gewebe führen. Dies resultiert in Verbindung mit der energetischen Verarmung in einem progredienten Verlust der kontraktiven Myokardfunktion <sup>36;37;82</sup>. Die typischen klinischen Korrelate dieser Dysfunktion bestehen in zunächst belastungsabhängiger Angina pectoris und Dyspnoe, welche im weiteren Verlauf auch in Ruhe auftreten <sup>18</sup>. Rupturiert ein atheromatöser Plaque spontan, kommt es zum plötzlichen thrombotischen Verschluss des Herzkranzgefäßes <sup>32</sup>. Dieses sog. „akute Koronarsyndrom“ kann beim Ausbleiben einer suffizienten Notfalltherapie zur myokardialen Infarzierung mit den gefürchteten Komplikationen letaler Herzrhythmusstörungen oder des Exitus im kardiogenen Schock führen <sup>18</sup>. Im chronischen Stadium der Erkrankung kommt es auf dem Boden der ischämischen Kardiomyopathie zur progredienten Herzinsuffizienz mit dem Bild maximal eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit und rezidivierender kardialer Dekompensationen <sup>18</sup>.

Zur konservativen, symptomatischen Therapie stehen medikamentöse Schemata zur Verfügung, die im Wesentlichen die Verabreichung von Nitraten, Betablockern, ACE-Hemmern und Diuretika beinhalten und der Entlastung des Herzens sowie der Verminderung der pektanginösen Beschwerden dienen <sup>69;109</sup>. Zur maßgeblichen Verbesserung bzw. Wiederherstellung der Perfusion sind jedoch kardiologisch-interventionelle (perkutane transluminale Ballonangioplastie (PTCA) und Stent-Implantation) sowie herzchirurgische (Bypass-Operation) Techniken erforderlich <sup>109</sup>. Diese erweisen sich jedoch - trotz maßgeblicher Weiterentwicklung in den letzten Jahren (Verwendung Medikamenten-freisetzender Stents zur Verhinderung einer

Restenose, Vorantreibung minimalinvasiver Bypass-Operationsverfahren) - bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten (20-30%) aus verschiedenen Gründen als nicht durchführbar oder nicht ausreichend erfolgreich <sup>107</sup>. Hauptlimitationen insbesondere der wiederholten Bypasschirurgie bestehen, neben eingeschränkter Operabilität bei fortgeschrittener Erkrankung und mangelnder Verfügbarkeit von Grafts, insbesondere in problematischer proximaler Anastomosierung bei verkalkter Aortenwurzel sowie in langstreckigen Totalokklusionen <sup>71;121</sup>. Bei disseminierten peripheren Stenosen der kleineren Gefäße (small vessel disease), von denen vor allem Patienten mit Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus im Rahmen der Mikroangiopathie betroffen sind <sup>71;98</sup>, besteht auch von kardiologisch-interventioneller Seite nicht die Möglichkeit, umschriebene Läsionen gezielt zu behandeln.

Um diesem aufgrund der Bevölkerungsalterung wachsenden Kollektiv sog. No-option-Patienten (mehr als 5% aller angiographierten KHK-Patienten <sup>79</sup>) dennoch Therapiemöglichkeiten anzubieten zu können, wurden in jüngerer Zeit verschiedene alternative chirurgische und interventionelle Verfahren wieder aufgegriffen bzw. neu entwickelt <sup>70;71</sup>. Neben der stetigen Zielsetzung einer Minimierung der Invasivität und neben der Verwendung körperfremder Bypassmaterialien beinhalten viele dieser Verfahrensansätze zwei zentrale Konzepte: „Koronarvenöse Arterialisierung“ bzw. „arterielle Retroperfusion“ zielt auf eine retrograde Versorgung des ischämischen Myokards von Seiten des koronarvenösen Schenkels ab, „Ventricular Sourcing“ beschreibt Maßnahmen zur Rekrutierung arteriellen Blutes aus der linken Herzkammer. Das in dieser Arbeit vorgestellte neuartige Revaskularisationsverfahren (der perkutane Stent-basierte ventrikulo-koronarvenöse Bypass = venöser VPASS™) verfolgt beide methodischen Ansätze.

Im Folgenden werden in diesem Zusammenhang wichtige Aspekte der Anatomie und Physiologie des koronaren Stromgebietes angesprochen, anschließend ein kurzer Überblick über den Stand der alternativen Therapieansätze gegeben und schließlich das Prinzip des venösen VPASS™ vorgestellt.

## 1.2 Spezielle Anatomie und Physiologie der koronaren Strombahn

### 1.2.1 Anatomische Gesichtspunkte

Die Anatomie der Herzkranzarterien ist im Detail erforscht und wird hier als bekannt vorausgesetzt <sup>124;126</sup>. Es sei lediglich erwähnt, dass die weit verbreitete, rein deskriptive Einteilung in verschiedene sog. „Versorgungstypen“ kaum die tatsächlichen Durchblutungsverhältnisse des Myokards widerspiegelt <sup>63;99;124;126</sup>. Für die von verschiedenen Autoren unterschiedlich angegebene Verteilung von Normal-, Rechts- und Linkstyp in der Bevölkerung <sup>1;63;124;126</sup> ist nach von Lüdinghausen die Anordnung der Koronarien an der Dorsalwand des Herzens maßgeblich <sup>124;126</sup>. Jedoch versorgt selbst beim ausgeprägten Rechtstyp die linke Kranzarterie nicht selten den Großteil des Kammermyokards <sup>124;126</sup>. Dies ist insofern interessant, als gerade der Ramus interventricularis anterior (RIVA, entspricht LAD = left anterior descending coronary artery) der Arteria coronaria sinistra, der in der vorliegenden Untersuchung das Zielgefäß der Ischämie darstellt, bei mehr als zwei Dritteln aller Menschen nahezu die Hälfte des ventrikulären Myokards versorgt <sup>59;63</sup> und darüber hinaus im Sinne des regionalen Charakters der koronaren Herzkrankheit in circa 70-75% der Fälle von arteriosklerotischen Veränderungen betroffen ist <sup>6;28;105</sup>.

Weniger detaillierte Beachtung findet gewöhnlich die koronarvenöse Anatomie, obgleich gerade diese zahlreiche interessante Besonderheiten birgt <sup>127</sup>. Den konstantesten Part des koronaren Drainagesystems bezüglich Lage und Aufbau hat hierbei der Sinus coronarius inne, der entwicklungsgeschichtlich Teil des rechten Vorhofes ist und aufgrund seiner muskulären Wandstruktur und dem Vorkommen reizleitender Zellen gelegentlich als fünfte, akzessorische Herzkammer bezeichnet wird <sup>5;127</sup>. Weiterhin verfügt beinahe jeder der größeren linksventrikulären epikardialen Koronararterienäste über eine benachbarte Begleitvene – mit besonders hoher Konstanz ist dies im Falle der LAD die anteriore interventrikuläre Herzvene (AIV = anterior interventricular vein) –, die übrigen Anteile des koronarvenösen Systems sind jedoch durch extreme Heterogenität geprägt. Man unterscheidet grundsätzlich drei Subsysteme, die gemeinsam zur venösen Drainage des Myokards beitragen <sup>127</sup>:

(A) System der großen Herzvenen (GCVS = greater cardiac venous system): Dieses umfasst die eben genannten, aus einem reichen apikalen Netzwerk entspringenden,

im Sinus coronarius mündenden, epikardialen Herzvenen sowie epikardiale anteriore und atriale Herzvenen, die größtenteils direkt in den rechten Vorhof drainieren.

(B) System der kleinen Herzvenen (SCVS = smaller cardiac venous system): Dieser Teil des koronarvenösen Drainagesystems durchsetzt schwammartig vorrangig das subendokardiale Myokard und vereint eine Vielzahl kleiner und kleinster Gefäßtypen in sich. Darunter finden sich netzartige verwobene, veno-sinusoidale, veno-luminale sowie arterio-sinusoidale und arterio-luminale Brückengefäße von hoher Variabilität hinsichtlich Form und Lage, die teils direkt in die Herzkammern münden und aus deren Nomenklatur bereits die enge Beziehung zum arteriellen System deutlich wird.

(C) Zusammengesetztes koronarvenöses System (compound system): Variables Netzwerk sinusoidaler Strukturen, welches Charakteristiken sowohl des GCVS als auch des SCVS aufweist und vorrangig auf Vorhofebene zu finden ist.

Das zu (B) gehörige veno-luminale System stellt interessanterweise den entwicklungsgeschichtlich ältesten Teil dar und lässt sich als ein Residuum der schwammartigen, Diffusions-nutzenden myokardialen Ernährungssysteme einfacher Vertebraten verstehen <sup>48</sup>. Da jede Methode der kurz- oder langfristigen „Retroperfusion“ des koronarvenösen Systems die individuelle Ausprägung gerade des heterogenen SCVS-Netzwerkes berücksichtigen muss, wird etwas detaillierter darauf eingegangen. Bereits um 1700 entdeckten Vieussens <sup>120</sup> und Thebesius <sup>115</sup> unabhängig voneinander anhand verschiedener Farbinjektionsversuche die Existenz koronararterieller und -venöser Direktverbindungen zu beiden Ventrikeln, die unterschiedlich nomenklaturiert wurden („Ducti Carnosi“, „Vieussen-Thebesianische Venen“ etc.) und im Folgenden Thebesiansche Kanäle genannt werden. Grant und Viko prägten im Jahre 1929 das heutige Verständnis dieser wichtigen Strukturen, indem sie diese als bidirektionale Shuntverbindungen zwischen Ventrikel und koronarem Kapillarbett bezeichneten, deren schlitzförmige Ausführungsgänge in sämtlichen Herzkammern zu finden sind <sup>43</sup>. Darüber hinaus besteht eine reiche, schwammähnliche Durchsetzung des Myokards mit sog. arterio- bzw. veno-sinusoidalen Geflechten, die von den größeren Koronargefäßen kommend entweder wieder ins Kapillarbett oder ebenfalls in die Ventrikel münden.

Eine in jüngerer Vergangenheit unternommene Quantifizierung des jeweiligen Drainageanteils der verschiedenen Subsysteme erbrachte bemerkenswerte Ergebnisse <sup>48;127</sup>: Interessanterweise finden insgesamt nur durchschnittlich 73% des koronararteriellen Zustroms ihren Abfluß über die oberflächlich gelegenen Gefäße

des GCVS. Daraus ergibt sich eine beachtliche Rest-Drainagemenge von circa 27% über das SCVS, wovon allein 5% durch arterio-luminale und arterio-sinusoidale Gefäße abfließen. Dieser wichtige Sachverhalt wird im weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit wieder aufgegriffen.

### 1.2.2 Native Flussverhältnisse

Die Befüllung der zunächst als Reservoir dienenden epikardialen Koronararterienäste beginnt bereits in der späten Systole, wobei das Druckgefälle zur Aortenwurzel die treibende Kraft darstellt. Vor allem im linken Ventrikel findet die eigentliche Durchblutung der intramyokardialen Endstrombahn hingegen in der Diastole statt, was bereits 1872 von Radatel <sup>97</sup> beschrieben und seither vielfach bestätigt wurde. Es kann aufgrund des systolisch wirksamen intramyokardialen Gegendruckes erst mit Beginn der diastolischen Erschlaffung zur Abgabe des arteriellen Blutes aus den epikardialen Koronarien in das zuvor entleerte intramurale Gefäßnetz kommen. Umgekehrt kommt es durch die Kontraktion des Herzmuskels in der Systole zu einem schwammartigen Auspressen des koronarvenösen Blutes in Richtung Koronarsinus beziehungsweise in Richtung der ventrikulären Drainagemündungen.

### 1.3 Arterialisierung und arterielle Retroinfusion von Koronarvenen

Bereits 1893 konstatierte F. H. Pratt, dass „die Ernährung des Säugetierherzens nicht allein von den Koronararterien abhängig“ ist, nachdem er an Katzenherzen einen mehrstündigen Funktionserhalt durch retrograde Perfusion des Koronarsinus nachweisen konnte <sup>94</sup>. Bemerkenswerterweise erzielte er diese durch eine Flussumkehr in den Thebesianischen Kanälen und beschrieb damit zugleich eine erste, rudimentäre Form des „Ventricular Sourcing“, welches in Kapitel 1.4 näher erläutert wird.

Da das koronarvenöse System auch bei ausgeprägter Arteriosklerose von morphologischen Veränderungen unberührt bleibt <sup>12;17;122;2;4;10</sup>, steht es auch bei fortgeschrittener Grunderkrankung als retrograder „Zugangsweg“ zum ischämischen

Myokard offen. Es war daher in der Vergangenheit vielfach Gegenstand kardiochirurgischer und kardiologisch-interventioneller Forschung, geeignete Verfahren zur Umlenkung bzw. Applikation arteriellen Blutes ins koronarvenöse System zu entwickeln, um beim Vorliegen myokardialer Ischämie eine Aufrechterhaltung der Funktion zu erzielen. Grundsätzlich unterscheidet man hierbei Methoden, die auf eine chronische „Arterialisierung“ des koronarvenösen Systems abzielen (in der Vergangenheit nahezu ausschließlich von Herzchirurgen verfolgt; mit Ausnahme der sog. PICVA, vgl. Kapitel 1.3.2) von solchen, die einer kurzzeitigen unterstützenden „Retroinfusion“ ischämischen Myokards (z.B. während ausgedehnter herzchirurgischer Operationen oder Hochrisiko-PTCA) dienen sollen. In beiden Fällen kann wiederum die „globale“ Arterialisierung bzw. Retroinfusion (die den Sinus coronarius und somit das gesamte Myokard zum Ziel hat) von der „selektiven“ Arterialisierung bzw. Retroinfusion einzelner (nur umschriebene Myokardareale drainierender) Koronarvenen abgegrenzt werden.

Die historische Entwicklung dieser Ansätze wird im Folgenden umrissen. Besonderes Augenmerk wird unter den Katheter-gestützten Verfahren auf die sog. Selektive Synchronisierte druckregulierte Retroinfusion von Koronarvenen (SSR) gerichtet. Da sie das effektivste Instrument zur retrograden Kurzzeitapplikation von arteriellem Blut in ischämisches Myokard darstellt <sup>12;13</sup>, diente sie in vorliegender Arbeit dem perkutanen Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypass (venöser VPASS™) als „Referenzmethode“ und wurde ihm in einem intraindividuellen Vergleich direkt gegenübergestellt.

### 1.3.1 Kardiochirurgische Ansätze

Bereits lange vor der um 1970 eingeführten, heute als herzchirurgische Standardtherapie etablierten Anlage aortokoronararterieller Bypässe wurde eine operative Arterialisierung des koronarvenösen Systems als vielversprechender Therapieansatz der koronaren Herzerkrankung verfolgt.

So wurde bereits im Jahre 1943 von J. T. Roberts et al. die Arteria brachiocephalica mittels eines gläsernen Shunt-Röhrchens mit dem unmittelbar distal ligierten Koronarsinus anastomosiert <sup>101</sup> und aus ersten Ergebnissen gefolgert, dass „ischämisches Myokard durch eine Anastomose der großen Arterie mit dem

Koronarsinus und den Koronarvenen revaskularisiert werden kann“. Beck und Kollegen verfeinerten diesen Ansatz um 1948 dahingehend, dass sie in einer zweizeitigen Operation zunächst den Koronarsinus ligierten, um später die heruntergeschlagene Arteria carotis communis mit dem inzwischen fibrosierten Sinus zu anastomosieren. Sie konnten im Hundemodell nachweisen, dass diese „Beck II“ genannte Operation ein langfristiges Überleben im Falle einer kompletten LAD-Ligatur gewährleisten konnte <sup>8</sup> und veröffentlichten sechs Jahre später die Ergebnisse der Durchführung einer modifizierten Variante an 186 Patienten <sup>7</sup>. Die Positionierung eines Veneninterponat zwischen Aorta und Sinus coronarius wurde hier gefolgt von einer partiellen Okklusion des Sinus nach einem 2-wöchigen Intervall. Hierdurch konnte zwar neben einer Verminderung der perioperativen Sterblichkeit eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik erzielt werden; eine längerfristige Senkung von Morbidität und Mortalität blieb jedoch aus. Vielmehr kam es postoperativ innerhalb weniger Monate häufig zu einer letalen kongestiven Kardiomyopathie, die sich postmortal-histologisch anhand perivenöser Ödeme und Hämorrhagien nachweisen ließ.

Diesem Problem der koronarvenösen und somit myokardialen Drucküberlastung versuchten seit Mitte der siebziger Jahre viele herzchirurgische Gruppen Rechnung zu tragen, indem sie die selektive Arterialisierung einzelner Koronarvenen verfolgten <sup>4;10;20;21;22;38;57;64;72;78;88</sup>. Trotz vielversprechender tierexperimenteller Ergebnisse <sup>10;20;38;55;57</sup> hinsichtlich Vermeidung Ischämie-bedingter Schäden sowie ausreichender retrograder Perfusion fand jedoch keines dieser Verfahren breite klinische Anwendung. Neben Bedenken hinsichtlich ausreichender Effektivität ist dies insbesondere schwerwiegenden Komplikationen wie hämorrhagischer Infarzierung zuzuschreiben <sup>64;72;88;123</sup>, die bei manchen der Patienten auftraten.

### 1.3.2 Perkutanes Verfahren zur Arterialisierung einer Herzvene (PICVA)

Oesterle et al. stellten im Jahre 2001 nach vorausgegangenen tierexperimentellen Untersuchungen den ersten perkutanen Verfahrensansatz zur chronischen Arterialisierung einer Herzvene beim Menschen vor. Diese sog. PICVA (percutaneous in situ coronary venous arterialisation) basiert auf der Katheter-gestützten Etablierung einer Direktverbindung zwischen Koronararterie und

Koronarvene <sup>84</sup>. Die proximal der arteriosklerotischen Veränderungen positionierte Shuntverbindung bewirkt eine selektive retrograde Perfusion des ischämischen Myokards über die zur jeweiligen Koronararterie parallel verlaufende Begleitvene, wobei deren Abfluß in Richtung Koronarsinus blockiert wird. Obwohl erste klinische Erfahrungen vielversprechend erschienen <sup>84</sup>, mussten im weiteren Verlauf schwere Rückschläge verzeichnet werden, die in der Komplexität des Implantationsverfahrens sowie in anatomischen Hindernissen (das Verfahren erfordert strenge Parallelität und enge Nachbarschaft der Zielgefäße) begründet liegen. Darüber hinaus bestehen Bedenken bezüglich der Sicherheit, da die chronische, durch die proximale Blockung der Vene bedingte, koronarvenöse Druckerhöhung zum Auftreten von Komplikation führen kann <sup>85</sup>.

### 1.3.3 Kurzzeitige retrograde Perfusion unter Zuhilfenahme von Kathetern

Die Idee der kurzzeitigen, retrograden Versorgung ischämischen Myokards mit arteriellem Blut (im Folgenden als Retroinfusion bezeichnet) wurde schon früh mittels Katheter-basierender Verfahren verfolgt: Erste Ansätze finden sich mit Einführung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) in den 50er Jahren, da eine vorübergehende Retroinfusion des Koronarsinus (oft in Verbindung mit diskreter Hypothermie) optimal zur myokardialen Protektion während zeitintensiver HLM-gestützter Operationen geeignet schien <sup>67;93;111</sup>.

Vorweg sei hier erwähnt, dass ein Teil der in den folgenden Jahrzehnten entwickelten Katheter-gestützten kardioprotektiven Methoden auf die Applikation arteriellen Blutes verzichtete und stattdessen eine verbesserte Ausschöpfung des venösen Restsubstratgehaltes durch eine längere Verweildauer des koronarvenösen Blutes anstrebte <sup>3;75;77</sup>. Diese Verfahren konnten zwar eine nur geringere myokardprotektive Wirkung unter Beweis stellen, erbrachten jedoch, da sie mit intermittierender Ballonokklusion arbeiteten, wichtige Erkenntnisse bezüglich der koronarvenösen Druckverhältnisse. So gewann man beispielsweise die bedeutende Einsicht, dass der durch Verschluss des koronarvenösen Schenkels erreichte Druckanstieg eine Sättigungscharakteristik aufweist: Nach einer gewissen Zeitspanne erreicht der Koronarvenendruck ein individuelles Druckplateau, den sog.

systolischen Koronarvenen-Verschlussdruck (SCVOP = systolic coronary venous occlusion pressure).

Mit der durch Grüntzig eingeführten PTCA<sup>44</sup> erfuhren die Retroinfusionsverfahren jedoch nicht nur eine drastische Erweiterung des Indikationsfeldes; vielmehr kam ein steigender Anspruch an ihre protektive Wirkung auf, da nun eine positive Beeinflussung des myokardialen Funktionsstoffwechsels im Rahmen von Sekunden bis Minuten anhaltender Ischämie (während gezielter Ballondilatation einer Koronarstenose) erreicht werden sollte. Diesbezüglich wurde rasch deutlich, dass auf eine Verwendung von arterialisiertem Blut als Retroinfusat nicht verzichtet werden konnte<sup>133</sup>. Die Gruppe um Meerbaum stellte 1976 ein nichtoperatives Verfahren zur Retroinfusion von Koronarvenen vor, das die in der Vergangenheit problematische druckbedingte Schädigung des Myokards umgehen sollte<sup>74</sup>. Das auf einem extrakorporalen Kreislauf basierende System erlaubte eine EKG-synchronisierte, auf die Diastole beschränkte Perfusion der Koronarvenen mit arteriellem Blut kombiniert mit ungehindertem systolischem Abfluß. In initialen Experimenten am Hund ließen sich hinsichtlich verschiedener Ischämieparameter positive Effekte nachweisen, die mit nur minimalen histologischen Myokardschäden bei einer kleinen Anzahl von Versuchstieren einhergingen. Farcot et al. entwickelten dieses Verfahren weiter und stellten 1978 die sog. Synchronisierte Retroinfusion von Koronarvenen (SRP) vor, die mittels eines an der Katheterspitze positionierten, EKG-synchronisiert in- und deflatierbaren Ballons eine noch bessere kardioprotektive Wirkung erzielen konnte. Diese wurde in vielen tierexperimentellen<sup>27;47;50;110;128</sup> und klinischen Studien<sup>24;42;62;81;83</sup> nachgewiesen.

#### 1.3.4 Selektive Synchronisierte Retroinfusion (SSR)

Die von Boekstegers et al. 1990 entwickelte „Selektive Synchronisierte Absaugung und druckregulierte Retroinfusion von Koronarvenen“ (SSR-Herzkatheterverfahren) stellt die Optimierung der bisher angesprochenen Katheter-gestützten Verfahren zur arteriellen Retroinfusion von Koronarvenen dar. Das System wurde mit dem Ziel der perkutanen Myokardprotektion während Hochrisiko-PTCA entwickelt<sup>12</sup> und kann im Falle eines akuten Koronararterienverschlusses das ischämische Areal retrograd mit arteriellem Blut versorgen<sup>11;12;13</sup>. Es besteht aus einem 4-lumigen Katheter sowie

einem kleinen Extrakorporalkreislauf. Letzterer beinhaltet eine Rollerpumpe, ein Hochdruckreservoir sowie eine Absaugvorrichtung und wird von einer zentralen Steuereinheit EKG-synchron koordiniert (Nähere Beschreibung des Aufbaus und der Funktion der SSR vgl. Kapitel 2.3).

Den vorhergehenden Verfahren ist die SSR-Methode in folgenden essentiellen Punkten überlegen: 1. Druckregulierung der Retroinfusatabgabe, 2. Minimierung von Totraumvolumen sowie Optimierung der „nutritiven Perfusion“ und 3. Limitierung der Retroinfusionseffekte auf ein Zielgefäß. Erstere wird durch ständige Registrierung des koronarvenösen Druckes via SSR-Katheter und temporäre Abregelung der Infusion bei Erreichen eines zuvor festgelegten Spitzendruckes erzielt. Sie verhindert somit eine Drucküberlastung des koronarvenösen Systems, welche eine der Hauptlimitationen bisheriger Retroinfusionsverfahren darstellte. Die übrigen positiven Effekte werden durch die erwähnte Absaugvorrichtung erreicht, welche Retroinfusat während der Systole intermittierend absaugt. Hiermit wird der bei der SRP benötigte Blutabstrom zwischen Katheter und Gefäßwand umgangen und dadurch eine noch selektivere, weiter distale Positionierung des SSR-Katheters in der jeweiligen Koronarvene ermöglicht. Das zuvor problematische Totraumvolumen entfällt und die Effekte der Retroinfusion bleiben strikt auf den Bereich des arteriosklerotisch veränderten Zielgefäßes beschränkt. Die Applikation des arteriellen Blutes in ein zuvor entleertes, kollabiertes Venensystem gewährleistet hierbei einen optimalen nutritiven Effekt.

Technische Durchführbarkeit, Sicherheit und Effektivität dieses Verfahrens wurden im Rahmen einer klinischen Studie bereits an vierhundert Patienten unter Beweis gestellt <sup>12;40;92</sup>. Aus diesen Gründen werden in vorliegender Arbeit die Ergebnisse des venösen VPASS™ denen der SSR - als effektivstes Verfahren zur retrograden Kurzzeitapplikation arteriellen Blutes - gegenübergestellt.

## **1.4 „Ventricular Sourcing“**

### **1.4.1 Chirurgische Techniken**

Die Idee des „Ventricular Sourcing“ - linksventrikuläres Blut zur Versorgung von ischämischem Myokard heranzuziehen - ist nicht allein wegen der kurzen zu

überbrückenden Wegstrecke verfolgenswert. Erstmals indirekt genutzt wurde sie im Jahre 1898 von F. H. Pratt, als er sich mit Flussumkehr in den „Thebesianischen Kanälen“ beschäftigte <sup>94</sup>. Diese Art der retrograden ventrikulo-koronaren Myokardperfusion stellt eine gewissermaßen physiologisch-anatomisch vorbereitete Variante des „Ventricular Sourcing“ dar.

Im engeren Sinne versteht man unter „Ventricular Sourcing“ die Schaffung nicht-präexistenter Verbindungen zwischen linker Herzkammer und ischämischen Herzmuskelarealen, wobei erwähnenswert ist, dass in den Anfängen dieser Methode die Lenkung des ventrikulären Blutes nicht zielgerichtet auf Teile des Koronarsystems, sondern vielmehr ungerichtet ins myokardiale Gewebe stattfand. So schufen Goldman et al. im Jahre 1956 unter Verwendung eines Arteria-carotis-Homografts eine Direktverbindung vom linken Ventrikel ins Myokard <sup>41</sup>, welche sich jedoch im Hinblick auf die Offenheitsrate auch nach Ersatz der Arterie durch ein Polyethylen-Röhrchen als problematisch erwies. Um der kontraproduktiven extraluminalen Kompression entgegenzuwirken, verwandten Massimo und Buffi im Jahre darauf ein stabileres T-förmiges Hartplastikrohr, welches zwar eine 80%ige Offenheitsrate erbrachte, dessen ventrikuläres Ende jedoch vielfach von Endothel überwuchert wurde <sup>73</sup>. Eine zielgerichtete ventrikulo-koronare Verbindung, nämlich von der linken Herzkammer zur Arteria coronaria sinistra, wurde von Munro und Allen erstmals im Jahre 1968 geschaffen. Sie wiesen bereits damals die hieraus resultierende Umkehr des koronaren Flussmusters (vorwiegend systolische anstelle diastolischer Koronarperfusion) nach. Wegen einer in ihren Versuchen beobachteten mangelnden Aufrechterhaltung der myokardialen Funktion hielten sie die Methode jedoch für wenig erfolgversprechend <sup>80</sup>.

Vor dem Hintergrund eines wachsenden Patientenkollektives, für das konventionelle Revaskularisationsmethoden nicht in Frage kommen (sog. No-option-Patienten), wurde von Tweden et al. die Idee des „Ventricular Sourcing“ in jüngerer Vergangenheit wieder aufgegriffen. Sie erzielten eine ventrikulo-koronararterielle Verbindung, indem sie ein transmyokardiales Shuntröhrchen mit Hilfe eines Conduits und konventioneller Anastomosetechniken mit der LAD konnektierten. Im chronischen Tiermodell am Schwein konnten hierbei eine Offenheit von 91% nach 2 Wochen sowie ein Erhalt von 76% des nativen koronaren Flusses erzielt werden <sup>30;31;116</sup>. Suehiro et al. beobachteten im Akutversuch beim Hund mit einem vergleichbaren ventrikulo-koronararteriellen Shuntmodell (Conduitverbindung

zwischen linkem Ventrikel und LAD) einen zunächst circa 45%igen Erhalt des koronaren Flusses, der sich nach Einbringen eines Starling-Resistors, der den diastolischen Rückfluß verhindert, auf ebenfalls 71% erhöhen ließ <sup>113</sup>.

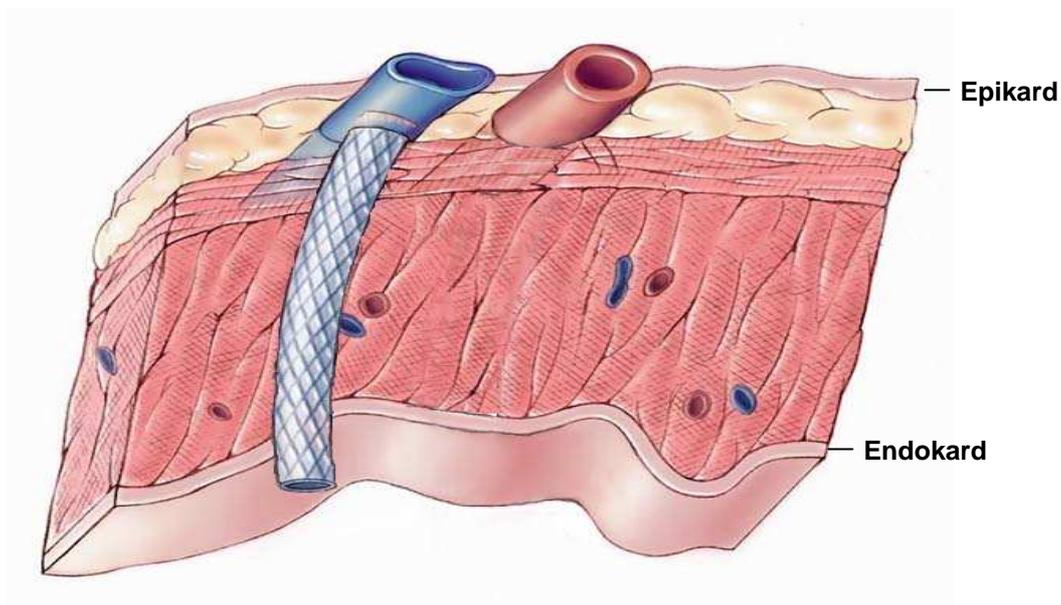
#### 1.4.2 Stent-basierte Methode zur Schaffung ventrikulo-koronarer Bypässe

Boekstegers et al. stellten im Jahre 2002 ein Stent-basiertes kombiniert chirurgisch-interventionelles Verfahren zur Schaffung einer Direktverbindung zwischen linkem Ventrikel und Koronararterie (sog. VSTENT™) vor <sup>14</sup>. Der linke Ventrikel wird hierbei durch Direktpunktion durch den Boden einer chirurgisch inzidierten Koronararterie erreicht und mit einem Draht versehen. Anschließend wird über diesen ein vormontiertes Ballon-Stent-Device in den intramyokardialen Punktionskanal vorgebracht und der Kunststoff-beschichtete Spezialstent mittels eines In-/Deflators in gewünschter Position platziert. In einem akuten Ischämiemodell am Schwein konnte mittels verschiedener Methoden der Flußmessung gezeigt werden, dass ein solcher VSTENT™ in der Lage ist, während proximaler Totalokklusion der LAD einen gegenüber Baseline circa 70%igen Blutfluß im distalen Gefäß aufrechtzuerhalten. Die regionale Myokardfunktion wurde auf einem ähnlich hohen Niveau erhalten (circa 71% der Baseline), was eine direkte Korrelation von Perfusion und Kontraktion nahelegt. Interessanterweise konnte nachgewiesen werden, dass diese Ergebnisse bei Vorhandensein eines Klappen-ähnlichen Mechanismus weiter verbessert werden, indem der diastolische Rück- und Abstrom aus der Koronararterie limitiert wird <sup>14</sup>. Die Etablierung eines solchen VSTENT™ beim Menschen im Verlauf konventioneller Bypass-Operationen ist Gegenstand einer europäischen Multicenter-Studie <sup>16;119</sup>.

Im weiteren Verlauf wurde von Boekstegers et al. ein rein perkutanes Implantationsverfahren für einen solchen ventrikulo-koronararteriellen Shunt entwickelt und in einem Modell chronischer Myokardischämie am Schwein evaluiert <sup>95</sup>.

## 1.5 Konzept der perkutanen Etablierung eines Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypasses (venöser VPASS™)

Als Weiterführung der in Kapitel 1.4.2 beschriebenen Stent-basierten Revaskularisationsmethode kann der in dieser Arbeit vorgestellte venöse VPASS™ verstanden werden <sup>96</sup>. Abb. 1 zeigt schematisch die angestrebte transmyokardiale Stent-Direktverbindung zwischen linker Herzkammer und anteriorer Koronarvene (AIV), die im Falle einer Ischämie des zugehörigen Myokards (LAD-Areal) eine retrograde Versorgung mit arteriellem Blut gewährleisten soll.



**Abb. 1: Schematische Darstellung des venösen VPASS™:**

Die angestrebte Stent-basierte ventrikulo-koronarvenöse Direktverbindung fördert in der Systole aus dem linken Ventrikel arterielles Blut, das im Falle koronararterieller Ischämie eine retrograde Versorgung des Herzmuskels gewährleisten soll.

Folgende Überlegungen lassen die Verfolgung dieses Verfahrensansatzes vielversprechend erscheinen: Die Möglichkeit einer rein perkutanen Etablierung der Shunt-Verbindung erfüllt optimal die Zielsetzung der minimalen Invasivität, wobei die Verwendung eines Stentgrafts als Shunt-Device völlige Unabhängigkeit von der Verfügbarkeit autologer Grafts bietet. Darüber hinaus vereint der Stent-basierte ventrikulo-koronarvenöse Bypass (venöser VPASS™) die vielversprechenden Möglichkeiten der oben erläuterten chronischen „Arterialisierung von Koronarvenen“

mit denen des „Ventricular Sourcing“. Eine Verbindung der zu erwartenden effektiven systolischen Arterialisierung der Herzvene mit einer konsekutiven diastolischen Drainage durch den klappenlosen VPASS™ könnte hierbei eine Drucküberlastung des Myokards verhindern. Der maßgebliche Vorteil gegenüber der Schaffung eines ventrikulo-koronararteriellen Shunts besteht darin, dass der perkutane Zugang zu einer Koronarvene auch dann ungehindert möglich ist, wenn die korrespondierende Koronararterie von stenosierenden Veränderungen betroffen ist.

Vor diesem Hintergrund sollte in der vorliegenden Untersuchung die technische Durchführbarkeit der perkutanen Implantation eines Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypasses (venöser VPASS™) in die anterioren Herzvene (AIV) am Schwein erprobt werden. Die Effektivität einer solchen ventrikulo-venösen Direktverbindung hinsichtlich Erhalt der regionalen Myokardfunktion während akuter Ischämie sollte mittels Sonomikrometrie untersucht und jener der wohletablierten SSR-Behandlung in einem intraindividuellen Vergleich gegenübergestellt werden. Weiterhin sollte der Einfluss des venösen VPASS™ auf die koronarvenösen Druckverhältnisse mittels Druckdrahtmessungen untersucht werden, um einen etwaigen Zusammenhang zwischen der Höhe des erzielten Koronarvenendruckes und der Effektivität der durch den VPASS™ gewährten Versorgung zu ergründen. Darüber hinaus galt es, eine eventuelle schädliche Druckwirkung auf das Myokard abzuschätzen, die die Hauptlimitation aller bisherigen Ansätze zur Arterialisierung von Koronarvenen darstellte.

## 1.6 Fragestellungen

Folgende Fragestellungen sollen in der vorliegenden Arbeit untersucht werden:

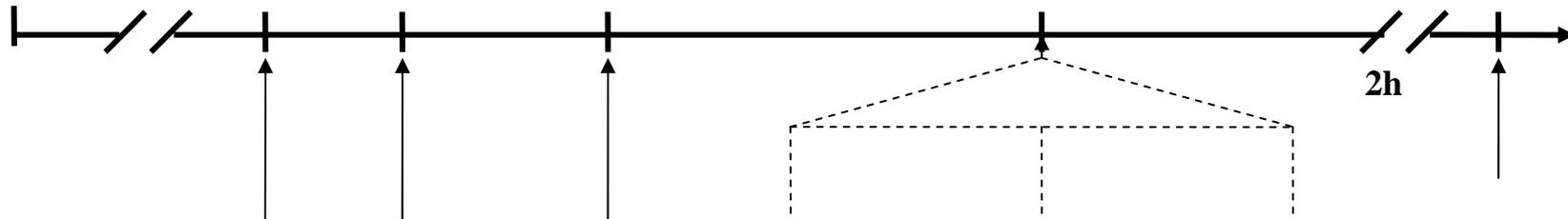
1. Ist die perkutane Etablierung eines Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypasses (venöser VPASS™) zwischen linkem Ventrikel und anteriorer interventrikulärer Herzvene (AIV) zur selektiven Arterialisierung einer Koronarvene technisch durchführbar?
2. Welches koronarvenöse Flussmuster resultiert aus einer solchen Direktverbindung und kann eine mittels venösem VPASS™ erreichte retrograde Perfusion im Falle akuter Myokardischämie die globale und regionale Herzfunktion signifikant verbessern?
3. Wie ausgeprägt ist ein etwaiger Funktionserhalt im direkten Vergleich mit dem effektivsten Katheter-gestützten Instrument zur retrograden Kurzzeitapplikation arteriellen Blutes ins koronarvenöse System - der Selektiven Synchronisierten Retroinfusion (SSR-Herzkatheterverfahren)?
4. Welchen Einfluss hat ein venöser VPASS™ auf die koronarvenösen Druckverhältnisse im Vergleich zur SSR-Behandlung und sind hämorrhagische Schäden des Myokards, die eine bisherige Hauptlimitation der chronischen Arterialisierung von Koronarvenen darstellten, zu befürchten?
5. Gibt es unter retrograder Perfusion mittels eines Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypasses – ähnlich wie von der SSR-Behandlung bekannt - einen Zusammenhang zwischen individueller Anlage des koronarvenösen Systems und Effektivität der retrograden Behandlung?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Kurzbeschreibung des Versuchsablaufs**

Nach Narkotisierung und Instrumentalisierung der Versuchstiere (n=7) erfolgte zunächst die Katheterisierung der anterioren Herzvene (AIV) sowie deren kurzzeitige Ballonokklusion zur Ermittlung des individuellen systolischen Koronarvenen-Verschlussdruckes (SCVOP = systolic coronary venous occlusion pressure). Daran schloss sich die perkutane Ultraschall-gesteuerte Implantation des Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypasses (venöser VPASS™) ins Myokard zwischen AIV und linkem Ventrikel am noch geschlossenen Thorax an.

Im weiteren Versuchsverlauf wurde die Leistung dieses venösen VPASS™ bezüglich regionaler Myokardfunktion und koronarvenöser Druckverhältnisse während akuter myokardialer Ischämie (Ballonokklusion der LAD) evaluiert und einer LAD-Kontrollokklusion sowie der bereits etablierten Methode der Selektiven Synchronisierten Retroinfusion und Absaugung von Koronarvenen (SSR) gegenübergestellt. Hierzu wurde nach medianer Sternotomie und Positionierung der Messinstrumente zunächst der venöse VPASS™ mittels eines Ballonkatheters okkludiert, um die ersten nativen Ausgangsdaten (Baseline) zu erheben. Anschließend wurde in randomisierter Reihenfolge der intraindividuelle Vergleich zwischen I) Kontrollischämie und LAD-Ischämie in Kombination mit retrograder Versorgung durch II) SSR von arteriellem Blut bzw. III) den venösen VPASS™ angestellt, wobei vor jeder Phase kurzzeitiger Ischämie eine erneute Baseline-Messung stattfand. Bei vier Tieren wurde außerdem die Leistung des venösen VPASS™ nach einer 2-stündigen kompletten Ballonokklusion des Ramus interventricularis anterior (RIVA, entspricht LAD) der linken Koronararterie untersucht (vgl. Abb. 2).



n=7	SCVOP	Implantation des venösen VPASS™	Initiale Baseline	LAD-Kontrollokklusion	Selektive Synchronisierte Retroinfusion (SSR)	Venöser VPASS™	Venöser VPASS™ (2h, n=4)
Ballonokklusion der LAD				+	+	+	+
Ballonokklusion der AIV	+				+	+	+
Ballonokklusion des venösen VPASS™			+	+	+		
Messungen: - Globale HF - regionale MF - CVP (AIV)	+		+	+	+	+	+

**Abb. 2: Schema des Versuchsprotokolls:**

„+“ kennzeichnet das Vorliegen einer bestimmten Situation (s. erste Spalte) zu einem bestimmten Zeitpunkt (s. erste Zeile); unterbrochene Linien bedeuten eine Evaluation der gekennzeichneten Situationen in randomisierter Reihenfolge; HF = Herzfunktion, MF = Myokardfunktion, CVP = koronarvenöser Druck (coronary venous pressure)

## 2.2 Messmethoden

In den folgenden drei Unterkapiteln werden die in vorliegender Untersuchung verwendeten Messmethoden im Detail geschildert. Im Kapitel 2.4, das den Versuchsablauf chronologisch beschreibt, wird später hierher zurückverwiesen.

### 2.2.1 Parameter der globalen Herzfunktion

In der vorliegenden Arbeit wurden zur Beurteilung der globalen Myokardfunktion folgende Parameter erhoben und zur späteren Auswertung per Computer (Pentium 200 MHz, HSE, March-Hugstetten, BRD) kontinuierlich registriert:

Arterieller Blutdruck (AP = arterial pressure), linksventrikulärer Druck (LVP = left ventricular pressure) sowie Herzfrequenz (HF). Ersterer (AP) wurde über eine in der Arteria carotis communis positionierte 9F-Katheterschleuse (Cordis<sup>®</sup>, Reading, Miami, USA) sowie einen daran angeschlossenen Druckabnehmer (Stetham Transducer, Hellige-Monitor, Freiburg, BRD) gemessen, um später den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP = mean arterial pressure) zu errechnen. Der LVP wurde über ein im Bereich des Apex der linken Herzhöhle positioniertes 6F-Katheterspitzenmanometer (SPG-572, Millar, Houston, USA) abgenommen und aufgezeichnet (Leycom Sigma-5DF; Cardiodynamics, Zoetermeer, Niederlande). Später wurde hieraus zum einen der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP = left ventricular enddiastolic pressure) erhoben, zum anderen die erste Ableitung nach der Zeit ( $dLVP/dt$ ) gebildet, welche als Maß der linksventrikulären Druckanstiegs- bzw. Druckabfallsgeschwindigkeit und damit der myokardialen Kontraktilität bzw. Relaxation dient<sup>14;34</sup>. Die Herzfrequenz der Versuchstiere wurde aus dem über kutane Klebeelektroden kontinuierlich abgeleiteten Elektrokardiogramm (EKG) ermittelt.

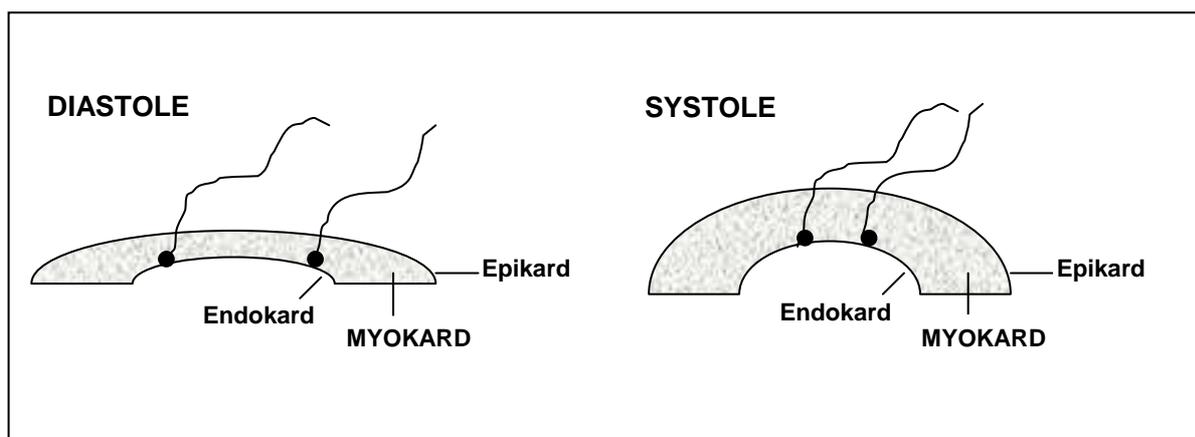
### 2.2.2 Regionale Myokardfunktion: Ultraschall-Laufzeit-Methode (Sonomikrometrie)

Die regionale kontraktile Myokardfunktion gilt als sensibler Parameter für eine Ischämie des Herzmuskels und wurde in der vorliegenden Untersuchung mittels

Sonomikrometrie bestimmt. Man bedient sich der fortlaufenden Abstandsmessung paarweise ins Myokard implantierter Ultraschallkristalle während der Kontraktionszyklen des Herzens. Anhand der daraus berechneten sog. subendokardialen Segmentverkürzung (SES) lässt sich das Ausmaß der regionalen Kontraktion ermitteln.

In unseren Versuchen wurde die nach Bugge-Aspersheim<sup>19</sup> modifizierte Ultraschall-Laufzeit-Messmethode verwandt. Zum Einsatz kam eine digitale Messeinheit, bestehend aus zwei piezoelektrischen Ultraschallkristall-Paaren (Sonometrics, London, Ontario, Kanada), einem Ultraschallentfernungsmessgerät (Sonomicrometer, Triton Technology Inc., San Diego, USA) sowie einem Computer (Pentium 200 MHz, HSE, March-Hugstetten, BRD), auf dessen Monitor der Kristallabstand fortlaufend graphisch dargestellt werden kann. Jeder Miniatur-Ultraschallkristall weist einen Durchmesser von 2 mm auf und besteht aus einem in eine Epoxidharz-Kugel eingegossenen Piezo-Kristall, dessen Abstrahlwinkel durch diese „akustische Linse“ 4/40 Grad beträgt.

Jedes Kristallpaar wurde in einem bestimmten Abstand ins subendokardiale Myokard des schlagenden Herzens implantiert. Der Abstand der Kristalle zueinander ändert sich während des Kontraktionszyklus fortwährend, wobei der Abstand am Ende der Diastole naturgemäß am größten ist und es zu einer maximalen Annäherung während der Systole kommt (vgl. Abb. 3).



**Abb. 3: Schematische Darstellung der piezoelektrischen Kristalle im subendokardialen Myokard:** Beachte den maximalen Abstand am Ende der Diastole (entspricht EDL = enddiastolische Länge) sowie den minimalen Abstand während der Systole (entspricht ESL = endsystolische Länge).

Das Funktionsprinzip der Sonomikrometrie-Methode besteht darin, dass zu jedem Zeitpunkt alternierend einer der Kristalle als Sender fungiert und der andere als Empfänger. Der sendende Kristall emittiert ein Ultraschallsignal von 5 MHz, welches vom empfangenden zeitverzögert erfasst wird. Die vom Ultraschall für die Überbrückung des Kristallabstands benötigte Zeitspanne (sog. Ultraschall-Laufzeit; beträgt 0,013-0,02 ms) wird vom Ultraschallentfernungsmessgerät registriert<sup>45;46</sup>. Da sich die Laufzeit des Signals proportional zum Kristallabstand ändert, lässt sich - wenn man eine intramyokardiale Ultraschall-Ausbreitungsgeschwindigkeit zugrunde legt, die in etwa der im Blut (1500-1560 m/s) entspricht - der Abstand beider Kristalle für jeden Zeitpunkt nach folgender Formel berechnen:

$$s = v \cdot t$$

**Formel 1:**  $s$  = Weg (hier: Abstand der beiden Kristalle);  $v$  = Geschwindigkeit (hier: Schallausbreitungsgeschwindigkeit im Myokard);  $t$  = Zeit (hier: Laufzeit des Ultraschallsignals)

Weil das Signal eine sehr hohe Geschwindigkeit besitzt und beide Kristalle wechselseitig-überlappend als Sender und Empfänger fungieren, ist es auch bei hohen Herzfrequenzen möglich, den Kristallabstand mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung zu erfassen<sup>19;45;46</sup>.

Die Erhebung der Sonomikrometrie-Daten erfolgte, nachdem per medianer Längssternotomie und Eröffnung des Perikards Zugang zum Herzen gewonnen worden war, um die Ultraschallkristalle zu platzieren. Die Implantation jeweils eines Kristallpaares wurde im Zielgebiet der Ischämie (LAD-Gebiet) sowie im nicht-ischämischen Kontrollgebiet des Ramus circumflexus der linken Koronararterie (RCX) vorgenommen (vgl. Kapitel 2.4.3.1). Zur Datenregistrierung wurde zum jeweiligen Messzeitpunkt die parallele Aufzeichnung der Sonomikrometrie-Kurven, der Parameter der globalen Herzfunktion sowie der koronarvenösen Druckkurven per Computer (Pentium 200 MHz, HSE, March-Hugstetten, BRD) gestartet. Am Ende des Versuches wurde die korrekte Lage der Ultraschall-Kristalle am explantierten Herz überprüft.

Bei der späteren Auswertung der Daten konnte anhand der gemessenen Kristallabstände unter Zuhilfenahme des parallel aufgezeichneten linksventrikulären

Druckes (LVP) sowie des EKGs die regionale Segmentverkürzung ermittelt werden. Die Berechnung der subendokardialen Segmentverkürzung (SES), ausgedrückt in Prozent der enddiastolischen Länge (% EDL), erfolgte anhand folgender Formel (nach Harada et al. <sup>49</sup>):

$$\text{SES [\% EDL]} = (\text{EDL} - \text{ESL}) \cdot 100 / \text{EDL}$$

**Formel 2:** SES = Subendokardiale Segmentverkürzung; EDL = Enddiastolische Länge; ESL = Endsystolische Länge

Die beiden zur Bestimmung der enddiastolischen bzw. endsystolischen Länge (EDL bzw. ESL) herangezogenen Messzeitpunkte gehen auf Erkenntnisse von Heimisch et al. zurück und haben sich in der Literatur als allgemein anerkannter Referenzwert etabliert <sup>13;14;49;65;123</sup>. Man bedient sich zu ihrer genauen Festlegung der ersten Ableitung des linksventrikulären Druckes (LVP) nach der Zeit (dLVP/dt). Als Messzeitpunkt für die enddiastolische Länge (EDL) gilt der Beginn der Systole, definiert als derjenige Moment, in dem die Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel (dLVP/dt) gerade noch Null ist. Die endsystolische Länge (ESL) wird definitionsgemäß zum Zeitpunkt der maximalen linksventrikulären Druckabfallsgeschwindigkeit bestimmt. Von jedem Daten-File wurden die jeweils letzten fünf aufeinander folgenden Herzaktionen zur Auswertung herangezogen, womit jeweils fünf enddiastolische und zugehörige endsystolische Längen pro Tier ermittelt wurden. Diese wurden paarweise in Formel 2 eingesetzt und anschließend der Mittelwert gebildet.

### 2.2.3 Koronarvenöse Druckverhältnisse: Intrakoronare Druckdraht-Messung

Die koronarvenösen Druckverhältnisse wurden in der vorliegenden Arbeit mittels eines druckmessenden Führungsdrahtes untersucht. Das verwendete Druckdraht-System beinhaltet einen speziellen Koronardraht (PressureWire™, RADI Medical

Systems, Uppsala, Schweden), in dessen Spitze ein elektronischer Drucksensor (PressureWire™sensor, RADI Medical Systems, Uppsala, Schweden) integriert ist, ein Interface sowie eine Basiseinheit. Der Funktionsbereich des Mikromanometers erstreckt sich bei einer Temperatur von 15-42° Celcius über Druckwerte von -30 bis 300 mmHg. Bei einem Durchmesser von 0,014 Inch (ca. 0,36 mm) sowie einer Gesamtlänge von 175 cm weist der PressureWire™ eine 3 cm lange und flexible Spitze auf, welche aus röntgendichtem Material besteht und somit eine genaue Lagekontrolle im Koronargefäß ermöglicht. Unmittelbar hinter dieser röntgendichten Platinspitze befindet sich der ca. 1,8 mm lange „High-Fidelity“-Drucksensor. Dieser gibt seine Messergebnisse über ein Interface an die Basiseinheit weiter, welche die Signale weiterverarbeitet.

Vor Einbringen des PressureWire™ in das Gefäßsystem muss eine Kalibrierung des Mikromanometers vorgenommen werden. Hierzu verbindet man den Druckdraht mit Interface und Basiseinheit und befüllt die ihn anfangs noch umgebende Plastikspirale mit 10 ml zimmerwarmer Natrium-Chlorid-Lösung. Die Spirale muss während der Eichung flach gelagert werden um zu gewährleisten, dass das Sensorelement direkt unterhalb der Flüssigkeitsoberfläche, nicht jedoch unterhalb einer Flüssigkeitssäule zu liegen kommt. Unter Durchleuchtung erfolgt anschließend die Positionierung des Druckdrahtes im gewünschten Koronargefäß. Zielgefäß der koronarvenösen Druckmessung in vorliegender Untersuchung war die distale anteriore Herzvene (AIV), die das Stromgebiet des Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie (RIVA, entspricht LAD) drainiert und zu diesem parallel verläuft. Die Visualisierung der koronarvenösen Druckkurven sowie deren Speicherung parallel mit den anderen erhobenen Parametern erfolgte mittels Computer (Pentium 200 MHz, HSE, March-Hugstetten, BRD).

Bei der späteren Auswertung wurden zum einen koronarvenöse Einzeldrücke - so z.B. der individuelle systolische Koronarvenenverschlussdruck (SCVOP) jedes Tieres und der koronarvenöse Spitzendruck ( $CVP_{max}$  = maximum coronary venous pressure) - erhoben. Zum anderen wurden der über einen ganzen Herzzyklus ( $CVP_{mean}$  = mean coronary venous pressure) sowie der über die Dauer der gesamten Systole ( $CVP_{sys}$  = systolic coronary venous pressure) gemittelte koronarvenöse Druck mit Hilfe eines Computerprogramms (SonoSoft 3.4.26 RC3, London, Ontario, Canada) ermittelt. Zur Festlegung der Messzeitpunkte bzw. Messintervalle wurde EKG-orientiert sowie LVP-orientiert vorgegangen. Pro Tier und Messsituation wurden jeweils die letzten

fünf der registrierten Herzaktionen zur Auswertung herangezogen und ein Mittelwert gebildet.

### **2.3 Referenzmethode: Selektive Synchronisierte Retroinfusion (SSR)**

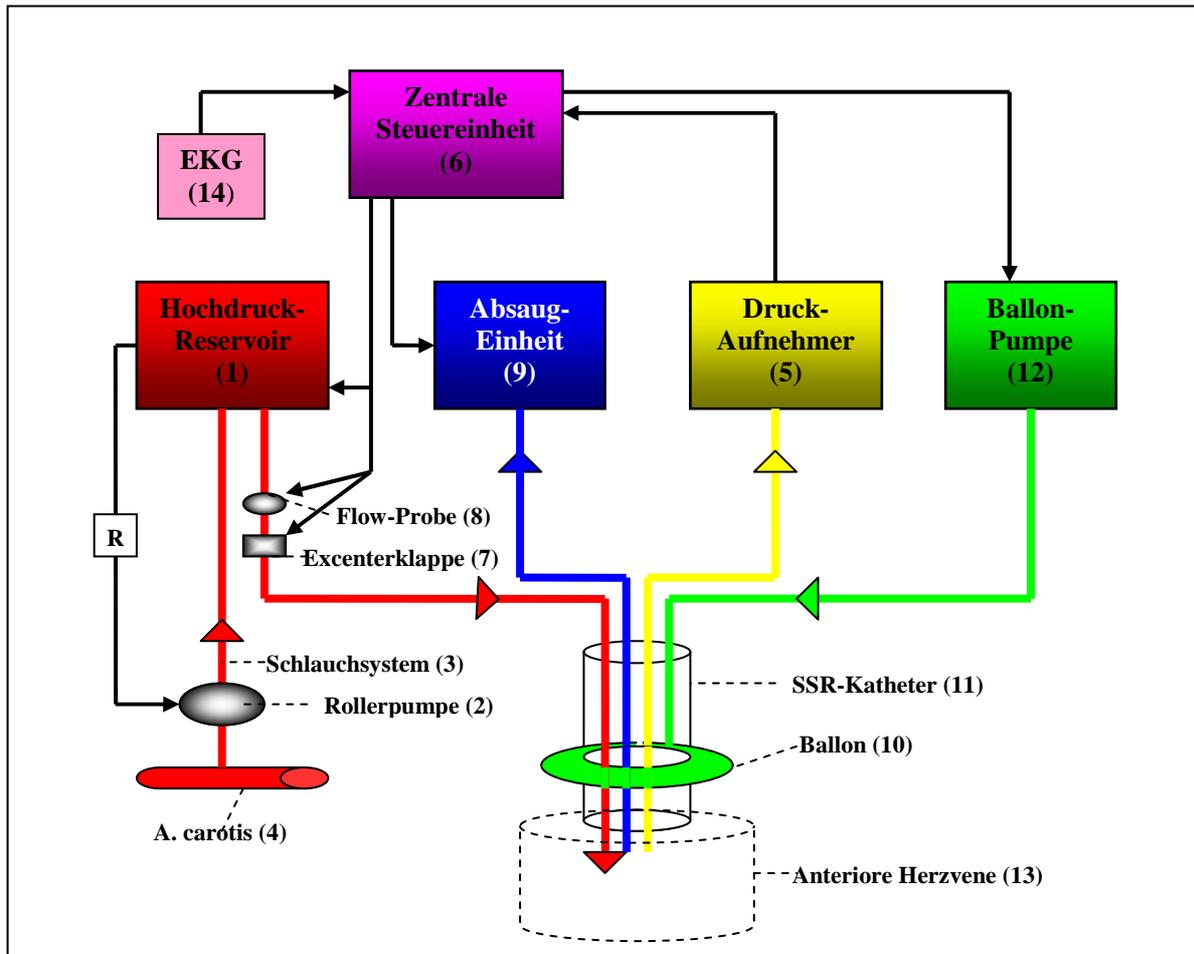
Wie bereits in Kapitel 1.3.4 dargelegt, stellt die Selektive Synchronisierte Absaugung und druckregulierte Retroinfusion von Koronarvenen (SSR) ein etabliertes Verfahren zur retrograden Versorgung des Myokards mit diversen Substanzen dar. Aufbau und Prinzip dieser Methode werden im Folgenden geschildert. Die praktische Durchführung der SSR-Behandlung wird unter Kapitel 2.4, das den Ablauf des Versuchsprotokolls chronologisch schildert, beschrieben.

Der spezielle 8F-Retroinfusions-Katheter (MPK 002, PTC Pro-Med Technology Consult GmbH, Mödling, Österreich) besitzt vier Lumina, von denen jeweils eines der Retroinfusion der jeweiligen Substanz, der intermittierenden Absaugung des Retroinfusat-Blut-Gemisches, der koronarvenösen Druckmessung und der Inflation eines Ballons dient. Dieser Ballon ist außen an der Spitze des SSR-Katheters angebracht und wird während der Intervention inflatiert, um eine Fixierung des Katheters zu erreichen und einen Abstrom des Retroinfusates nach proximal zu verhindern.

Das fahrbare SSR-Gerät setzt sich aus folgenden von einer zentralen Steuereinheit koordinierten Einzelkomponenten zusammen (vgl. Abb. 4):

Ein Hochdruckreservoir (1) wird mit Hilfe einer Rollerpumpe (2) über das vorher mit Natriumchlorid-Lösung luftfrei gehaltene Schlauchsystem (3) mit dem Retroinfusat befüllt. In der vorliegenden Untersuchung handelt es sich hierbei um arterielles Blut des Versuchstieres, welches über die in der Arteria carotis communis platzierte Schleuse (4) ausgeleitet wird. Im Reservoir baut sich ein frei wählbarer Vordruck auf, welcher die treibende Kraft für die Abgabe des Retroinfusates über den SSR-Katheter in die anteriore Herzvene darstellt. Dieser Reservoirdruck hat eine steuernde Funktion (R) auf die Aktivität der Rollerpumpe. Aus Sicherheitsgründen erfolgt eine – am erreichten koronarvenösen Spitzendruck orientierte - druckregulierte Volumenabgabe. Der AIV-Druck wird hierzu über den SSR-Katheter mittels Druckaufnehmer (5) gemessen und an die zentrale Steuereinheit (6) weitergegeben. Diese regelt zum einen die mit Hilfe eines Excenter-Ventils mit

Schrittmotorsteuerung (7) EKG-synchronisierte Retroinfusat-Abgabe in Richtung Versuchstier. Zum anderen meldet sie den gemessenen AIV-Druck an ein diesem Ventil vorgeschaltetes Fluss-Messgerät (Transsonic<sup>®</sup>Flowprobe, Transsonic Systems Incorporation, Ithaca, USA) (8), das den Retroinfusat-Strom druckabhängig reguliert. Bei Überschreiten eines frei wählbaren, vorgegebenen Spitzendrucks in der AIV (sog. Vordruck) wird die Abgabe von Retroinfusat heruntergeregelt und zu hohe und damit schädliche koronarvenöse Drücke werden verhindert. Eine Absaugeinheit (9) hält einen konstanten Unterdruck von -0,8 bis -1 bar mit Hilfe einer externen Vakuumpumpe (Typ Egnell Compact, Ameda AG, Schweiz) aufrecht und überträgt diesen intermittierend auf das Absauglumen des Retroinfusions-Katheters, was ebenfalls zu einer Drucklimitierung sowie zu einer effektiveren Retroinfusion beiträgt. Der Ballon (10) an der Spitze des SSR-Katheters (11) wird bei Interventionsbeginn von einer Ballonpumpe (12) druckreguliert inflatiert, woraus eine Blockung der anterioren Herzvene (13) nach proximal resultiert. Die Synchronisierung des gesamten Systems mit dem Herzzyklus erfolgt über ein mittels kutaner Klebeelektroden abgeleitetes und an die zentrale Steuereinheit übermitteltes EKG (14). Es besteht die Möglichkeit eines EKG-abhängigen Betriebs im 1:1-, 1:2-, 1:3-, 1:4- oder 1:8-Modus (sog. Intervall; X:Y entspricht Pumpaktion:Herzaktion). Eine Latenzzeit zwischen R-Zacke im EKG und Beginn der Pumpaktion (sog. Delay) sowie die Dauer der Retroinfusat-Abgabe (sog. Pumpzeit) sind frei wählbar und ermöglichen eine Beschränkung der Retroinfusion auf die Dauer der Diastole<sup>12;14</sup>. Auch die intermittierende Absaugzeit ist frei wählbar. Sämtliche Eingaben erfolgen über einen in das SSR-Gerät integrierten Touchscreen, der außerdem die EKG-Ableitung, die koronarvenöse Druckkurve sowie eine Visualisierung der Retroinfusions-Zyklen anzeigt.



**Abb. 4: Schematische Darstellung des SSR-Gerätes mit Einzelkomponenten**  
 (Einzelfunktionen und EKG-gesteuertes Zusammenspiel: siehe Text)

## 2.4 Versuchsbeschreibung und Protokoll

Die vorliegende Untersuchung wurde von der Regierung von Oberbayern genehmigt und gemäß dem deutschen Tierschutzgesetz von 1993 durchgeführt. Es wurden Versuchstiere der Rasse Deutsches Landschwein (n=7) verwendet, die zur Evaluierung ihrer Narkotika-Verträglichkeit einer Halothan-Vortestung unterzogen wurden (Lehr- und Versuchsgut der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, Oberschleißheim, BRD). Das mittlere Körpergewicht der Tiere betrug  $39 \pm 6$  kg.

## 2.4.1 Vorbereitung der VPASS™-Implantation

### 2.4.1.1 Narkose, Überwachung und Antikoagulation

Mittels intramuskulärer Bolusinjektion von Ketamin 20 mg/kg KG (Ketamin 50 Curamed, CuraMED Pharma, Karlsruhe, BRD), Azaperone 10 mg/kg KG (Janssen-Cilag, Neuss, BRD) und 0,5 mg Atropinsulfat (Atropinsulfat Braun, B. Braun, Melsungen, BRD) erfolgte die Einleitung der Narkose. Daran schloss sich – nach Erreichen ausreichender Narkosetiefe – die Schaffung eines intravenösen Zugangs über eine Ohrvene an, worüber zur Weiterführung der Narkose 15 mg Midazolam (Dormicum®, Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, Schweiz) und 15 mg Piritramid (Dipidolor®, Janssen-Cilag, Neuss, BRD) appliziert wurden.

Nach endotrachealer Intubation wurden die Tiere maschinell beatmet (Ventilog®, Dräger, Lübeck, BRD) und eine Inhalationsnarkose mit Sauerstoff und Stickstoff unter Zumischung von 0,5 – 2 % Enflurane (Ethrane®, Abbott, Illinois, USA) aufgenommen. Diese wurde durch regelmäßige Blutgasanalysen (ABL 300, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) überwacht, wobei folgende arterielle Blutgaswerte angestrebt wurden:  $pO_2$  100-180 mmHg;  $pCO_2$  30-40 mmHg; pH 7,3-7,5. Die Lagerung der Versuchstiere erfolgte in Rückenlage auf einem regelbaren Heizkissen; sie wurden in waagerechter Lage fixiert und ihre Körpertemperatur durch eine rektale Sonde fortlaufend überwacht. Ein via Klebeelektroden abgeleitetes 4-poliges EKG diente dem Monitoring der Herzrhythmickeit; hierzu wurde außerdem der arterielle Blutdruck über eine in der Arteria carotis communis positionierte Katheterschleuse kontinuierlich gemessen. Zum Ausgleich des im Versuchsverlauf naturgemäß auftretenden Flüssigkeitsverlustes wurde über die periphere Ohrvene 0,9%ige Natrium-Chlorid-Lösung infundiert.

Zur Gewährleistung einer ausreichenden Antikoagulation wurde den Tieren bereits vor Beginn der Katheter-Intervention ein Bolus von 20.000 IE Heparin intravenös verabreicht. Dieser wurde im weiteren Versuchsverlauf durch die kontinuierliche Infusion von 5000 IE Heparin pro Stunde mittels Perfusor (Perfusor® segura, B. Braun, Melsungen, BRD) ergänzt.

#### 2.4.1.2 Arterielle und venöse Gefäßzugänge

Um perkutanen Zugang zum Herzen zu erlangen, wurden jeweils eine 9F-Katheterschleuse in der rechten und linken Arteria carotis communis sowie eine 11F-Katheterschleuse in der rechten Vena jugularis platziert.

Hierzu wurde auf beiden Halsseiten ein ca. 3 cm langer Hautschnitt im Verlauf der Musculi sternocleidomastoidei gesetzt und das Platysma in diesem Bereich mittels Elektrokaustrik (Ohmeda, Louisville, USA) durchtrennt. Nach Auffinden des jeweiligen Gefäßes wurde dieses nach distal ligiert (PERMA-HAND™ Seide, ETHICON™, Brussels, Belgium), proximal angeschlungen und mittels einer Pottschen Schere über ca. 2-3 mm quer inzidiert. Nach Einbringen der Schleuse in das Gefäßlumen unter Zuhilfenahme eines Führungsdrahtes sowie eines Mandrins wurde sie mittels Ligatur fixiert und zusätzlich im Bereich der Haut per Einzelknopfnahmt (Supolene®, RESORBA, Nürnberg, BRD) angenäht, um eine Dislokation während der Katheter-Manöver zu verhindern.

#### 2.4.1.3 Bestimmung des systolischen koronarvenösen Verschlussdruckes (SCVOP)

Es erfolgte nun die Katheterisierung der anterioren Herzvene (AIV), die wie alle im Folgenden beschriebenen Katheter-Verfahren unter Durchleuchtung (Exposcop 8000, Ziehm GmbH, Nürnberg, BRD) und Zuhilfenahme von nicht-ionischem, jodhaltigem Röntgenkontrastmittel (Ultravist®-370, SCHERING, Berlin, BRD) durchgeführt wurde.

Hierzu wurde zunächst ein 6F-Cournand-Katheter (Cordis®, Miami, USA) von der rechten Vena jugularis aus über den rechten Vorhof in der Vena cordis magna platziert. Mit Hilfe eines speziellen 0,018 Inch Führungsdrahtes (Road Runner Extra Support, Cook, Bjæverskov, Dänemark) wurde von dort aus die parallel zum Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie (RIVA, entspricht LAD) verlaufende anteriore Herzvene aufgesucht. Anschließend wurde der Führungskatheter gegen den 8F-Retroinfusions-Katheter (MPK 002, PTC Pro-Med Technology Consult GmbH, Mödling, Österreich) ausgetauscht und der 0,014 Inch druckmessende Führungsdraht (RADI PressureWire™, Uppsala, Schweden) in die distale AIV eingebracht. Nun wurde der Ballon des SSR-Katheters für 30 Sekunden

inflatiert. Durch diese Okklusion der Vene steigt der koronarvenöse Spitzendruck und erreicht schließlich ein individuelles Plateau (SCVOP = systolic coronary venous occlusion pressure). Dieser Wert wurde umgehend ermittelt, um den für die SSR-Behandlung im weiteren Versuchsverlauf benötigten Vordruck bestimmen zu können.

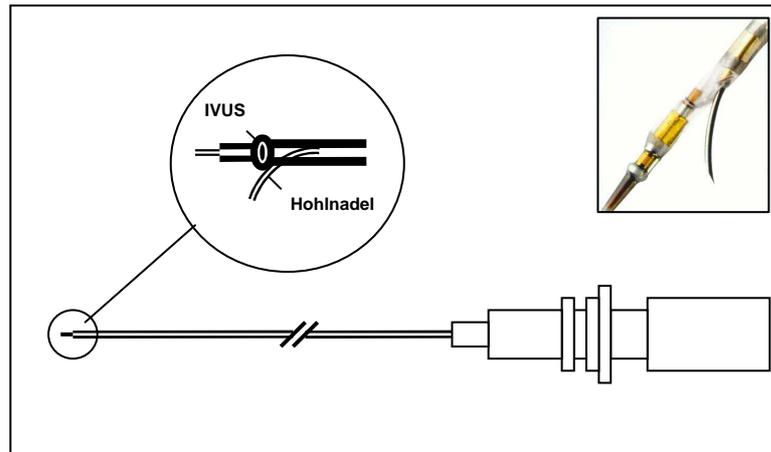
#### 2.4.2 Perkutane Implantation des Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypasses

Als venöser VPASS™ diente ein mit einer Kunststoff-Membran (ePTFE = expandable polytetrafluoroethylene) beschichteter Spezialstent (zwischen 20 und 26 mm Länge, 3,5 mm Innendurchmesser; Percardia Incorporation, Merrimack, NH, USA), welcher auf einen speziellen Ballon (3,5 mm Durchmesser, 30 mm Länge; Percardia Incorporation, Merrimack, NH, USA) vormontiert war. Die perkutane Implantation dieses Stents zwischen anteriorer Herzvene und linkem Ventrikel erfolgte bei allen Tieren am noch geschlossenen Thorax von der Vena jugularis aus und wird nachfolgend beschrieben.

Nach SCVOP-Bestimmung wurden Retroinfusions-Katheter und PressureWire™ wieder aus der AIV entfernt und über den verbliebenen 0,018 Inch Führungsdraht zunächst eine 12F-Mullinsschleuse (William Cook® Europe, Bjaeverskov, Dänemark) in das Ostium des Koronarsinus und durch diese der spezielle Punktionskatheter (TransAccess® Catheter, TransVascular® Incorporation, Menlo Park, CA, USA) in die anteriore Herzvene eingebracht. Dieses für die perkutane Implantation ventrikulo-koronarer Bypässe entwickelte Instrument verfügt über einen in die Spitze integrierten intravaskulären Ultraschallkopf (IVUS = intravascular ultrasound) sowie eine aus dem Schaft ausfahrbare 24 Gauge Nitinol-Nadel mit eigenem Draht-Lumen (vgl. Abb. 5).

Zum Auffinden der angestrebten Implantationsstelle für den venösen VPASS™ und damit der geeigneten Punktionshöhe in der AIV erfolgte eine selektive Koronarangiographie der parallel verlaufenden LAD. Folgende Überlegungen wurden hierbei angestellt: Bei allen Versuchstieren sollte ein kompletter Verschluss des RIVA distal des ersten Diagonalastes vorgenommen werden. Die Spitze des SSR-Katheters sollte in der Begleitvene (AIV) standardisiert auf Höhe dieser Okklusionsstelle zu liegen kommen. Schließlich sollte während der späteren

Evaluierung des venösen VPASS™ ein Abstand von circa 2 cm zwischen SSR-Katheter-Spitze und ventrikulo-koronarvenösem Bypass gewährleistet sein. Folglich wurde der venöse VPASS™ bei allen Tieren auf einer Höhe ins Myokard zwischen AIV und linkem Ventrikel implantiert, die sich circa 2-3 cm distal des ersten Diagonalastes der LAD befand.

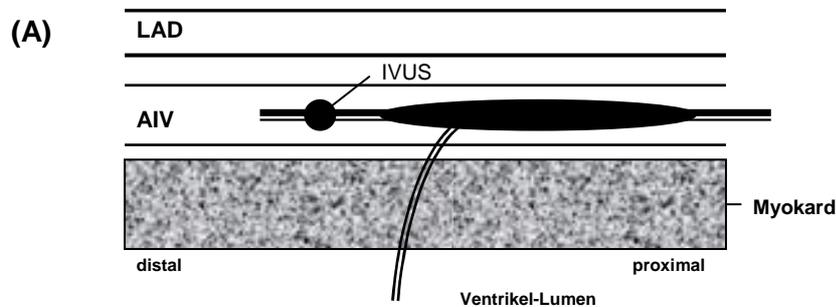


**Abb. 5: Schematische Darstellung des Punktionskatheters:**

IVUS: integrierter intravaskulärer Ultraschallkopf zur Orientierung im Koronargefäß; Nitinol-Hohl-nadel: mittels integrierter Steuerung kontrolliert aus- und einfahrbar; oben rechts: Originalabbildung der Katheterspitze

Mittels des integrierten intravaskulären Ultraschalls (IVUS) erfolgte die Orientierung in der anterioren Herzvene (AIV), wobei die begleitende LAD sowie das Ultraschall-reflektierende Perikard als Landmarken dienten. Waren diese Bezugspunkte aufgefunden und der Punktionskatheter mit ihrer Hilfe regelrecht platziert, erfolgte das Herausfahren der Punktionsnadel aus dem Schaft des Punktionskatheters unter Bildwandlerkontrolle. Die 24 Gauge Nitinol-Hohl-nadel wurde somit von der AIV aus durch das septale Myokard in die Höhle des linken Ventrikels vorgeschoben (vgl. Abb. 6 A). Über ihr Lumen wurde anschließend ein spezieller, extralanger (300 cm) 0,014 Inch Führungsdraht (Roadrunner, William Cook® Europe, Bjaeverskov, Dänemark) in den linken Ventrikel eingebracht und von dort retrograd über den linken Vorhof in einer der Pulmonalvenen positioniert, um einen sicheren Halt dieser wichtigen „Führungsschiene“ zu gewährleisten. Nach Einfahren der Nadel und Entfernen des Punktionskatheters wurde darüber ein PTCA-Ballon (24 mm Länge, 3,0 mm Durchmesser; amg, Raesfeld-Erle, BRD) in den intramyokardialen

Punktionskanal vorgebracht und mit einem Druck von 12 atm inflatiert. Dies stellt eine Vordilatation des Punktionskanals dar und erleichtert das Einbringen des vormontierten venösen VPASS™.



**Abb. 6A: Schematische Darstellung der IVUS-gesteuerten Ventrikelpunktion:**

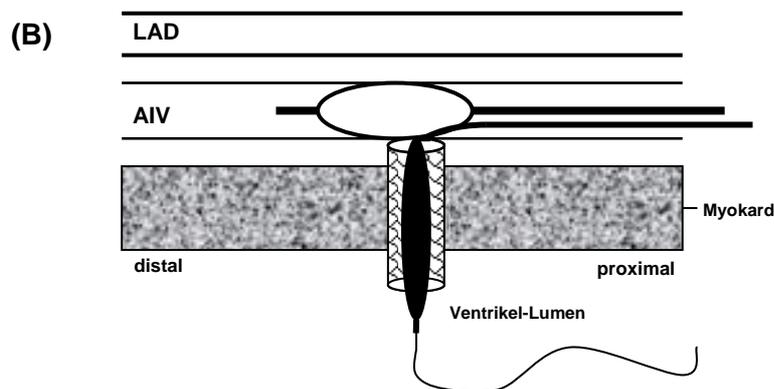
Die Nitinol-Hohlnadel wird unter intravaskulärer Ultraschall-Kontrolle (IVUS) von der anterioren Herzvene aus durch das Myokard in den linken Ventrikel eingebracht.

Eine zielgenaue Positionierung des gefäßwärts gerichteten Endes des VPASS™ am Boden der Koronarvene ist unerlässlich, um ein „Hineinragen“ des Stents in ihr Lumen zu verhindern und so einen ungehinderten Blutfluss in das distale Gefäß sicherzustellen. Deshalb wurde eine spezielle Doppelballon-Implantations-Technik entwickelt. Deren Prinzip beruht darauf, dass mit der initialen Inflation eines kleineren Ballons (11 mm Länge, 3,5 mm Durchmesser; Percardia Incorporation, Merrimack, NH, USA) im Lumen der AIV - direkt oberhalb des Punktionskanals - ebendiese essentielle „Höhenregulierung“ geschieht. Der erst anschließend inflatierte, größere, mit dem venösen VPASS™ versehene Ballon (30 mm Länge, 3,5 mm Durchmesser; Percardia Incorporation, Merrimack, NH, USA) wird dabei vollständig in den intramyokardialen Punktionskanal und somit in die korrekte Position gedrängt.

Die zeitlich gestaffelten Inflationen mittels zweier In-/Deflatoren (William Cook® Europe, Bjaeverskov, Dänemark) erfolgten nach sorgfältiger Positionierung der beiden Ballons im Punktionskanal bzw. im direkt darüber befindlichen AIV-Segment unter Durchleuchtung. Unmittelbar nach Aufdehnen des kürzeren Ballons (12 atm) wurde der längere Ballon für 30 Sekunden mit einem Druck von 18 atm inflatiert und der venöse VPASS™ somit im Myokard abgesetzt (vgl. Abb. 6 B).

Nach Entfernung beider Ballonkatheter wurden mittels Angiographie sowohl die erfolgreiche, zielgenaue Implantation des VPASS™ als auch ein ungehinderter Fluss

in die distale anteriore Herzvene (AIV) überprüft. Die beiden Führungsdrähte wurden vorerst in der distalen anterioren Herzvene sowie in der Pulmonalvene belassen, um die erneute Katheter- und Ballonpositionierung während des nachfolgenden Studienprotokolls zu vereinfachen.



**Abb. 6B: Schematische Darstellung der Implantation mittels Doppelballon-Technik:**

Die initiale Inflation des kleineren, in der AIV befindlichen Ballons stellt eine zielgenaue Positionierung des venösen VPASS™ im Punktionskanal sicher.

### 2.4.3 Messprotokoll: Vorbereitungen, Überblick und Ausgangsmessungen

#### 2.4.3.1 Thorakotomie und Platzierung der Sonomikrometrie-Kristalle

Nach der perkutanen VPASS™-Implantation erfolgten die Eröffnung des Thorax mittels medianer Längssternotomie und die anschließende Präparation des Herzens. Hierzu wurde ein medianer Hautschnitt von Höhe der Fossa jugularis bis circa 2 cm unterhalb des Processus xiphoideus angelegt, das Subkutangewebe stumpf abpräpariert und die praesternale Muskulatur mittels Elektrokaustrik (Ohmeda, Louisville, USA) durchtrennt. Nach stumpfer Abpräparation der Striae pericardiae erfolgte die mediane Durchtrennung des Sternums. Die Markräume wurden mit Knochenwachs (ETHICON™, Brussels, Belgium) versiegelt und ein Thoraxspreizer eingesetzt. Nach sternförmiger Inzision des Perikards wurde dieses mit Einzelknopfnähten locker an der Brustwand fixiert. Der Perikardraum wurde hierbei sorgfältig auf das eventuelle Vorliegen von Effusionen oder hämorrhagischen Ergüssen überprüft, indem er am tiefsten Punkt unter Zuhilfenahme eines Stiel-Tupfers vorsichtig ausgetupft wurde.

Zur Positionierung der Ultraschall-Kristalle wurde das Epikard oberflächlich mit einem Skalpell inzidiert (Nr. 11, Feather, Japan) und der Kristall mit Hilfe einer Kunststoff-Führungshülse stumpf ins Myokard vorgeschoben, bis der elastisch-federnde Widerstand des Endokards zu spüren war. Nach Zurückziehen der Führungshilfe verschloss sich der myokardiale Einführungskanal um das Kristallkabel und gewährleistete somit eine Verankerung in gewünschter Position. Gemäß zuvor gemachter Erfahrungen<sup>54;49;13;14;65;122</sup> wurde der Kristallabstand mit etwa 1,5-2 cm und deren Ausrichtung senkrecht zur langen Herzachse sowie parallel zu den Muskelfasern gewählt, was einer Anordnung entlang der maximalen Kontraktionsrichtung entspricht. Eine Abweichung von bis zu 30° von der optimalen Messachse wird hierbei ohne maßgebliche Messfehler toleriert<sup>35</sup>. Ein Kristallpaar wurde im Zielgebiet der akuten LAD-Ischämie (ca. 3 cm distal der Ballonokklusions-Stelle), ein weiteres im Bereich des Ramus circumflexus (RCX) der linken Koronararterie (nicht-ischämischer Kontrollbereich) implantiert.

#### 2.4.3.2 Messprotokoll und standardisierte Datenerhebung

Das Messprotokoll wurde entworfen, um unter kurzzeitiger LAD-Okklusion einen intraindividuellen Vergleich zwischen der retrograden Versorgung des ischämischen Myokards mit arteriellem Blut durch die SSR-Behandlung und den venösen VPASS™ anzustellen. Die Zielgrößen stellten dabei die Parameter der globalen Herzfunktion, die koronarvenösen Druckverhältnisse sowie die regionale Myokardfunktion dar. Diese wurden zunächst unter nativen Bedingungen ermittelt (Baseline-Messungen). Zur Beurteilung der Effektivität der beiden retrograden Behandlungsverfahren unter akuter myokardialer Ischämie bedurfte es einer Kontrollokklusion der LAD. Zur Wiederherstellung der ursprünglichen Situation (wie vor VPASS™-Implantation) wurde dieser intermittierend Ballon-okkludiert. In randomisierter Reihenfolge wurden untersucht (vgl. Abb. 2):

- I) LAD-Kontrollokklusion (VPASS™ geblockt)
- II) LAD-Okklusion und SSR-Behandlung mit arteriellem Blut (VPASS™ geblockt)
- III) LAD-Okklusion und Behandlung durch den venösem VPASS™.

Bei vier Versuchstieren wurde nach Erhebung einer weiteren Baseline eine 2-stündige komplette Okklusion der LAD während retrograder Perfusion mittels venösem VPASS™ aufrechterhalten und abschließend erneut gemessen.

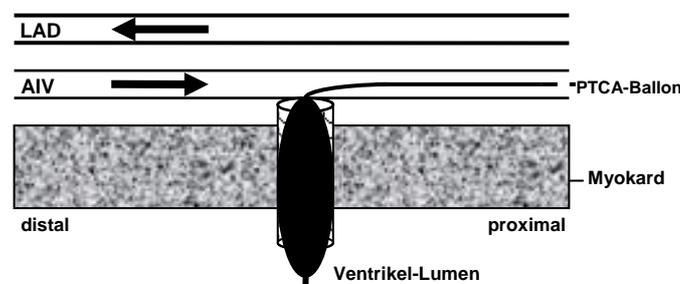
Die Datenregistrierung wurde standardisiert per Computer (Pentium 200 MHz, HSE, March-Hugstetten, BRD) gestartet, so dass parallele Aufzeichnung aller Zielgrößen erfolgte. Diese dauerte jeweils 90 Sekunden, wobei zur späteren Auswertung die jeweils letzten fünf Herzaktionen herangezogen wurden.

#### 2.4.3.3 Ballonokklusion des venösen VPASS™

Zur Okklusion des VPASS™ wurde ein PTCA-Ballon (30 mm Länge, 3,5 mm Durchmesser; amg, Raesfeld-Erle, BRD) derart über den im linken Ventrikel belassenen Führungsdraht vorgeschoben, dass er im Inneren des VPASS™ zu liegen kam, ohne das Lumen der AIV zu beeinträchtigen. Daraufhin wurde dieser mittels eines In-/Deflators (William Cook® Europe, Bjaeverskov, Dänemark) auf einen Druck von 14 atm aufgedehnt und durch anschließende Angiographie der AIV sichergestellt, dass keinerlei Fluß über den venösen VPASS™ erfolgte.

#### 2.4.3.4 Native Funktionsdaten (Baseline)

Zur Erhebung der nativen Funktionsdaten war der VPASS™ Ballon-okkludiert. Der koronare Blutfluß durch LAD und AIV erfolgte ungehindert und in physiologischer Richtung, womit native Verhältnisse vorherrschten (vgl. Abb. 7).



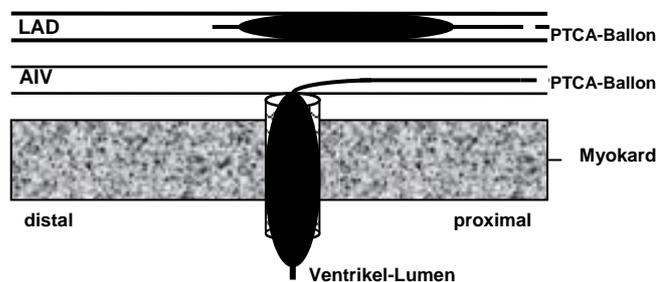
**Abb. 7: Schematische Darstellung der Situation während Baseline-Messung:**

Der ventrikulo-koronarvenöse Bypass ist Ballon-okkludiert; es herrschen die nativen Flußverhältnisse; Pfeile symbolisieren die Richtung des Blutflusses.

## 2.4.4 Randomisierte Abfolge von Kontrollokklusion, SSR-Behandlung und retrograder Perfusion mittels venösem VPASS™

### 2.4.4.1 Ballonokklusion des Ramus interventricularis anterior (RIVA)

Zur Etablierung der akuten Ischämie des RIVA-Gebietes wurde mittels eines 8F-Judkins-Rechts-Führungskatheters (Cordis<sup>®</sup>, Reading, Miami, USA) der Hauptstamm der linken Koronararterie sondiert und mittels Kontrastmittel-Bolusapplikation (Ultravist<sup>®</sup>-370, SCHERING, Berlin, BRD) dargestellt. Hierauf wurde ein 0,014 Inch Führungsdraht (Road Runner Extra Support, Cook, Bjaeverskov, Dänemark) in den distalen Ramus interventricularis anterior (RIVA) eingebracht. Über diesen hinweg wurde ein PTCA-Ballon von geeignetem Durchmesser und 20 mm Länge (AMG, Raesfeld-Erle, BRD) gezielt distal des ersten Diagonalastes positioniert, unter Zuhilfenahme eines In-/Deflators (William Cook<sup>®</sup> Europe, Bjaeverskov, Dänemark) auf 12 atm inflatiert und anschließend angiographisch sichergestellt, dass keinerlei Blutfluß in den distalen Gefäßabschnitt erfolgte (vgl. Abb.8).



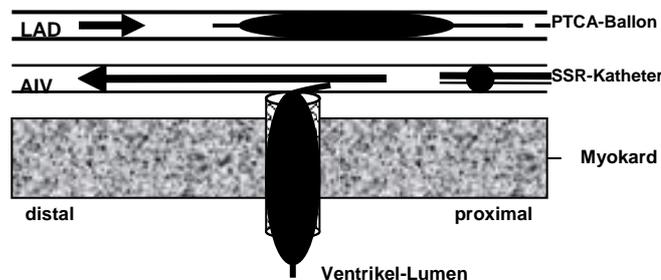
**Abb. 8: Schematische Darstellung der Situation während Kontrollokklusion:**

Der venöse VPASS™ ist Ballon-okkludiert; die LAD ist durch den PTCA-Ballon vollständig verschlossen; somit ist ein Zustand akuter koronararterieller Ischämie gegeben.

### 2.4.4.2 SSR-Behandlung mit arteriellem Blut

Aufgrund der initialen Antikoagulation der Versuchstiere konnte unverzüglich nach Baseline-Messung mit der Vorbereitung der SSR-Behandlung begonnen werden. Zunächst wurde das Hochdruckreservoir von der Rollerpumpe über das mit Natriumchlorid-Lösung vorbefüllte Schlauchsystem mit arteriellem Blut des Versuchstieres (aus der in der Arteria carotis liegenden Schleuse) befüllt. Der

abführende Schenkel des Systems wurde bis unmittelbar vor Beginn der Intervention an die in der Vena jugularis positionierte Schleuse angeschlossen, um durch kontinuierliche langsame Spülung (sog. Flush-Funktion) ein Clotting zu vermeiden. Der zuvor bestimmte individuelle systolische koronarvenöse Verschlussdruck wurde zur Festlegung des sog. Vordruckes herangezogen, wobei dieser jeweils 20 mmHg höher als der individuelle SCVOP des Versuchstieres gewählt wurde <sup>122</sup>. Über einen der belassenen Führungsdrähte wurde der 8F-Retroinfusions-Katheter so in der anterioren Herzvene platziert, dass seine Spitze 0,5 cm proximal des venösen VPASS™ zu liegen kam. Simultan mit Beginn der Datenaufzeichnung wurden der in der LAD liegende PTCA-Ballon inflatiert, der Ballon des SSR-Katheters geblockt und die SSR-Intervention gestartet (vgl. Abb. 9).



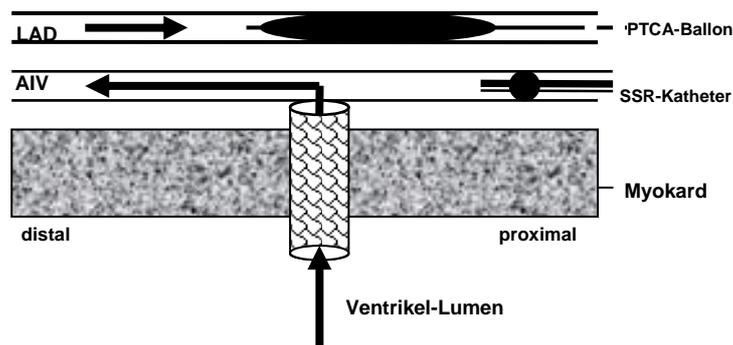
**Abb. 9: Schematische Darstellung der SSR-Behandlung:**

Der venöse VPASS™ ist Ballon-okkludiert; die LAD ist durch den PTCA-Ballon vollständig verschlossen; somit erfolgt die retrograde Versorgung des ischämischen Myokards mit arteriellem Blut durch den SSR-Katheter; Pfeile symbolisieren die Richtung des Blutflusses.

#### 2.4.4.3 Retrograde Perfusion über den venösen VPASS™

Zur Evaluierung der retrograden Perfusion der akut ischämischen LAD-Strombahn über den venösen VPASS™ wurde der ihn zuvor okkludierende PTCA-Ballon entfernt und der in der anterioren Herzvene (AIV) befindliche Retroinfusions-Katheter so positioniert, dass seine Spitze 2 cm proximal des venösen VPASS™ zu liegen kam. Mit Beginn der Datenerhebung wurde der LAD-Ballon inflatiert und der Ballon des SSR-Katheters geblockt, um einen Abstrom des Blutes in Richtung des Koronarsinus zu verhindern. Während dieser 90-sekündigen Messphase wurde das ischämische LAD-Gebiet folglich durch den venösen VPASS™ retrograd mit - aus dem linken Ventrikel rekrutiertem - arteriellem Blut versorgt (vgl. Abb. 10).

Bei vier der sieben Versuchstiere wurde nach Abschluss des randomisierten Protokolls und erneuter Baseline-Messung die retrograde Perfusion über den venösen VPASS™ während einer 2-stündigen, kompletten LAD-Okklusion aufrechterhalten (kontinuierliche Infusion von 5000 IU Heparin/h). Hiernach erfolgte neben abschließender Datenerhebung eine Kontrastmittel-Bolusapplikation via SSR-Katheter, um Offenheit des venösen VPASS™ sowie Blutfluß in die distale anteriore Herzvene (AIV) zu überprüfen.



**Abb. 10: Schematische Darstellung der retrograden Perfusion über den VPASS™:**

Die LAD ist durch den PTCA-Ballon vollständig verschlossen; die proximale AIV ist durch den SSR-Katheter geblockt; somit wird das ischämische Myokard über den venösen VPASS™ retrograd mit arteriellem Blut perfundiert; Pfeile symbolisieren die Richtung des Blutflusses.

#### 2.4.5 Versuchsende: Untersuchung des Herzens und VPASS™-Lagekontrolle

Unter Narkosevertiefung wurde durch iv. Applikation von mindestens 40 ml 7,45%iger Kalium-Chlorid-Lösung (B. Braun, Melsungen, BRD) der Herz-Kreislaufstillstand der Versuchstiere durch Kammerflimmern herbeigeführt. Anschließend erfolgte die komplette Entnahme des Herzens zur Lagekontrolle der Ultraschall-Kristalle und zur genauen Dokumentation der VPASS™-Position. Dies wurde mittels digitaler Photographie dokumentiert (vgl. Abb. 12-14). Das gesamte Myokard wurde außerdem sorgfältig auf das Vorliegen makroskopisch sichtbarer Veränderungen (insbesondere Hämorrhagien) untersucht.

## 2.5 Statistische Datenanalyse

Alle Daten wurden unter Verwendung von Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation, Seattle, USA) und SPSS (SPSS 11.01.1., SPSS Incorporation, Chicago, USA) analysiert. Die Ergebnisse sind jeweils als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler (SEM = standard error of the mean) angegeben. Die statistische Analyse wurde mittels Varianzanalyse für Mehrfach-Messungen (ANOVA = analysis of variance) ausgeführt. Im Falle eines statistisch signifikanten Effektes gemäß ANOVA führten wir Vergleichstests zwischen den verschiedenen Situationen mit dem Wilcoxon-Rang-Test für gepaarte Stichproben durch. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant erachtet. Die Zusammenhänge zwischen systolischem Koronarvenen-Verschlussdruck (SCVOP) und subendokardialer Segmentverkürzung (SES) bzw. zwischen systolischem Koronarvenen-Verschlussdruck (SCVOP) und koronarvenösem Spitzendruck ( $CVP_{max}$ ) wurden mittels linearer Regression analysiert, wofür der Korrelations-Koeffizient ( $r$ ) nach Pearson herangezogen wurde.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Perkutane Implantation des Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypasses (venöser VPASS™)**

##### 3.1.1 Ventrikelpunktion, VPASS™-Implantation und Kontroll-Angiographie

Bei allen Versuchstieren konnte der Stent-basierte ventrikulo-koronarvenöse Bypass erfolgreich mittels perkutaner Technik etabliert werden. Um das Lumen des linken Ventrikels zu erreichen und diesen mit einem Draht zu versehen, wurden mindestens eine und maximal vier Ultraschall-gesteuerte Punktionen von der anterioren Herzvene aus durchs Myokard benötigt (Mittelwert  $1,6 \pm 0,4$ ). Die nachfolgende Implantation des venösen VPASS™ mittels Doppelballon-Technik war nach Vordilatation des intramyokardialen Kanals bei allen Schweinen erfolgreich. Während dieser perkutanen Verfahren traten keine gravierenden Schwankungen des linksventrikulären oder systemarteriellen Druckes auf. Auch im EKG zeigten sich abgesehen von singulären ventrikulären Extrasystolen bei sechs Versuchstieren keinerlei pathologische Veränderungen.

Die unmittelbar nach Implantation durchgeführten Angiographien der anterioren Herzvene (AIV) zeigten bei allen Versuchstieren einen ungehinderten Kontrastmittelfluß sowohl durch den venösen VPASS™ als auch ins distale Gefäß. Eine diastolische Drainage von Kontrastmittel in den linken Ventrikel war zudem in allen Fällen zu erkennen (vgl. Abb. 11). Die bei vier Tieren nach 2-stündiger retrograder Perfusion mittels venösem VPASS™ erneut durchgeführten AIV-Angiographien erbrachten die gleichen Resultate.

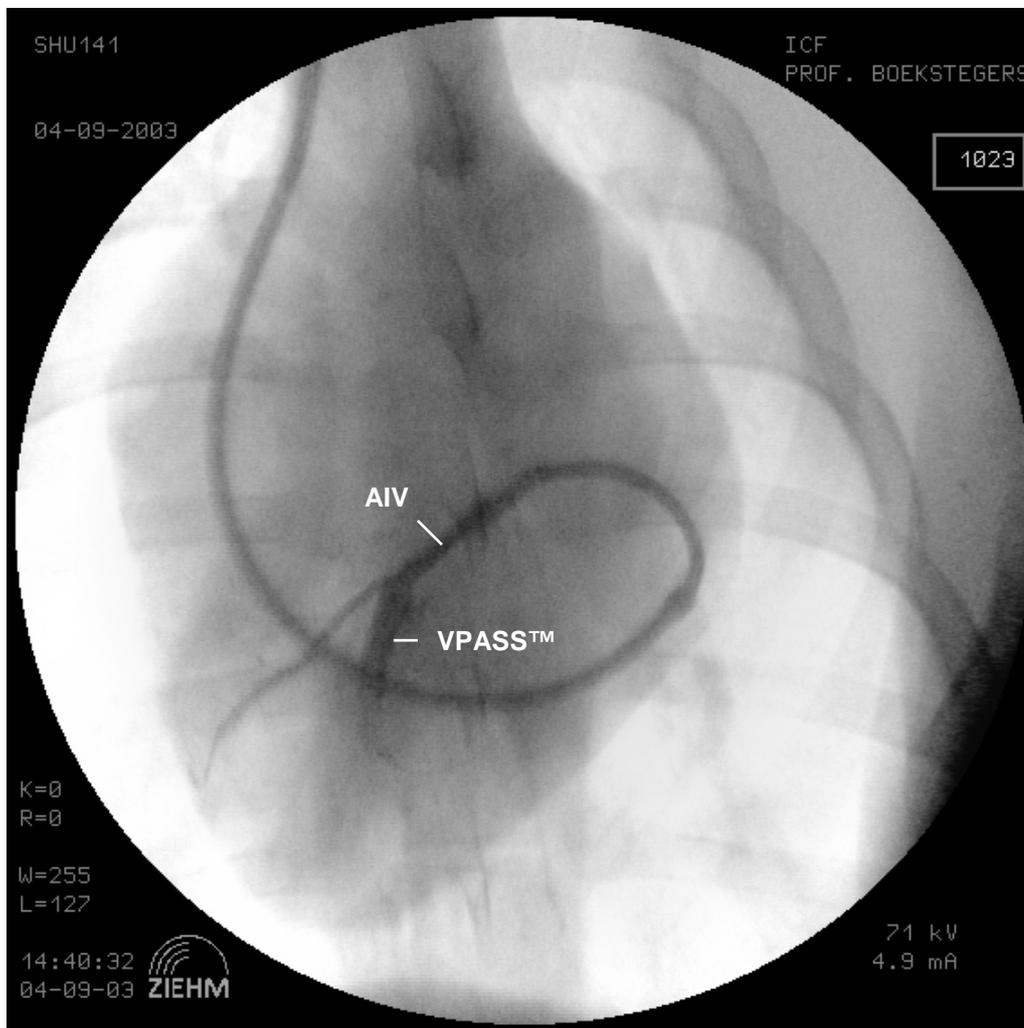
Weder die Parameter der globalen Herzfunktion noch die AIV-Angiographien boten einen Anhalt für punktions- oder implantationsbedingte Perikardergüsse oder -tamponaden.

##### 3.1.2 Beobachtungen am schlagenden Herz

Nach Freipräparation des Herzes und Eröffnung des Perikardbeutels konnte das Vorliegen auch geringer punktionsbedingter Ergussbildungen ausgeschlossen

werden. Bei keinem der Versuchstiere fand sich hämorrhagische Flüssigkeit im Herzbeutel.

Während der retrograden Perfusion über den venösen VPASS™ war eine diskrete pulssynchrone Vorwölbung der AIV im Bereich der Implantationsstelle erkennbar. Diese kann als Folge des systolischen Bluteinstroms durch den VPASS™ verstanden werden. Diastolisch war ein fast vollständiger Kollaps der anterioren Herzvene zu beobachten, der durch die Drainage des arteriellen Blutes in den Ventrikel zu erklären ist. Unter Ballonokklusion des venösen VPASS™ waren diese pulssynchronen Bewegungen der Venenwand nicht zu beobachten.



**Abb. 11: Angiographie der anterioren Herzvene (AIV) nach perkutaner Implantation des Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypasses (venöser VPASS™):**

Kontrastmittel befüllt sowohl die distale AIV als auch den venösen VPASS™, welcher diastolisch in die linke Herzhöhle drainiert.

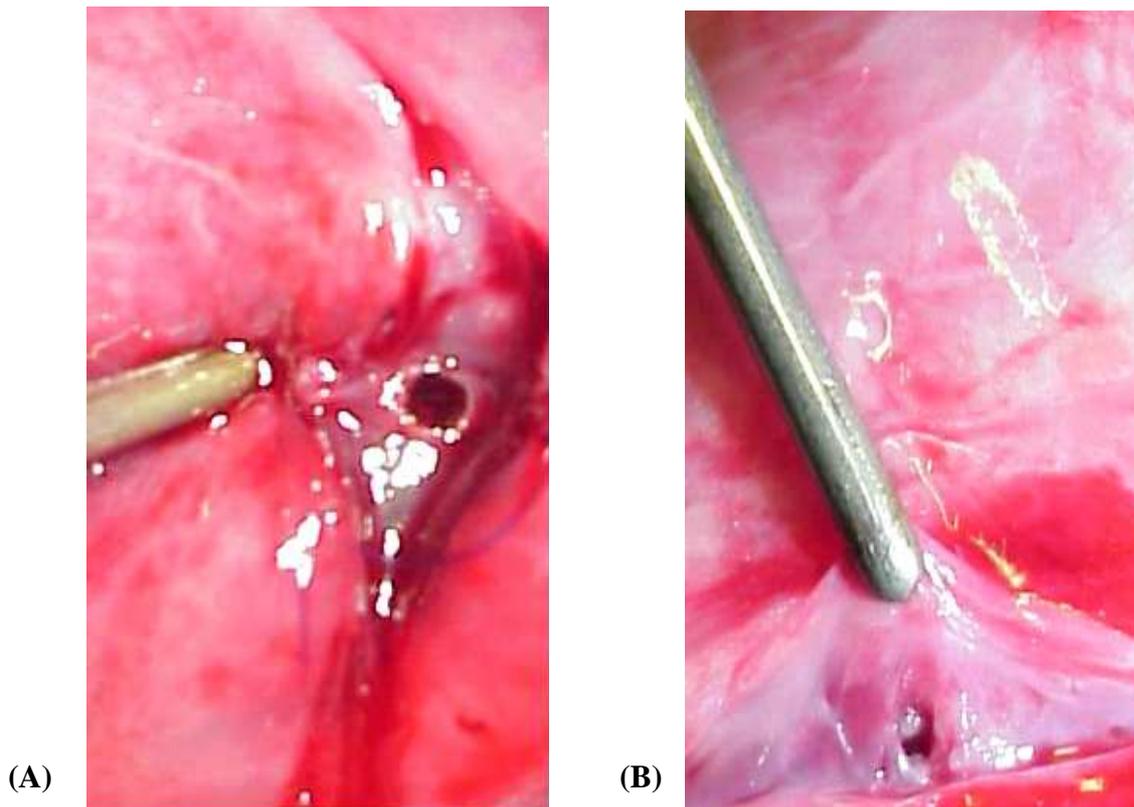
### 3.1.3 VPASS™-Lagekontrolle und makroskopische Myokarduntersuchung

Die nach Herzentnahme durchgeführten makroskopischen Untersuchungen hinsichtlich Lage und Zustand des venösen VPASS™ sowie Unversehrtheit des Myokards ergaben Folgendes:

Nach Längsinzision der anterioren Herzvene (AIV) auf Höhe der Implantationsstelle war bei allen Tieren die Mündung des VPASS™ am Boden der Koronarvene deutlich zu erkennen und dieser mittels eines Schleusendrahtes problemlos zu sondieren. Ein Hineinragen des VPASS™ in das Lumen der AIV war bei keinem der Tiere zu verzeichnen; vielmehr war bei sechs der sieben Versuchstiere eine exakte Bündigkeit von Stentgraft und dorsaler Venenwand gegeben (vgl. Abb. 12 A). Bei einem Tier war es durch eine leicht ventrikulwärts versetzte Positionierung des venösen VPASS™ (circa 1-2 mm) zur Entstehung eines „Klappen-ähnlichen“ Mechanismus gekommen (vgl. Abb. 12 B). Venenwand und darunter befindliches Gewebe bildeten in diesem Fall eine schlitzförmig-ovale Öffnung, die mit einem Schleusen-Einführungsdraht mühelos passierbar war. Die Auswirkung dieses Sachverhalts auf die koronarvenösen Druck- und Flussverhältnisse während retrograder Perfusion über den venösen VPASS™ sowie auf deren Effektivität wird später besprochen.

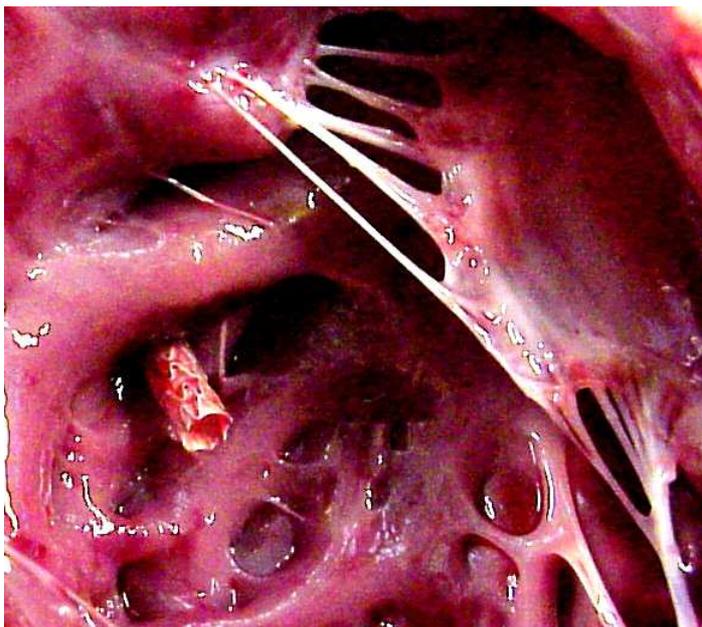
Eine anschließende Eröffnung des linken Ventrikels parallel zur anterioren Herzvene zeigte eine regelrechte Mündung des venösen VPASS™ in der linken Herzhöhle bei allen sieben Versuchstieren (vgl. Abb. 13). Ein ausreichender Abstand von der atrioventrikulären Klappenebene war in allen Fällen gegeben. Der ePTFE-gecoverte Spezialstent ragte hierbei im Mittel  $7 \pm 0,7$  mm ins ventrikuläre Lumen (zwischen 3 und 9 mm). Nach T-förmiger Erweiterung der myokardialen Inzision auf den venösen VPASS™ zu, konnte dessen intramyokardialer Verlauf beurteilt werden (vgl. Abb. 14). Bei allen Tieren fand sich das Stentgraft in nahezu senkrechter Ausrichtung zum linksventrikulären Myokard und verlief in sich gerade. Nach vorsichtiger anschließender Entnahme des VPASS™ mittels Pinzette konnte eine Deformierung durch die intramyokardialen Kräfte in allen Fällen ausgeschlossen werden.

Im Rahmen der makroskopischen Untersuchung des Herzmuskels war bei fünf der sieben Versuchstiere eine umschriebene Hämorrhagie des Myokards in der Umgebung der Punktions- und Implantationstelle zu beobachten.

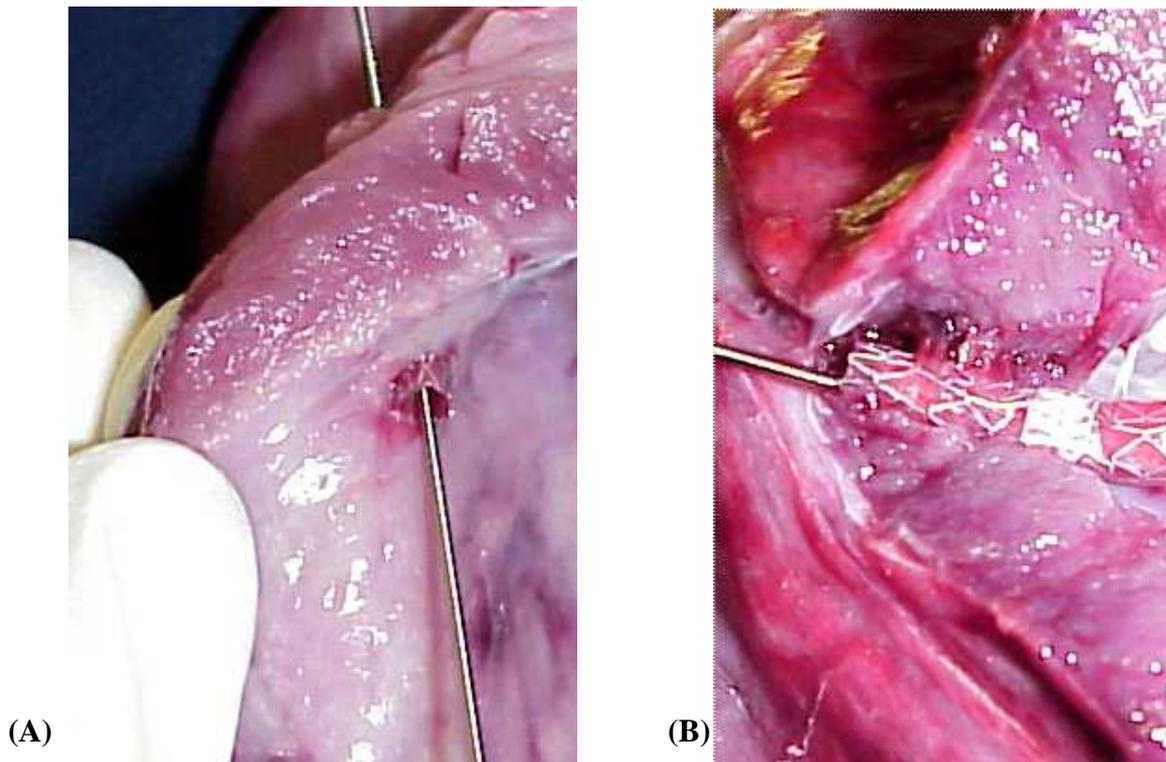


**Abb. 12: Positionsvarianten des venösen VPASS™ in der AIV:**

- A) Bündiger Abschluss des VPASS™ mit dem Boden der anterioren Herzvene (AIV)
- B) „Klappen-ähnlicher“ Mechanismus am Boden der anterioren Herzvene (AIV) durch leicht ventrikulwärts versetzte Position des VPASS™ (1-2 mm)



**Abb. 13: Mündung des venösen VPASS™ im linken Ventrikel:**  
 Der Stent ragt 6 mm ins Lumen der linken Herzhöhle und es besteht ausreichender Abstand zur Mitralklappe.



**Abb. 14: Transmuraler Verlauf des venösen VPASS™:**

- A)** Sondierung des venösen VPASS™ von der anterioren Koronarvene aus (AIV oben) zum linken Ventrikel (unten)
- B)** Intramyokardialer Verlauf des VPASS™ von der anterioren Koronarvene (AIV links) in das Lumen des linken Ventrikels (rechts); der Stent sitzt circa 1-2 mm unterhalb der dorsalen Koronarvenenwand, was einen „Klappen-ähnlichen“ Mechanismus bedingt.

### 3.2 Ausgangsmessungen (Baseline)

Die in den folgenden Kapiteln dargestellten Messergebnisse sind entweder als Absolutwerte (z.B. mmHg) oder normalisiert auf den Ausgangswert (z.B. % der Baseline) angegeben. Wenn nicht anders gekennzeichnet, werden jeweils die Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standard Error of the Mean) für alle Tiere (n=7 bzw. n=4) präsentiert. Zur Vollständigkeit und besseren Übersichtlichkeit sind maßgebliche Versuchsergebnisse als Absolutwerte in Tabellen zusammengefasst.

#### 3.2.1 Interindividuelle und intersituative Vergleichbarkeit

Um das Vorliegen vergleichbarer Ausgangssituationen sowohl zwischen den einzelnen Versuchstieren als auch zwischen den verschiedenen Basisdaten-

Erhebungen zu überprüfen, wurden die Ergebnisse jeder Baseline-Messung inter- und intraindividuell verglichen. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, waren die Ausgangswerte von Hämodynamik und regionaler Myokardfunktion bei allen Versuchstieren (n=7) sowie vor jeder Phase 90-sekündiger (bzw. 2-stündiger; n=4) LAD-Ischämie (mit oder ohne retrograde Perfusion) vergleichbar. Dabei bewegten sich die Werte des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) und der Herzfrequenz (HF) in unter Narkosebedingungen üblichen Bereichen. Auch der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) als Parameter der kardialen Auswurfleistung sowie die maximalen Druckanstiegs- bzw. Druckabfallgeschwindigkeiten im linken Ventrikel ( $dP/dt_{max}$  bzw.  $dP/dt_{min}$ ) zeigten speziestypische Normalwerte. Die native subendokardiale Segmentverkürzung (SES) als Parameter der regionalen Myokardkontraktilität (ausgedrückt als systolische Verkürzung in Prozent der enddiastolischen Länge = %EDL) war ebenfalls bei allen Versuchstieren und vor jeder Phase kurzzeitiger (n=7) bzw. langfristiger (n=4) LAD-Ischämie vergleichbar. Aufgrund dieser Übereinstimmungen werden im Folgenden die Ergebnisse der einzelnen Messzeitpunkte (LAD-Kontrollokklusion, SSR-Behandlung und retrograde Behandlung durch den venösen VPASS™) auf die jeweils dazugehörige Baseline normalisiert.

### 3.2.2 Individueller koronarvenöser Verschlussdruck

Der bei jedem Tier vor VPASS™-Implantation durch 30-sekündige Ballonokklusion der AIV mittels Druckdraht-Messung bestimmte systolische koronarvenöse Verschlussdruck (SCVOP = systolic coronary venous occlusion pressure) unterschied sich interindividuell deutlich und bewegte sich zwischen 49 und 90 mmHg (Mittelwert:  $71 \pm 4,6$  mmHg; vgl. auch Kapitel 3.6.3).

	<b>Baseline</b> vor Kontrollokklusion	<b>Baseline</b> vor SSR-Behandlung	<b>Baseline</b> vor VPASS™	n=4 <b>Baseline</b> vor 2-stündiger Perfusion mittels VPASS™
<b>MAP [mmHg]</b>	80 ± 3,7	81 ± 5,9	83 ± 3,7	80 ± 2,9
<b>HF [S/min]</b>	84 ± 3,6	82 ± 3,5	80 ± 2,9	86 ± 3,1
<b>LVEDP [mmHg]</b>	9,7 ± 1,8	10,5 ± 1,4	9,5 ± 2,1	9,9 ± 2,1
<b>dP/dt<sub>max</sub> [mmHg/s]</b>	1033 ± 94	994 ± 81	1042 ± 93	989 ± 86
<b>dP/dt<sub>min</sub> [mmHg/s]</b>	-1054 ± 111	-989 ± 76	-1047 ± 90	-1069 ± 121
<b>SES [%EDL]</b>	23,3 ± 1,3	22,9 ± 1,3	23,0 ± 1,5	22,7 ± 1,5

**Tabelle 1: Ausgangsparameter der globalen und regionalen Myokardfunktion (Baseline-Messungen):**

Vor LAD-Kontrollokklusion; vor SSR-Behandlung sowie vor Perfusion über den venösen VPASS™ (über 90 sec: n=7; sowie über 2h: n=4)

**MAP** = mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]; **HF** = Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ]; **LVEDP** = linksventrikulärer enddiastolischer Druck [mmHg]; **dP/dt<sub>max</sub>** = maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel [mmHg/s]; **dP/dt<sub>min</sub>** = maximale Druckabfallsgeschwindigkeit im linken Ventrikel [mmHg/s]; **SES** = subendokardiale Segmentverkürzung [%EDL = Prozent der enddiastolischen Länge]

### 3.3 Akute koronararterielle Ischämie (Kontrollokklusion)

Folgende Ergebnisse waren unter 90-sekündiger kompletter Ballonokklusion der LAD hinsichtlich der globalen und regionalen Myokardfunktion sowie der koronarvenösen Druckverhältnisse gegenüber Baseline zu verzeichnen (vgl. Tabelle 2):

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) nahm von durchschnittlich  $80 \pm 3,7$  mmHg auf durchschnittlich  $68 \pm 2,7$  mmHg signifikant ab ( $p=0,001$ ), die mittlere Herzfrequenz (HF) der Versuchstiere erfuhr hingegen keine wesentliche Änderung. Ein signifikanter Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP) von durchschnittlich  $9,7 \pm 1,8$  mmHg auf  $14,7 \pm 2,9$  mmHg spiegelt die reduzierte linksventrikuläre Auswurfleistung unter akuter Ischämie wider ( $p=0,01$ ). Gleiches gilt für die jeweils signifikante Abnahme der maximalen Druckerstiegs- bzw. Druckabfallsgeschwindigkeit des linken Ventrikels ( $dP/dt_{max}$  bzw.  $dP/dt_{min}$ ) von durchschnittlich  $1033 \pm 94$  mmHg auf durchschnittlich  $890 \pm 72$  mmHg ( $dP/dt_{max}$ ;  $p=0,005$ ) bzw. durchschnittlich  $-1054 \pm 111$  mmHg auf durchschnittlich  $-952 \pm 85$  mmHg ( $dP/dt_{min}$ ;  $p=0,031$ ). Insgesamt waren die Parameter der globalen Herzfunktion in zu erwartendem Maße eingeschränkt.

Auch die regionale Myokardfunktion zeigte bei allen Tieren erwartungsgemäß eine Verminderung, erkennbar an einem Abfall der subendokardialen Segmentverkürzung (SES) auf jeweils unter 5 % des zugehörigen Baselinewertes. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, sanken die Werte der SES gegenüber Baseline signifikant von durchschnittlich  $23,3 \pm 1,3$  %EDL auf durchschnittlich  $0,09 \pm 0,9$  %EDL ab ( $p=0,0002$ ). Dies entspricht einem Abfall der regionalen Kontraktilität auf ein Niveau von durchschnittlich  $0,4 \pm 2\%$  der zugehörigen Baseline (vgl. Abb. 18).

Wie bei reduziertem koronararteriellem Zustrom zu erwarten, fielen die koronarvenösen Drücke im AIV-Gebiet unter Ballonokklusion der LAD ab. So sank der mittlere koronarvenöse Druck ( $CVP_{mean}$ ) von durchschnittlich  $18,2 \pm 1,0$  mmHg auf durchschnittlich  $13,7 \pm 2,3$  mmHg signifikant gegenüber Baseline ab ( $p=0,043$ ). Der gesamtsystolische koronarvenöse Druck ( $CVP_{sys}$ ) fiel von durchschnittlich  $18,6 \pm 4,0$  mmHg auf durchschnittlich  $15,1 \pm 2,7$  mmHg ebenfalls deutlich, jedoch nicht signifikant gegenüber Baseline, ab (vgl. Abb. 19).

### 3.4 SSR-Behandlung mit arteriellem Blut

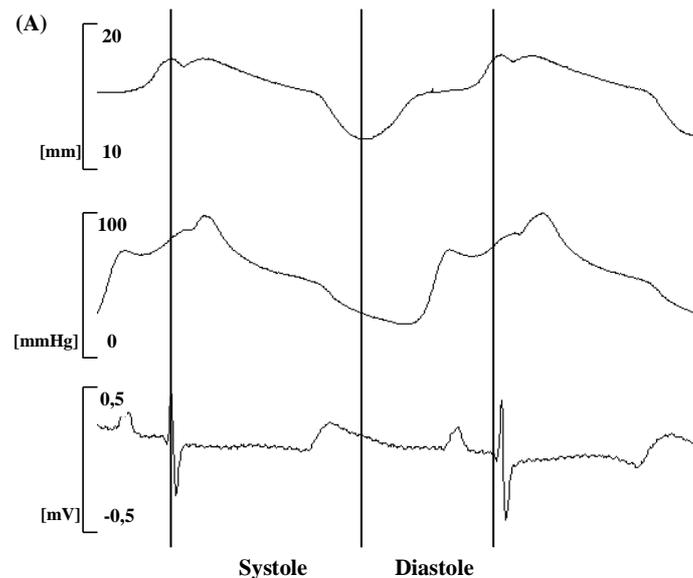
Unter retrograder Versorgung des akut ischämischen Myokards durch das SSR-Gerät verhielten sich die Parameter der globalen und regionalen Myokardfunktion sowie die koronarvenösen Druckverhältnisse gegenüber Kontrollokklusion wie folgt (vgl. Tab. 2):

Während der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) auf einem gegenüber Kontrollokklusion signifikant höheren Niveau erhalten werden konnte ( $74 \pm 4,7$  mmHg vs.  $68 \pm 2,7$  mmHg;  $p=0,048$ ), lag die mittlere Herzfrequenz (HF) der Versuchstiere signifikant niedriger ( $79 \pm 4,2$  min<sup>-1</sup> vs.  $86 \pm 2,2$  min<sup>-1</sup>;  $p=0,045$ ). Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) war mit Werten von durchschnittlich  $12,5 \pm 1,7$  mmHg vs.  $14,7 \pm 2,9$  mmHg zwar geringer als unter Kontrollokklusion, eine statistische Signifikanz war jedoch nicht nachzuweisen. Während unter SSR-Behandlung eine gegenüber Kontrollokklusion signifikant erhöhte maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $dP/dt_{max}$ ) zu verzeichnen war ( $996 \pm 85$  mmHg/s vs.  $890 \pm 72$  mmHg/s;  $p=0,046$ ), war die maximale linksventrikuläre Druckabfallsgeschwindigkeit ( $dP/dt_{min}$ ) gegenüber Kontrollokklusion nicht signifikant verändert ( $-964 \pm 62$  mmHg/s vs.  $-952 \pm 85$  mmHg/s). Insgesamt konnte die globale Herzfunktion unter akuter myokardialer Ischämie durch SSR-Behandlung mit arteriellem Blut signifikant verbessert werden.

Weiterhin konnte durch die SSR-Behandlung mit arteriellem Blut - wie in früheren Untersuchungen bereits nachgewiesen<sup>13</sup> - während kompletter LAD-Ischämie eine deutliche Aufrechterhaltung der regionalen Kontraktilität erzielt werden. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, konnte die SES gegenüber Kontrollokklusion auf Werte von durchschnittlich  $19,1 \pm 2,1$  %EDL signifikant verbessert werden ( $19,1 \pm 2,1$  %EDL vs.  $0,09 \pm 0,9$  %EDL;  $p=0,0005$ ). Dies entspricht einem Erhalt der regionalen Myokardfunktion auf einem Niveau von durchschnittlich  $83 \pm 4$  % der Baseline (vgl. Abb. 18).

Das aus vorherigen Untersuchungen bereits bekannte koronarvenöse Druckprofil während SSR-Behandlung bestätigte sich in vorliegender Untersuchung und ist in Abb. 15 dargestellt. Wie beabsichtigt, kommt es zu einem Anstieg des koronarvenösen Druckes in der Diastole, welcher sein Maximum am Beginn der folgenden Systole erreicht. Unmittelbar anschließend erfolgt ein durch die intermittierende Absaugung mitbedingter Druckabfall in der verbleibenden Systole.

Wie erwartet, kam es unter Behandlung mit SSR zu einem signifikanten Anstieg sowohl der mittleren als auch der systolischen koronarvenösen Drücke gegenüber Kontrollokklusion ( $CVP_{\text{mean}}$ :  $63,4 \pm 5,0$  mmHg vs.  $18,2 \pm 1,0$  mmHg,  $p=0,002$ ;  $CVP_{\text{sys}}$ :  $78,4 \pm 9,5$  mmHg vs.  $18,6 \pm 4,0$  mmHg,  $p=0,004$ ; vgl. Abb. 19).



**Abb. 15: Originalregistrierungen während SSR-Behandlung des akut ischämischen LAD-Stromgebietes:** Subendokardiale Segmentverkürzung (Abstand der Ultraschall-Kristalle [mm]) (oben); Koronarvenöser Druck in der anterioren Herzvene [mmHg] (Mitte); EKG [mV] (unten). Beachte das - durch die EKG-synchronisierte, druckregulierte Retroinfusatabgabe bedingte - spezifische koronarvenöse Druckprofil.

### 3.5 Retrograde Perfusion über den venösen VPASS™

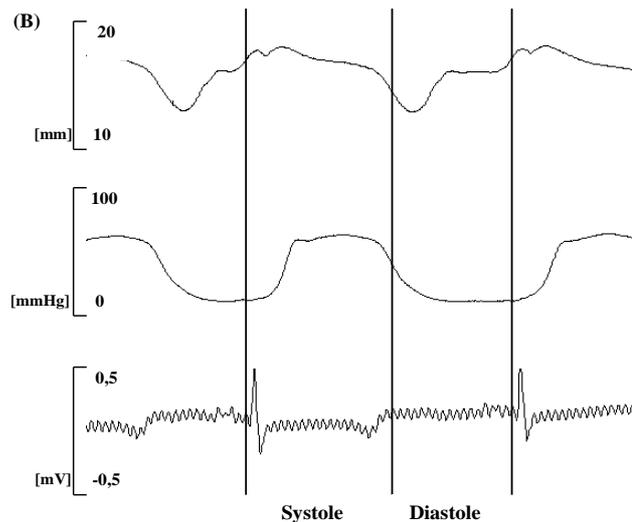
#### 3.5.1 Einfluss auf globale Herzfunktion, regionale Myokardkontraktilität sowie koronarvenöses Druckprofil

Während kompletter LAD-Ischämie und gleichzeitiger retrograder Perfusion über den venösen VPASS™ verhielten sich die Parameter der globalen Herzfunktion, die regionale Myokardkontraktilität sowie das koronarvenöse Druckprofil gegenüber Kontrollokklusion wie folgt (vgl. Tab. 2):

Mit durchschnittlich  $79 \pm 4,4$  mmHg war der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) signifikant höher ( $79 \pm 4,4$  mmHg vs.  $68 \pm 2,7$  mmHg;  $p=0,027$ ), während die mittlere Herzfrequenz keine wesentliche Änderung erfuhr ( $83 \pm 4,0$  min<sup>-1</sup> vs.  $86 \pm 2,2$  min<sup>-1</sup>). Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) lag gegenüber Kontrollokklusion signifikant niedriger ( $11,5 \pm 1,9$  mmHg vs.  $14,7 \pm 2,9$  mmHg;  $p=0,036$ ). Während sich die maximale linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit ( $dP/dt_{max}$ ) gegenüber Kontrollokklusion signifikant erhöht zeigte ( $1016 \pm 63$  mmHg/s vs.  $890 \pm 72$  mmHg/s;  $p=0,015$ ), erfuhr die maximale Druckabfallgeschwindigkeit keine signifikante Änderung ( $dP/dt_{min}$ :  $-979 \pm 61$  mmHg/s vs.  $-952 \pm 85$  mmHg/s). Zusammengefasst gewährleistete die retrograde Perfusion über den venösen VPASS™ während akuter Myokardischämie eine signifikante Verbesserung der globalen Herzfunktion gegenüber Kontrollokklusion.

Ebenso konnte eine signifikante Verbesserung der regionalen myokardialen Kontraktilität gegenüber Kontrollokklusion beobachtet werden. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, betrug hierbei die subendokardiale Segmentverkürzung durchschnittlich  $15,5 \pm 1,4$  % der enddiastolischen Länge (vs.  $0,09 \pm 0,9$  %EDL;  $p=0,0006$ ). Dies entspricht einem Erhalt der regionalen Myokardfunktion auf einem Niveau von  $67 \pm 6$  % der Baseline (vgl. Abb. 18).

Wie erwartet, führt Bluteinstrom aus dem linken Ventrikel durch den venösen VPASS™ in die distale anteriore Herzvene zu einem steilen Anstieg des koronarvenösen Druckes kurz nach Beginn der Systole. Dieser wird gefolgt von einem drastischen Abfall auf nahezu 0 mmHg während der Diastole, welcher auf Drainage durch den klappenlosen ventrikulo-koronarvenösen Bypass zurückzuführen ist (vgl. Abb. 16). Unter retrograder Perfusion über den venösen VPASS™ stiegen sowohl der mittlere ( $CVP_{mean}$ :  $38,9 \pm 3,7$  mmHg vs.  $13,7 \pm 2,3$  mmHg;  $p=0,016$ ) als auch der systolische ( $CVP_{sys}$ :  $55,0 \pm 4,2$  mmHg vs.  $15,1 \pm 2,7$  mmHg;  $p=0,009$ ) koronarvenöse Druck signifikant gegenüber Kontrollokklusion an (vgl. Abb. 19).

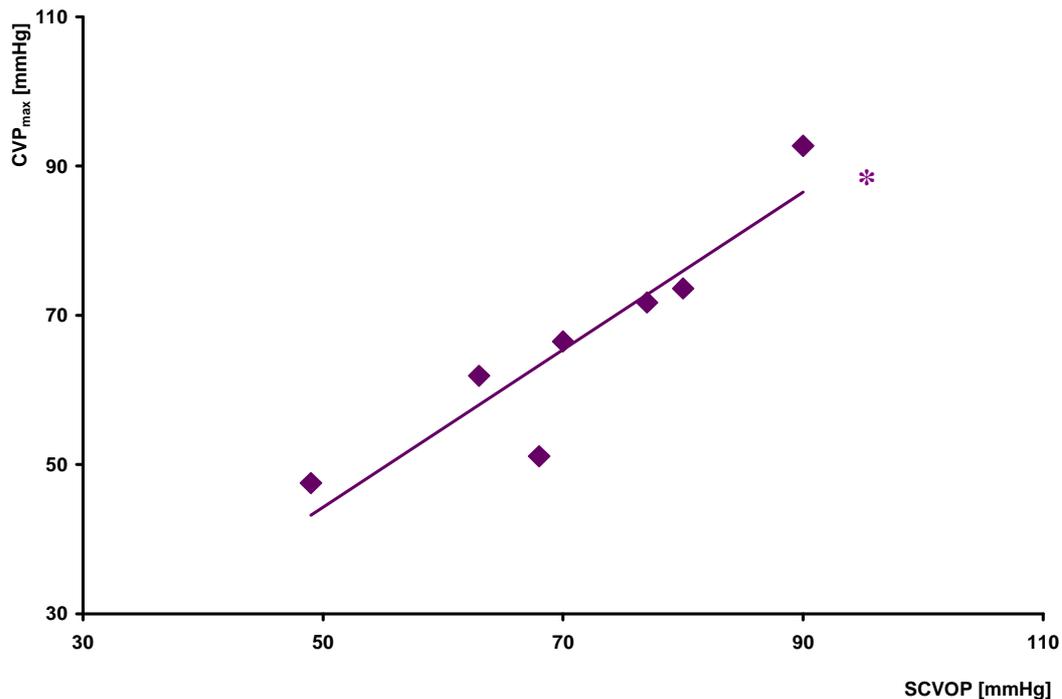


**Abb. 16: Originalregistrierungen während retrograder Perfusion des akut ischämischen LAD-Stromgebietes über den venösen VPASS™:** Subendokardiale Segmentverkürzung (Abstand der Ultraschall-Kristalle [mm]) (oben); Koronarvenöser Druck in der anterioren Herzvene [mmHg] (Mitte); EKG [mV] (unten). Beachte das durch den venösen VPASS™ bedingte spezifische koronarvenöse Druckprofil.

### 3.5.2 Koronarvenöser Spitzendruck während retrograder Perfusion über den VPASS™

Unter den Bedingungen des venösen VPASS™ stellt der am Ende der isovolumetrischen Anspannungsphase herrschende Druckgradient zwischen linker Herzkammer und anteriorer Koronarvene die treibende Kraft für den retrograden Einstrom linksventrikulären Blutes ins Zielgebiet der Ischämie dar. Diese Druckdifferenz war bei allen Versuchstieren ähnlich und bewegte sich zwischen 90-96 mmHg (Mittelwert:  $92,8 \pm 1,0$ ).

Der aus der retrograden Perfusion über den ventrikulo-koronarvenösen Bypass in der Systole resultierende koronarvenöse Spitzendruck ( $CVP_{max}$ ) war jedoch bei jedem Tier deutlich verschieden und bewegte sich zwischen 48 und 93 mmHg (Mittelwert:  $66,4 \pm 5,3$ ). Interessanterweise konnte in vorliegender Arbeit gezeigt werden, dass bei jedem der Versuchstiere ein enger Zusammenhang zwischen dem individuellen systolischen koronarvenösen Verschlussdruck (SCVOP) und dem unter Perfusion über den venösen VPASS™ erreichten Spitzendruck ( $CVP_{max}$ ) bestand ( $r = 0.91$ ; vgl. Abb. 17).



**Abb. 17: Korrelation von SCVOP (individueller systolischer koronarvenöser Verschlussdruck) und CVP<sub>max</sub> (koronarvenöser Spitzendruck während Perfusion über den venösen VPASS™)**  
 ◆ jeweils ein Tier; \*r = 0,91

### 3.5.3 Ergebnisse der 2-stündigen retrograden Perfusion über den venösen VPASS™

Bei vier Versuchstieren wurde nach Abschluss des randomisierten Meßprotokolls und erneuter Baseline-Erhebung die retrograde Perfusion über den venösen VPASS™ während einer 2-stündigen kompletten LAD-Okklusion aufrechterhalten. Während dieser Zeitspanne waren alle Versuchstiere hämodynamisch stabil. Es traten weder Herzrhythmusstörungen noch maßgebliche Schwankungen der Parameter der globalen Herzfunktion auf.

Am Ende dieser 2-stündigen Phase, in welcher das ischämische LAD-Gebiet ausschließlich retrograd mit aus dem linken Ventrikel rekrutiertem Blut versorgt wurde, verhielten sich die Parameter der globalen und regionalen Myokardfunktion gegenüber zugehöriger Baseline wie folgt (vgl. Tab. 2):

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) sank von durchschnittlich  $80 \pm 2,9$  mmHg auf durchschnittlich  $74 \pm 3,2$  mmHg signifikant ab ( $p=0,043$ ), wohingegen die mittlere Herzfrequenz keine signifikante Änderung erfuhr ( $85 \pm 2,8$  min<sup>-1</sup> vs.  $86 \pm 3,1$  min<sup>-1</sup>). Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) lag mit Werten von durchschnittlich  $11,8 \pm 2,0$  mmHg signifikant höher ( $11,8 \pm 2,0$  mmHg vs.  $9,9 \pm 2,1$

mmHg;  $p=0,035$ ). Während die maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $dP/dt_{max}$ ) sich nicht signifikant gegenüber Baseline veränderte ( $857 \pm 67$  mmHg/s vs.  $989 \pm 86$  mmHg/s), war die maximale linksventrikuläre Druckabfallsgeschwindigkeit ( $dP/dt_{min}$ ) mit durchschnittlich  $-939 \pm 95$  mmHg/s signifikant vermindert ( $-939 \pm 95$  mmHg/s vs.  $-1069 \pm 121$  mmHg/s). Insgesamt waren die Parameter der globalen Herzfunktion nach 2-stündiger retrograder Perfusion durch den venösen VPASS™ trotz kompletter LAD-Okklusion auf befriedigendem Niveau erhalten.

Auch die regionale kontraktile Myokardfunktion war nach 2-stündiger kompletter LAD-Okklusion durch den venösen VPASS™ erhalten. So betrug die subendokardiale Segmentverkürzung (SES) noch durchschnittlich  $13,8 \pm 1,7$  % der enddiastolischen Länge (%EDL). Dies entspricht einem Erhalt der regionalen Kontraktilität auf einem Niveau von  $61 \pm 7$  % der zugehörigen Baseline.

n=7	LAD-Kontrollokklusion	SSR-Behandlung	Venöser VPASS™	n=4 Venöser VPASS™ 2 h
<b>MAP [mmHg]</b>	68 ± 2,7 *	74 ± 4,7 <sup>†</sup>	79 ± 4,4 <sup>†</sup>	74 ± 3,2*
<b>HF [S/min]</b>	86 ± 2,2	79 ± 4,2 <sup>†</sup>	83 ± 4,0	85 ± 2,8
<b>LVEDP [mmHg]</b>	14,7 ± 2,9 *	12,5 ± 1,7	11,5 ± 1,9 <sup>†</sup>	11,8 ± 2,0*
<b>dP/dt<sub>max</sub> [mmHg/s]</b>	890 ± 72 *	996 ± 85 <sup>†</sup>	1016 ± 63 <sup>†</sup>	857 ± 67
<b>dP/dt<sub>min</sub> [mmHg/s]</b>	-952 ± 85 *	-964 ± 62	-979 ± 61	-939 ± 95*
<b>SES [%EDL]</b>	0,09 ± 0,9 *	19,1 ± 2,1 <sup>†</sup>	15,5 ± 1,4 <sup>†</sup>	13,8 ± 1,7

**Tabelle 2: Parameter der globalen und regionalen Myokardfunktion:** unter LAD-Kontrollokklusion; SSR-Behandlung sowie Perfusion über den venösen VPASS™ (über 90 sec: n=7; sowie über 2h: n=4)

**MAP** = mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]; **HF** = Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ]; **LVEDP** = linksventrikulärer enddiastolischer Druck [mmHg]; **dP/dt<sub>max</sub>** = maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel [mmHg/s]; **dP/dt<sub>min</sub>** = maximale Druckabfallsgeschwindigkeit im linken Ventrikel [mmHg/s]; **SES** = subendokardiale Segmentverkürzung [%EDL = Prozent der enddiastolischen Länge]

\***p** < 0,05 vs. Baseline (vgl. Tabelle1), <sup>†</sup>**p** < 0,05 vs. Kontrollokklusion

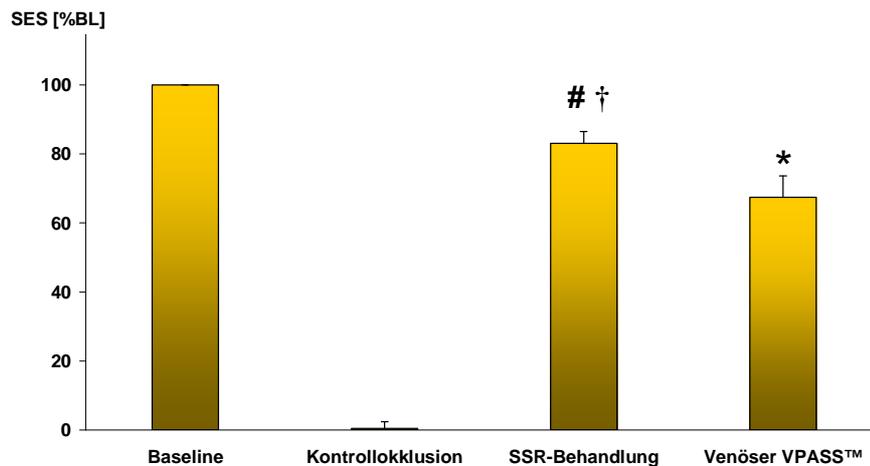
### **3.6 Retrograde Perfusion von akut ischämischem Myokard: Vergleich von venösem VPASS™ und SSR-Behandlung**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der retrograden Perfusion akut ischämischen Myokards durch den Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypass (venöser VPASS™) denen der als Referenzmethode dienenden Selektiven Synchronisierten Retroinfusion (SSR) gegenübergestellt.

Da hinsichtlich der Parameter der globalen Herzfunktion kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Verfahren bestand, wird hierbei auf die regionale Myokardfunktion sowie die koronarvenösen Drücke eingegangen.

#### **3.6.1 Regionale kontraktile Myokardfunktion**

Erwartungsgemäß resultierten alle 90-sekündigen Kontrollokklusionen der LAD in einem Abfall der subendokardialen Segmentverkürzung auf unter 5% der Ausgangswerte. Durchschnittlich wurde die regionale Myokardfunktion im Zielgebiet der Ischämie auf  $0,4 \pm 2$  % der Baseline reduziert. Im Gegensatz dazu wurde mittels SSR ein Erhalt der regionalen Myokardfunktion auf einem Niveau von durchschnittlich  $83 \pm 4$  % der Baseline erzielt. Auch unter retrograder Versorgung des ischämischen LAD-Gebietes über den venösen VPASS™ konnte eine gegenüber Kontrollokklusion signifikante Verbesserung der regionalen Kontraktilität nachgewiesen werden, entsprechend einem Erhalt der subendokardialen Segmentverkürzung auf einem Niveau von  $67 \pm 6$  % der Baseline. Der direkte Vergleich beider Methoden zeigt, dass aus der retrograden Perfusion über den venösen VPASS™ ein gegenüber SSR-Behandlung zwar geringgradig, jedoch signifikant niedrigerer Erhalt der regionalen Myokardfunktion resultiert ( $p=0,047$ ). Dieser Unterschied entspricht gegenüber Baseline einem durchschnittlich  $17,4 \pm 2,2$  % niedrigerem Niveau (vgl. Abb. 18).



**Abb. 18: Vergleich von retrograder Perfusion über den venösen VPASS™ und SSR-Behandlung hinsichtlich regionaler Myokardfunktion bei akuter LAD-Ischämie in Bezug zur Baseline**

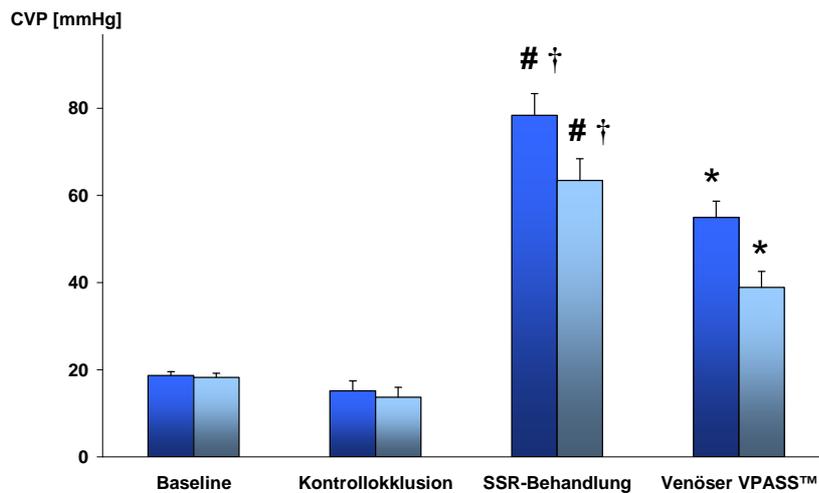
Subendokardiale Segmentverkürzung (SES) in % der Baseline [%BL]: gelbe Säulen;

\* $p < 0,05$ : venöser VPASS™ vs. Kontrollokklusion; # $p < 0,05$ : SSR vs. Kontrollokklusion;

† $p < 0,05$ : SSR vs. venöser VPASS™

### 3.6.2 Koronarvenöse Druckverhältnisse

Wie erwartet, führte sowohl die Behandlung mittels SSR als auch die durch den venösen VPASS™ gewährte retrograde Perfusion zu einem gegenüber Kontrollokklusion signifikanten Anstieg des mittleren und systolischen koronarvenösen Druckes. Stellt man die unter der jeweiligen Behandlung resultierenden koronarvenösen Drücke einander gegenüber, so zeigt sich dass während retrograder Perfusion über den venösen VPASS™ jeweils signifikant niedrigere mittlere und systolische koronarvenöse Druckwerte vorherrschten als unter SSR-Behandlung ( $CVP_{\text{mean}}$ :  $63,4 \pm 5$  mmHg vs.  $38,9 \pm 3,7$ ;  $p=0,023$ ;  $CVP_{\text{sys}}$ :  $78,4 \pm 9,5$  vs.  $55 \pm 4,2$ ;  $p=0,032$ ) (vgl. Abb. 19).



**Abb. 19: Koronarvenöse Druckverhältnisse: Vergleich von retrograder Perfusion über den venösen VPASS™ und SSR-Behandlung gegenüber Kontrollokklusion**

Systolischer Koronarvenendruck (CVP<sub>sys</sub>): dunkelblaue Säulen; mittlerer Koronarvenendruck (CVP<sub>mean</sub>): hellblaue Säulen;

\***p**< 0,05: venöser VPASS™ vs. Kontrollokklusion; #**p**< 0,05: SSR vs. Kontrollokklusion; †**p**< 0,05: SSR vs. venöser VPASS™

### 3.6.3. Zusammenhang zwischen SCVOP und Effektivität der retrograden Perfusion

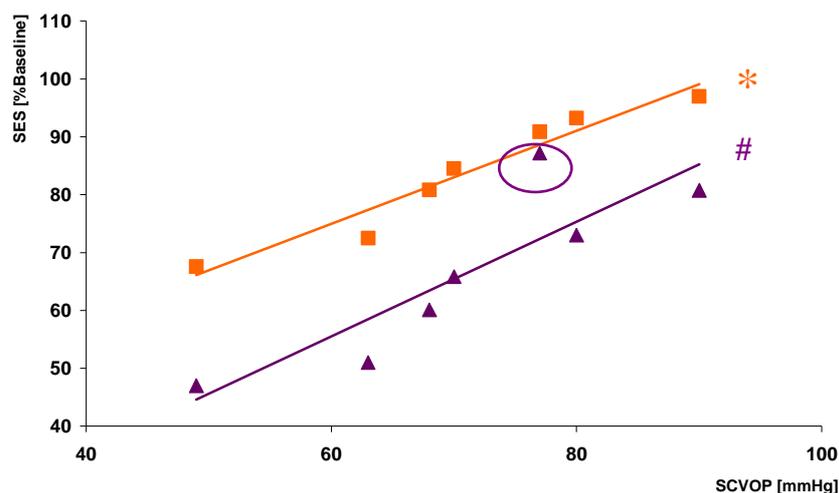
Wie schon beschrieben, besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem individuellen systolischen Verschlussdruck eines Koronarvenensystems und der Effektivität einer an diesem System durchgeführten SSR-Behandlung, wobei höhere SCVOP-Werte mit einer gesteigerten Effektivität der retrograden Behandlung einhergehen. Dieser Zusammenhang konnte in vorliegender Arbeit für die Retroinfusions-Behandlung der Versuchstiere bestätigt werden. Abb. 20 stellt den Sachverhalt graphisch dar, wobei der individuelle systolische koronarvenöse Verschlussdruck (SCVOP) auf der Abszisse und die subendokardiale Segmentverkürzung (SES) in Prozent der Baseline [%BL] auf der Ordinate aufgetragen sind (□ jeweils ein Tier; \* $r=0,97$ ).

In vorliegender Untersuchung konnte gezeigt werden, dass ein ähnlicher linearer Zusammenhang auch für den venösen VPASS™ besteht: Ein höherer individueller SCVOP geht mit einer gesteigerten Effektivität der retrograden Perfusion einher. Diese Korrelation ist ebenfalls in Abb. 20 dargestellt (Δ jeweils ein Tier; # $r=0,87$ ). Betrachtet man die Effektivität beider Methoden im Vergleich, so ist erkennbar, dass

die retrograde Perfusion über den venösen VPASS™ die regionale Kontraktilität auf einem durchschnittlich geringeren Niveau erhält (vgl. Kapitel 3.6.1).

Interessant und daher einzeln hervorzuheben sind die Ergebnisse des Versuchstieres, bei welchem es durch eine geringfügig in Richtung des linken Ventrikels versetzte Positionierung des VPASS™ (vgl. Kapitel 3.1.3) zu einem „Klappen-ähnlichen Mechanismus“ gekommen sein könnte (Kennzeichnung dieses Tieres in Abb. 20 durch einen violetten Kreis) : Bei einem verhältnismäßig hohen individuellen SCVOP von 77 mmHg erwies sich die SSR-Behandlung mit arteriellem Blut bei diesem Schwein als in zu erwartendem Maße erfolgreich (Erhalt der regionalen Kontraktilität auf einem Niveau von 90,9% der Baseline).

Die retrograde Perfusion über den venösen VPASS™ jedoch konnte bei diesem Tier einen Erhalt der regionalen Kontraktilität erzielen, welcher das bei den anderen Versuchstieren beobachtete Verhältnis übertraf. Mit der auf einem Niveau von 87,2% der Baseline erhaltenen subendokardialen Segmentverkürzung hebt sich die Effektivität der durchgeführten VPASS™-Perfusion deutlich von jener der anderen Tiere ab (VPASS™:  $67 \pm 6$  % der Baseline) und korreliert mit den durch SSR-Behandlung erzielten Ergebnissen (SSR:  $83 \pm 4$  % der Baseline).



**Abb. 20: Korrelation von SCVOP (individueller systolischer koronarvenöser Verschlussdruck) und Effektivität der jeweiligen retrograden Perfusionsmethode (erzielte subendokardiale Segmentverkürzung (SES) in % der Baseline [%BL]):**

- SSR- Behandlung, jeweils ein Versuchstier; \* $r = 0,97$ ;
- ▲ Perfusion mittels venösem VPASS™, jeweils ein Versuchstier; #  $r = 0,87$ ;
- einzeln hervorzuhebendes Versuchstier, vgl. Text.

## 4. Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methoden

#### 4.1.1 Tierexperimentelles Modell akuter myokardialer Ischämie

Für die Experimente der vorliegenden Arbeit wurden Tiere der Rasse Deutsches Landschwein gewählt, da diese bezüglich Koronaranatomie und –physiologie große Ähnlichkeit zum Menschen aufweisen<sup>39;103;114;129</sup> und deshalb in den letzten Jahren zunehmend Verwendung in der kardiologischen Forschung gefunden haben<sup>118</sup>.

Der Hauptunterschied gegenüber anderen gängigen Versuchstieren (z. B. dem Hund) besteht darin, dass beim Schwein - ähnlich wie beim Menschen - eine nur geringe Zahl präexistenter koronarer Kollateralen vorhanden ist<sup>103;108;130</sup>. Im Falle eines akuten Kompletverschluss einer Koronararterie verbleibt daher im porcinen Myokard lediglich ein kollateraler Restblutfluß von ca. 1,5% gegenüber 8-37% beim Hund<sup>108;130</sup>, was im Falle akuter experimenteller Ischämie härtere Anforderungen an das zu untersuchende Therapieverfahren stellt<sup>102</sup>. Weitere Vorteile bestehen in guter Konstitution der Tiere sowie ethischen und ökonomischen Beweggründen<sup>114</sup>.

#### 4.1.2 Design des Versuchsprotokolls

Folgende Überlegungen führten zum Design des verwendeten Versuchsprotokolls: Um die technische Durchführbarkeit einer perkutanen Implantation eines Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypasses (venöser VPASS™) zu prüfen, sollte diese unmittelbar nach Narkotisierung und Instrumentalisierung der Versuchstiere am noch geschlossenen Thorax vorgenommen werden. Auf eine initiale Thorakotomie wurde bewusst verzichtet, um eine durch Freiliegen des Herzens bzw. direkte optische Kontrolle erleichterte Implantation zu vermeiden.

Die Effektivität des venösen VPASS™ als Methode der arteriellen Retroperfusion beziehungsweise des „Ventricular Sourcing“ sollte hinsichtlich einer Funktionsverbesserung unter akuter myokardialer Ischämie untersucht werden. Zur Evaluation der regionalen myokardialen Kontraktilität wurde die etablierte Ultraschall-Laufzeit-Methode gewählt (vgl. Kapitel 4.1.3). Ein direkter Vergleich der Effektivität

von venösem VPASS™ und SSR-Behandlung wurde angestellt, da dieses Kathetergestützte Verfahren bewiesenermaßen die effektivste Methode zur retrograden Kurzzeitapplikation von arteriellem Blut darstellt<sup>12;13</sup>. Es wurde somit das beste derzeit verfügbare Retroinfusions-Verfahren als Referenzmethode gewählt, um möglichst hohe Anforderungen an die Leistungen des Stent-basierten ventrikulokoronarvenösen Bypasses zu stellen.

Wichtig war hierbei die Planung eines intraindividuellen Vergleiches beider Methoden, da - wie im Folgenden noch näher erörtert wird - die Effektivität jeder retrograden Behandlung eng mit der individuellen Anlage des koronarvenösen Systems in Zusammenhang steht. Eine Randomisierung des Messprotokolls erschien maßgeblich, um eine regelhafte gegenseitige Beeinflussung der verschiedenen evaluierten Situationen zu vermeiden. So wären beispielsweise im Falle einer jeweils an erster Stelle erfolgten Kontrollokklusion Effekte im Sinne einer ischämischen Präkonditionierung nicht sicher auszuschließen gewesen.

#### 4.1.3 Sonomikrometrische Beurteilung der regionalen Myokardfunktion

Ein enger Zusammenhang zwischen nutritiver myokardialer Perfusion und regionaler Myokardfunktion ist in der Vergangenheit vielfach herausgearbeitet worden (sog. „contraction-perfusion-matching“)<sup>112;117</sup>, weshalb eine Einschränkung der regionalen Kontraktilität als sensibler Parameter für eine Ischämie des Herzmuskels gilt. Bereits in den fünfziger Jahren wurde eine vom Echolot abgeleitete und auf Ultraschall-Laufzeit-Messungen basierende Technik zur Erfassung linksventrikulärer Bewegungsmuster entwickelt<sup>29</sup>. Die Messmethode vereinfachte sich im weiteren Verlauf maßgeblich durch die Entwicklung piezoelektrischer Miniatur-Ultraschallkristalle, die direkt ins Myokard implantierbar sind und damit die Vermessung umschriebener Bereiche ermöglichen<sup>19;33</sup>. LeWinter et al. führten 1975 mit dieser Technik ein Mapping der zyklischen Bewegungen an Hundeherzen durch, wobei an verschiedenen Stellen entlang der großen Herzachse parallel zur Faserichtung in epikardialen und mittleren Wandschichten gemessen wurde<sup>66</sup>. Heimisch et al. befassten sich in einer Reihe von Untersuchungen intensiv mit der Sonomikrometrie und waren maßgeblich an der Etablierung einer optimalen Kristallpositionierung beteiligt. Die von ihnen favorisierte Platzierung der Kristalle im

subendokardialen Myokard - parallel zur kurzen und orthogonal zur langen Herzachse - findet bis heute breite Verwendung und Anerkennung<sup>45;52;53</sup>. Wesentliche Argumente für diese Position sind zum einen eine maßgebliche Beteiligung der parallel zur kurzen Herzachse ausgerichteten subendokardialen Myokardfasern an der linksventrikulären Pumpfunktion sowie zum anderen die Tatsache, dass dieser Bereich als „letzte Wiese“ die Ischämie-sensibelste Schicht des Herzmuskels darstellt. Darüber hinaus ist in den tiefen Schichten des Herzmuskels eine stabile Position der Ultraschall-Kristalle gewährleistet, die dort über einen längeren Versuchszeitraum verbleiben können<sup>53</sup>. Aus diesen Gründen wurde in vorliegender Untersuchung mit der beschriebenen Positionierung der Miniatur-Ultraschallkristalle gearbeitet.

#### 4.1.4 Intrakoronare Druckdrahtmessung

Eine Evaluation der Auswirkungen des venösen VPASS™ auf die koronarvenösen Drücke war in vorliegender Untersuchung essentiell, da aus Drucküberlastung resultierende Hämorrhagien in der Vergangenheit eine Hauptlimitation der chronischen Arterialisierung von Koronarvenen darstellten<sup>64;88</sup>.

Schon in der Anfangsphase der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) wurde versucht, intrakoronare Drücke zu messen, um Koronarstenosen detaillierter beurteilen zu können. Hierbei hinderliche technische Mängel und Messungenauigkeiten wurden mit der Entwicklung druckmessender Führungsdrähte Anfang der neunziger Jahre überwunden<sup>91</sup>. Unter Zuhilfenahme solcher „Druckdrähte“ kann die fraktionierte Flussreserve (definiert als Verhältnis zwischen mittlerem poststenotischen Koronardruck zu mittlerem aortalen Blutdruck unter Hyperämie) von Koronarien bestimmt werden. Dies stellt eine validierte Methode dar, um die hämodynamische Relevanz einer Koronarstenose beim Menschen zu beurteilen und über die Notwendigkeit einer Intervention zu entscheiden<sup>25;26;90;91</sup>.

Die kontinuierliche parallele Registrierung von linksventrikulärem Druck (LVP) und EKG ermöglichte eine Zuordnung der gemessenen koronarvenösen Druckprofile zu den Phasen des Herzzyklus.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

In vorliegender Untersuchung konnte in einem tierexperimentellen Modell am Schwein gezeigt werden, dass die rein perkutane Etablierung eines Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypasses (venöser VPASS™) ohne Auftreten von Komplikationen technisch durchführbar ist. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass die Direktverbindung zwischen linker Herzkammer und anteriorer Koronarvene (AIV) in der Lage ist, die regionale Myokardfunktion im Falle akuter Ischämie mittels retrograder Perfusion signifikant zu verbessern. Es kam hierbei zu einer signifikanten Erhöhung sowohl des mittleren ( $CVP_{mean}$ ) als auch systolischen ( $CVP_{sys}$ ) koronarvenösen Druckes in der AIV. Interessanterweise korrelierte bei jedem Versuchstier der individuelle, während retrograder Perfusion über den venösen VPASS™ erreichte Spitzendruck ( $CVP_{max}$ ) eng mit dem zuvor bestimmten individuellen systolischen koronarvenösen Verschlussdruck (SCVOP).

Im direkten Vergleich des venösen VPASS™ zur gewählten Referenzmethode - der Selektiven Synchronisierten Retroinfusion (SSR) - ergaben sich unter retrograder Perfusion durch den Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypass sowohl signifikant niedrigere mittlere und systolische koronarvenöse Drücke als auch ein Erhalt der regionalen Myokardfunktion auf signifikant geringerem Niveau. Außerdem zeigte dieser intraindividuelle Vergleich einen für beide Verfahren ähnlichen linearen Zusammenhang zwischen dem individuellen systolischen koronarvenösen Verschlussdruck (SCVOP) jedes Versuchstieres und dem Niveau, auf welchem das jeweilige retrograde Perfusionsverfahren die regionale Myokardfunktion bei diesem Individuum aufrechterhalten konnte.

### 4.2.1 Bisherige Ansätze zur chronischen Arterialisierung von Herzvenen

In der vorliegenden Arbeit wurde mittels perkutaner Implantation eines Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypasses (venöser VPASS™) die selektive Arterialisierung einer Herzvene mit dem Ziel verfolgt, eine systolische retrograde Perfusion ischämischen Myokards - in Verbindung mit diastolischer Drainage durch den klappenlosen VPASS™ in die linke Herzhöhle - zu erreichen. Im Folgenden

werden die Limitationen der bisher unternommenen Versuche zur selektiven Arterialisierung von Herzvenen besprochen.

#### 4.2.1.1 Limitationen chirurgischer Verfahrensansätze

Nach dem Scheitern einiger früher Versuche der globalen Arterialisierung des Sinus coronarius <sup>7;8</sup> wurde von herzchirurgischer Seite versucht, den vorwiegend druckbedingten Komplikationen Rechnung zu tragen. Dies geschah meist durch die selektive Arterialisierung einer singulären Herzvene mit Hilfe der Arteria mammaria <sup>10;38;88</sup>, teils – wegen erneut auftretender hämorrhagischer Komplikationen – auch kombiniert mit Schaffung einer Drainagemöglichkeit aus der begleitenden Koronararterie <sup>64;106</sup>. Naturgemäß wurden diese Verfahren zunächst tierexperimentell akut erprobt, wobei zum Teil auf die Anlage chirurgischer Anastomosen verzichtet und die temporäre retrograde Perfusion mit Hilfe von Kanülen und Tourniquets erzielt wurde <sup>10;100</sup>. Im Hinblick auf die unter Verwendung extrakorporaler Kreisläufe erzielten hohen Flussraten bleibt fraglich, inwieweit diese mittels in vivo chirurgisch etablierter Bypässe erreicht werden können. Dies gilt insbesondere für die Wahl der Arteria mammaria, welche sich bei Flussraten von unter 50 ml/min aus Sicht mehrerer Autoren als ungeeignet erwies <sup>9;56</sup>. Zudem wurde vielfach eine bestenfalls indirekte Evaluation der Effektivität unternommen, indem beispielsweise nur ausbleibende EKG-Veränderungen im Falle akut induzierter Ischämie nachgewiesen <sup>10</sup> oder das Vorliegen größerer Fisteln ausgeschlossen wurden <sup>38</sup>. Andere kardiochirurgische Gruppen konnten hingegen auch in chronischen Modellen positive Ergebnisse hinsichtlich Offenheit, Flussrate und Histologie verzeichnen <sup>20;57</sup>.

Die Applikation einzelner Techniken an einem jeweils sehr kleinen Kollektiv von Patienten, die nach dem damaligen Stand der Therapiemöglichkeiten No-option-Patienten darstellten, zeigte in einigen Fällen anfänglich ebenfalls ermutigende Ergebnisse <sup>9;38;88</sup>. Aufgrund mittel- bis längerfristig nur begrenzter Effektivität und wegen des Auftretens schwerer Komplikationen wie hämorrhagischer Infarzierung bei manchen Patienten <sup>88</sup> fanden diese chirurgischen Verfahren jedoch nie breite klinische Anwendung. Die wenig befriedigenden Ergebnisse hinsichtlich Langzeitoffenheit wurden von Seiten mancher Autoren durch die gleichzeitige Anlage konventioneller aortokoronarer Bypässe begründet (Phänomene des

konkurrierenden Flusses)<sup>88</sup> und könnten aus heutiger Sicht zusätzlich mit fehlender oder insuffizienter Antikoagulation in Zusammenhang stehen.

#### 4.2.1.2 Bedeutung bisheriger perkutaner Methoden

Trotz des enormen Fortschreitens perkutaner Methoden in den letzten Jahren wurden nach intensivem Literaturstudium nur zwei perkutane Ansätze zur Arterialisierung des koronarvenösen Systems gefunden, die den Versuchen der vorliegenden Arbeit vorausgingen: Patel et al. unternahmen im Jahre 2000 eine Katheter-gestützte Arterialisierung des Sinus coronarius bei Hunden<sup>89</sup>. Nach erfolgreicher Stentimplantation zwischen Koronarsinus und linkem Ventrikel erfolgte jedoch keine funktionelle Evaluation der Effektivität des Bypasses im Falle akuter myokardialer Ischämie. Die Hauptlimitation dieses Ansatzes muß darin gesehen werden, dass er das gesamte koronarvenöse Stromgebiet zum Ziel hatte. Die Komplikationen einer solchen globalen Arterialisierung sind bereits aufgezeigt worden. Hinzu kommt eine ungünstige anatomische Nähe zum hinteren Segel der Mitralklappe.

In jüngerer Vergangenheit wurde von der Gruppe um Oesterle eine rein perkutane Technik zur selektiven Arterialisierung einer Koronarvene, die sog. PICVA (percutaneous in situ coronary venous arterialisation), vorgestellt<sup>84</sup>. Diese Stent-basierte Direktverbindung zwischen Koronararterie und Begleitvene proximal einer koronararteriellen Stenose führt in Verbindung mit Blockade des koronarvenösen Abflusses in Richtung Sinus coronarius zu einer retrograden Versorgung des ischämischen Gebietes. Nach anfänglich ermutigenden Ergebnissen zeigten sich jedoch in ersten klinischen Studien negative Resultate, die vor allem mit der Komplexität des Implantationsverfahrens zusammenhingen. Zudem setzt die Schaffung der Direktverbindung strenge Parallelität von Koronararterie und –vene voraus, die in einigen Fällen im proximalen Zielbereich der LAD nicht gegeben ist<sup>85</sup>. Darüber hinaus stellt die Implantation des in sich gewinkelten Stentgrafts eine hohe Beanspruchung der fragilen Gefäßwände (sowohl der dünnwandigen Koronarvene als auch der arteriosklerotisch veränderten Koronararterie) durch Scherkräfte dar und kann zu Läsionen führen. Eine weitere Limitation besteht in der proximalen Okklusion der Vene mittels perkutaner Implantation eines vaskulären Okkluders, die in

Ermangelung einer zusätzlich geschaffenen Drainagemöglichkeit eine chronische Drucküberlastung des abhängigen Myokards bedingen kann.

#### 4.2.2 Effektivität des venösen VPASS™ im Vergleich zur SSR-Behandlung bei akuter Myokardischämie

Auf dem Boden der dargelegten suboptimalen ersten Ergebnisse eines per se vielversprechenden therapeutischen Ansatzes bei koronarer Herzerkrankung im Endstadium wurde in der vorliegenden Arbeit ein neues perkutanes Verfahren zur selektiven Arterialisierung einer Herzvene etabliert. In Anbetracht der generell offenkundigen Vorteile einer interventionellen Methode sowie der zumeist vorhandenen Multimorbidität des avisierten Patienten-Kollektivs (No-Option-Patienten), wurde ein auf Ultraschall-gestützter Punktion basierendes Implantationsverfahren entwickelt. Mit diesem gelang die ventrikulo-koronarvenöse Direktverbindung nach Sondierung des linken Ventrikels und anschließender intramyokardialer Implantation eines Spezialstents in allen Fällen komplikationslos.

##### 4.2.2.1 Einfluss auf globale und regionale Myokardfunktion

Ein bedeutender Parameter hinsichtlich Effektivität und somit ein zentrales Ziel jeder revaskularisierenden Maßnahme ist der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der kontraktiven Funktion, welche Voraussetzung für eine ausreichende Auswurfleistung des Herzes ist. Während kardiochirurgische Untersuchungen zur chronischen Arterialisierung von Herzvenen häufig eine nur indirekte Evaluation des kardioprotektiven Potentials (Verringerung der Mortalität und Infarktgröße, Ausbleiben histologischer Schäden<sup>8;10;64</sup>) beinhalteten, wurden die positiven Effekte Katheter-gestützter Verfahren zur retrograden Applikation von arteriellem Blut hinsichtlich Erhaltung der regionalen Kontraktilität in der Vergangenheit bereits nachgewiesen<sup>13</sup>. Das durch den venösen VPASS™ erreichte „Ventricular Sourcing“ – systolischer Bluteinstrom gepaart mit diastolischer Drainage - resultiert jedoch in einem gänzlich anderen Perfusionsmuster als alle bisherigen Arterialisationsverfahren.

Hinsichtlich einer signifikanten Verbesserung der globalen Herzfunktion bei akuter Myokardischämie war die retrograde Perfusion über den venösen VPASS™ ebenso effektiv wie die Behandlung mit Selektiver Synchronisierter Retroinfusion (SSR). Die bei akuter myokardialer Ischämie mittels retrograder Perfusion über den venösen VPASS™ ebenfalls erreichte signifikante Verbesserung der regionalen Kontraktilität ( $67\% \pm 6\%$  der Baseline) ist ermutigend und legt eine nutritiv effektive retrograde Versorgung des ischämischen Herzmuskels nahe. Der gegenüber SSR-Behandlung mit arteriellem Blut ( $83 \pm 4\%$  der Baseline) signifikant geringere Funktionserhalt lässt sich anhand des differenten koronarvenösen Druck- und Flussprofils erklären (vgl. Kapitel 4.2.2.2). Es darf grundsätzlich nicht außer Acht gelassen werden, dass die SSR-Behandlung eine zeitlich limitierte myokardprotektive Maßnahme darstellt, wohingegen der venöse VPASS™ auf eine chronische retrograde Perfusion ischämischen Myokards abzielt.

Die Tatsache, dass die regionale Myokardfunktion beim Vorhandensein eines venösen VPASS™ während eines 2-stündigen Kompletverschlusses der LAD aufrechterhalten werden konnte, widerspricht der zum Teil postulierten Theorie, dass retrograde Perfusion nur einen sehr kurzfristigen Funktionserhalt erbringen könne<sup>64</sup>. Für die in manchen Untersuchungen beobachtete zunehmende Versteifung des Myokards scheint das Fehlen einer adäquaten Drainagemöglichkeit verantwortlich gewesen zu sein<sup>64</sup>. Obwohl die vorliegende Untersuchung nicht darauf ausgerichtet war, die chronischen Effekte einer retrograden Perfusion mittels venösem VPASS™ zu untersuchen, stützen die Ergebnisse der 2-stündigen VPASS™-Perfusion die Annahme, dass retrograder systolischer Fluß kombiniert mit diastolischer Drainage einen dauerhaften Erhalt der nutritiven Perfusion auf einem so moderatem Druckniveau gewährleisten könnte, dass eine Gewebsschädigung vermieden werden kann. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse zwischenzeitlich publizierter Pilotversuche bestätigt, die den venösen VPASS™ bei chronischer Myokardischämie am Schwein evaluierten: 30 Tage nach Implantation konnte durch Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT) eine Vitalität des abhängigen Myokards nachgewiesen werden<sup>51</sup> und lediglich im Falle verzögerter Kontrastierung im MRT fanden sich histologisch fokale subendokardiale Infarkte<sup>132</sup>.

#### 4.2.2.2 Auswirkungen auf das koronarenvenöse Druck- und Flussprofil

Folgende Überlegungen zu den während retrograder Perfusion über den venösen VPASS™ herrschenden koronarvenösen Druck- bzw. Flussverhältnissen sind wichtig und können zur Erklärung des zwar geringgradig, jedoch signifikant niedrigeren Erhaltes der regionalen Myokardfunktion gegenüber der SSR-Behandlung beitragen: Mit dem aus der systolischen Anspannung resultierenden linksventrikulären Druckanstieg kommt es zum kräftigen Einstrom arteriellen Blutes in die anteriore Koronarvene. Die Richtung des Blutflusses ist durch proximale Blockung der Vene (im Akutversuch durch den Ballon des SSR-Katheters) vorgegeben und führt zur erwünschten retrograden Perfusion des ischämischen LAD-Areals. Durch das Fehlen eines Klappenmechanismus innerhalb des venösen VPASS™ resultieren jedoch die unmittelbar folgende diastolische Relaxation des linken Ventrikels und der damit verbundene Saugeffekt in einem raschen Rückstrom, der den koronarvenösen Perfusionsdruck schnell abfallen lässt. Dies spiegelt sich in den unter Perfusion mittels venösem VPASS™ erhobenen koronarvenösen Druckwerten wider, welche zwar gegenüber Kontrollokklusion signifikant höher, gegenüber SSR-Behandlung jedoch signifikant niedriger lagen. Weiterhin ist zu bedenken, dass das mittels venösem VPASS™ erreichte retrograde Perfusionsmuster weniger dem physiologischen koronararteriellen Flussprofil entspricht als das mit der SSR-Behandlung generierte: So herrscht während der systolischen retrograden Perfusion durch den VPASS™ auch beim nahezu vollständigen Fehlen eines konkurrierenden antegraden Flusses (bedingt durch komplette Okklusion der LAD und das Fehlen maßgeblicher Kollateralisierung) ein höherer intramyokardialer Gegendruck, der eine nutritive Perfusion erschwert. Die SSR-Behandlung hingegen erreicht eine retrograde Perfusion während der Diastole, die sich bis in die folgende Systole erstreckt.

Infolge dieser Mechanismen ist denkbar, dass die retrograde Befüllung der koronaren Venolen und Kapillaren unter Perfusion mittels venösem VPASS™ zum einen weniger vollständig und zum anderen auf eine kürzere Zeitspanne des Herzschlages begrenzt sein könnte, was eine nutritiv weniger effektive Perfusion nahelegt. Diese Faktoren könnten den geringeren Erhalt der regionalen Myokardfunktion gegenüber SSR-Behandlung erklären. Umgekehrt muss jedoch erwähnt werden, dass diesen geringfügig negativeren Ergebnissen eine Begrenzung überhöhter und potentiell schädlicher Perfusionsdrücke durch die diastolische Drainage entgegensteht. Dieser

Mechanismus war in vorliegender Untersuchung maßgeblich am Ausbleiben der bisherigen Hauptkomplikation der Arterialisierung von Koronarvenen, nämlich der myokardialen Hämorrhagie, beteiligt.

An den Ergebnissen desjenigen Versuchstieres, bei dem es durch die leicht ventrikelwärts versetzte Position des Stentes zur Entstehung eines „Klappen-ähnlichen Mechanismus“ in der AIV gekommen war, wird die Ambivalenz des zuvor Erläuterten deutlich: Eine Verminderung des diastolischen Rückstroms führte bei diesem Schwein zu einer gesteigerten Effektivität der retrograden Perfusion mittels venösem VPASS™. Obwohl bei diesem Tier im Laufe der vorliegenden Untersuchung weder ein außergewöhnlich hoher koronarvenöser Spitzendruck erreicht noch in der postmortalen Untersuchung des Herzes ein Anhalt für hämorrhagische Veränderungen gefunden wurde, kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit das Erzielen eines „Klappen-ähnlichen Mechanismus“ für den Langzeitverlauf grundsätzlich erstrebenswert ist.

#### 4.2.2.3 Aspekte der koronarvenösen anatomisch-physiologischen Heterogenität: selbst-regulativer Mechanismus des individuellen Koronarvenensystems

In einer grundlegenden Untersuchung am Schwein befassten sich Oh et al. im Jahre 1992 detailliert mit den Verhältnissen von Flußrate, Venendruck und regionaler myokardialer Wandstärke während selektiver Retroperfusion der anterioren Herzvene <sup>86</sup>. In einem pumpengesteuerten Modell, das die Applikation verschiedener Perfusionsdrücke und Flussraten auf das AIV-Stromgebiet in Verbindung mit einer vollständigen Drainage durch die LAD erlaubte, konnten sie nachweisen, dass eine sukzessive Erhöhung der Flussrate zur kontinuierlichen Steigerung der regionalen Kontraktilität führte. Diese erreichte jedoch allmählich ein Plateau, welches bei weiterer Erhöhung der Flussmenge nicht mehr signifikant zu verbessern war. Eine gute regionale Funktion konnte dabei interessanterweise unabhängig von der nachweislich relativ geringen kapillären Durchblutung beobachtet werden. Die Erklärung für diese niedrige kapilläre Durchblutung trotz hoher Flussraten fand sich in vermehrtem Shunting, bedingt durch die Dehnung von Venolen und die Rekrutierung zusätzlicher Flussrouten. Die dennoch positiven Ergebnisse sprechen für einen nutritiv effektiven Stoffaustausch im koronarvenösen

Netzwerk. Weiterhin konnte ein zunächst nahezu linearer Zusammenhang zwischen gewähltem Fluß und resultierendem koronarvenösem Druck festgestellt werden. Dieser wies allerdings starke interindividuelle Schwankungen auf, welche wiederum in der individuellen Anlage der koronarvenösen Anatomie (Ausprägung von Shuntverbindungen) begründet liegen. Anhand zusätzlicher Druck-gesteuerter Silikon-Injektions-Versuche ließ sich die graduelle Rekrutierung venöser Reservoirs und diverser Shuntverbindungen bei steigenden Perfusionsdrücken visualisieren sowie eine Schädigung der mikrovaskulären Strukturen bei allzu hohen Perfusionsdrücken (>100 mmHg) histologisch nachweisen.

Auf dem Boden dieser Erkenntnisse wurde das wichtige Konzept der individuell zugeschnittenen Druckregulierung während Selektiver Synchronisierter Retroinfusion (SSR) erarbeitet, welches auch in vorliegender Untersuchung Verwendung fand. Durch die vorgegebene Limitierung des Retroinfusionsdruckes - welche mit Hilfe des zuvor erhobenen systolischen koronarvenösen Verschlussdruckes (SCVOP) jedes Tieres festgesetzt wird - wird der retrograde Blutfluß an die individuelle Kapazität des jeweiligen Koronarvenensystems angepasst. Dazu passend bestand ein linearer Zusammenhang zwischen individuellem SCVOP jedes Versuchstieres und der zugehörigen maximalen Wirksamkeit der Selektiven Synchronisierten Retroinfusion während Ischämie, was eine effizientere nutritive Perfusion auf Mikrozirkulationsebene bei Schweinen mit höherem SCVOP nahelegt. Folgende anatomisch-physiologische Überlegungen können dies erklären: Je niedriger das Spitzenplateau des SCVOP bei einem Individuum liegt, desto mehr Blut geht im Rahmen der Drainage aus den ernährenden Kapillaren oder den veno-venösen Netzwerken innerhalb der Mikrozirkulation<sup>86</sup> über veno-venöse oder veno-arterielle Kollateralen sowie „Thebesiansche Kanäle“ aus dem regionalen koronaren Gefäßsystem verloren<sup>76;125</sup>. In diesen Fällen mit geringerem SCVOP kann eine retrograde Behandlung folglich eine nutritiv weniger effektive Perfusion erbringen und vice versa.

Ein ähnlicher Zusammenhang wurde auch unter den Bedingungen des venösen VPASS™ beobachtet: Beim Vorhandensein eines ventrikulo-koronarvenösen Shunts stellt der Druckgradient zwischen linkem Ventrikel und Koronarvene die treibende Kraft für den systolischen retrograden Fluss in die Herzvene dar. Obwohl dieser Druckgradient am Beginn der Systole bei allen Schweinen annähernd gleich war, schwankte der daraus resultierende koronarvenöse Spitzendruck interindividuell und

zeigte eine enge Beziehung zum individuellen SCVOP, der vor Ischämie ermittelt worden war. Aus diesen Beobachtungen lässt sich schlussfolgern, dass das individuelle Koronarvenensystem beim Vorhandensein eines venösen VPASS™ in der Lage zu sein scheint, den primär unregulierten retrograden Fluss über eine graduelle Rekrutierung von Shuntverbindungen derart zu regulieren, dass der erzielte koronarvenöse Spitzendruck auf ein dem individuellen SCVOP ähnliches Niveau begrenzt wird.

Diese Entdeckung ist insofern äußerst wichtig, als sie darauf hin deutet, dass es möglich sein könnte, die Effektivität eines venösen VPASS™ für ein individuelles Koronarvenensystem „vorherzusagen“. Dies ließe sich mit minimalem Aufwand anhand einer vor Intervention durchgeführten Bestimmung des SCVOP erreichen und würde die Beschränkung einer Anwendung auf solche Individuen gewährleisten, die die geeignete koronarvenöse Anatomie mit sich bringen.

Aus alledem kann jedoch nicht geschlossen werden, dass eine Drucküberlastung des koronarvenösen Systems per se unmöglich ist. Vielmehr wurde in diversen Untersuchungen bestätigt, dass bei Überschreiten der Kapazität dieser Shuntverbindungen (durch zu hohe retrograde Flussraten oder –drücke) ödematöse und hämorrhagische Veränderungen des Myokards resultieren<sup>86</sup>. Es sei an dieser Stelle erinnert, dass sowohl im Falle der SSR-Behandlung als auch des venösen VPASS™ zusätzliche Regulationsmechanismen zur Verhinderung derartiger Komplikationen beitragen: Bei der Selektiven Synchronisierten Retroinfusion wird dies durch druckregulierte Abregelung des Systems in Verbindung intermittierender Absaugung gewährleistet. Im Falle des venösen VPASS™ sind der maximale Einstrom durch den Innendurchmesser des Shunts sowie der maximale „Retroinfusionsdruck“ durch den linksventrikulären Druck limitiert. Den zentralen Mechanismus der Drucklimitation im koronarvenösen System unter Perfusion über den venösen VPASS™ stellt jedoch die oben diskutierte diastolische Drainage in den linken Ventrikel dar: Diese macht den Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypass allen bisherigen chirurgischen und interventionellen Verfahren zur Arterialisierung von Koronarvenen überlegen.

#### 4.2.3 Mögliche Bedeutung der Ergebnisse für die klinische Anwendung eines Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypasses (venöser VPASS™)

Die in der vorliegenden Untersuchung gemachten ermutigenden Erfahrungen hinsichtlich der rein perkutanen Implantierbarkeit eines Stent-basierten ventrikulo-koronarvenösen Bypasses sowie dessen Vermögen, bei akuter myokardialer Ischämie einen regionalen Funktionserhalt ohne Anzeichen einer Drucküberlastung zu erbringen, lassen die Anwendung dieses neuartigen Therapieansatzes im Kollektiv der No-option-Patienten denkbar erscheinen.

Voraussetzung hierfür scheint - neben einem vernachlässigbaren antegraden Restfluß in der benachbarten Koronararterie (zur Vermeidung konkurrierender Flussphänomene) – die Einbringung eines Venenokkluders proximal des ventrikulo-koronarvenösen Bypasses zu sein. Es muss nämlich angenommen werden, dass im Falle eines Unterlassens dieser „Fluß-dirigierenden“ Maßnahme, welche in den Experimenten der vorliegenden Arbeit mittels Blockung des SSR-Katheters erreicht wurde, eine weniger effektive retrograde Perfusion stattfinden würde. Tierexperimentell konnte bereits gezeigt werden, dass die perkutane Einbringung solcher Koronarvenenokkluder technisch möglich ist <sup>51;132</sup>.

Folgende Punkte verdienen außerdem Beachtung: Obgleich der spezielle mit einer ePTFE-Membran umgebene Stent mit ausreichender Rigidität versehen wurde, um den auf ihn einwirkenden Radialkräften zu widerstehen, muss geprüft werden, inwieweit er den hohen intramyokardialen Drücken in vivo über einen langen Zeitraum ohne Deformierung standhalten kann. Eine Dislokation des Grafts durch die erheblichen Scherkräfte muß ebenso sicher ausgeschlossen werden. In diesem Zusammenhang könnte auch die den Stent umgebende Kunststoffmembran eine Rolle spielen, da eine durch sie bedingte Begünstigung der Verschieblichkeit nicht auszuschließen ist. Aus folgenden Gründen scheint die Membran jedoch unverzichtbar: Ihre abdichtende „Barrierefunktion“ verhindert den Austritt von durchströmendem Blut ins umgebende Myokard und damit auch dessen Kontakt mit dem thrombogenen Muskelgewebe. Umgekehrt verhindert sie das kontraktionsbedingte Prolabieren myokardialer Gewebeteile durch die maschenförmigen Lücken des Stents sowie ein Einwachsen von Myokardfasern. Demgegenüber steht die intrinsische Thrombogenität einer Kunststofffläche, der in geeigneter Weise Rechnung getragen werden muss. Eine zumindest passagere,

konsequente und multimodale Thrombozytenaggregationshemmung erscheint in diesem Zusammenhang unerlässlich.

Damit ist das essentielle Thema der „Patency“ oder Stentoffenheit angesprochen, welches auch in der herkömmlichen interventionellen Kardiologie noch nicht abschließend gelöst ist. Neben der akuten In-Stent-Thrombose ist vor allem eine überschießende Bildung von Neointima, die sog. Intimahyperplasie, gefürchtet und für In-Stent-Restenosen verantwortlich <sup>104</sup>. Im Rahmen der eingangs erwähnten klinischen Multicenter-Studie zum Einsatz eines Stent-basierten ventrikulo-koronararteriellen Bypasses beim Patienten <sup>16</sup> hat sich die Problematik der In-Stent-Restenose bereits offenbart <sup>15;119</sup>. In einigen tierexperimentellen Untersuchungen wurde nach Etablierung ventrikulo-koronarer Shuntverbindungen außerdem eine rasche Überwucherung des ventrikulwärts gerichteten Endes mit Endokard beobachtet <sup>73</sup>. Die Tatsache, dass das ventrikuläre Ende des venösen VPASS™ um einige Millimeter in die linke Herzhöhle hineinragt und somit räumlich vom Endokard getrennt ist, dürfte einen solchen Prozess jedoch zumindest verzögern. Chronische tierexperimentelle Untersuchungen müssen zeigen, inwieweit neben der konventionellen Antikoagulation die Verwendung eines Medikamenten-freisetzenden Stents zur Verhinderung eines Stentverschlusses sinnvoll sein könnte.

Ein weiteres Phänomen stellen Umbaumechanismen von Venen dar (sog. arterielles Remodeling), sobald diese in den arteriellen Stromkreis eingebunden werden <sup>58</sup>. Obwohl sich die bei Anwendung des venösen VPASS™ herrschenden Drücke in vorliegender Untersuchung als moderat erwiesen, ist bei chronischer Verwendung nicht auszuschließen, dass das koronarvenöse System durch die retrograde Perfusion einen adäquaten Umbaustimulus erfahren könnte.

## **4.3 Limitationen**

### **4.3.1 Tierexperimentelles Modell**

In folgenden Punkten muss die direkte Übertragbarkeit der in dieser Untersuchung am Großtiermodell gewonnenen Erkenntnisse kritisch hinterfragt werden: Trotz beachtlicher Ähnlichkeit der porcinen Koronaranatomie und –physiologie zu der des Menschen darf keine völlige Übereinstimmung angenommen werden <sup>86</sup>. Es bestehen

insbesondere auf der Ebene der koronarvenösen Mikroanatomie geringgradige quantitativ-strukturelle Unterschiede <sup>86</sup>. So sind das veno-venöse und Thebesianische System beim Schwein besonders ausgeprägt <sup>86;87</sup>, was ein vermehrtes Shunting unter Bedingungen des venösen VPASS™ vermuten lässt. Die anatomische Gegebenheit, dass beim Schwein die Vena hemiazygos anders als beim Mensch in die Vena cordis magna mündet soll hier der Vollständigkeit halber erwähnt werden, wenngleich davon keine Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu erwarten sind. Generell stellt sich jedoch die Frage, inwieweit die an einem Tiermodell mit an sich gesunder koronararterieller Strombahn gewonnenen Erkenntnisse auf die klinische Situation disseminiert arteriosklerotisch veränderter Herzkranzgefäße übertragbar sind. Dies gilt in besonderem Maße für die mikrovaskulären Strukturen des arteriellen Schenkels, auf deren Ebene die nutritive Perfusion vorrangig stattfindet. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass in vorliegender Arbeit eine verstärkte Ausschöpfung der nutritiven Funktion des venösen Schenkels der Mikrozirkulation angestrebt wurde, welcher selbst bei No-option-Patienten im Rahmen der Small Vessel Disease unberührt bleibt.

Folgende allgemeine Limitationen des tierexperimentellen Modelles seien ebenfalls kurz erwähnt: Es ist bekannt, dass volatile Anästhetika eine negativ inotrope Wirkung entfalten können <sup>23;61</sup>. Aus diesem Grunde wurde in vorliegender Untersuchung Enflurane eingesetzt, bei dem dieser Effekt bewiesenermaßen am geringsten ausgeprägt ist <sup>60;61</sup>. Auf die Verwendung anderer pharmakologischer Substanzen, die eine potentielle Beeinflussung der myokardialen Perfusion und Funktion bedingen könnten, wurde bewusst verzichtet. Obwohl streng auf zügige Präparation, möglichst geringe Traumatisierung und minimalen Blutverlust geachtet wurde, können Störeffekte durch die Thorakotomie, die mechanische Beatmung und die verhältnismäßig lange Dauer der Versuche nicht ausgeschlossen werden.

#### 4.3.2 Mögliche Limitationen einer perkutanen Implantation des venösen VPASS™ beim Patienten

Einschränkungen bezüglich der perkutanen Implantatierbarkeit eines ventrikulo-koronarvenösen Bypasses beim Patienten müssen dahingehend angenommen werden, dass Notwendigkeit besteht, die das Zielgebiet der Behandlung drainierende

Vene selektiv zu katheterisieren. Die zunächst notwendige Sondierung des Sinus coronarius ist nur äußerst selten nicht möglich, wofür zumeist rigide membranöse oder fenestrierte Klappen im Bereich des Ostiums verantwortlich sind <sup>125</sup>. Da Vorkommen und Verlauf der anterioren Herzvene (AIV) als Begleitvene des Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie (LAD) beim Menschen eine hohe Konstanz aufweisen (aberrante Verläufe finden sich in nur 1% der Fälle <sup>127</sup>), sollte die Implantation eines venösen VPASS™ bei den meisten Patienten mit langstreckiger Stenosierung oder Verschluss der LAD möglich sein. Dies ist klinisch insofern bedeutend, als die LAD eine häufige Manifestationstelle arteriosklerotischer Läsionen darstellt <sup>124</sup>. Es soll hier noch erwähnt werden, dass in seltenen Fällen eine systolische Kompression der anterioren Herzvene durch sie überkreuzende Muskelbrücken nicht gänzlich auszuschließen ist. Dies sollte jedoch keine generelle Kontraindikation für eine VPASS™-Implantation darstellen und würde - falls die Kompressionstelle sich proximal der Shuntverbindung befände - keine Beeinträchtigung des retrograden Blutflusses bedeuten.

Im Falle der Notwendigkeit einer Implantation eines venösen VPASS™ im Drainagegebiet des Ramus circumflexus der linken Koronararterie (RCX) könnten sich jedoch technische Schwierigkeiten ergeben, falls mehre drainierende Venen vorhanden sind. Dies ist bei circa 33% der Menschen der Fall <sup>127</sup>.

Darüber hinaus muss - aufgrund des Hineinragens des Stentendes in den linken Ventrikel - weiteren anatomischen Strukturen (Mitralklappenapparat) Beachtung geschenkt werden, wodurch eine weit proximale Positionierung des venösen VPASS™ erschwert wird. Diese ist jedoch durch die Notwendigkeit einer proximalen Blockung der Zielvene mittels Venenokkluders ohnehin limitiert.

## 5. Zusammenfassung

Die chronische Arterialisierung von Koronarvenen, eine Maßnahme zur retrograden Versorgung ischämischen Myokards, sowie das „Ventricular Sourcing“, die transmyokardiale Rekrutierung von arteriellem Blut aus der Herzkammer, sind alternative Revaskularisationsverfahren, die zur Behandlung der konventionell nicht therapierbaren koronaren Herzkrankheit (sog. No-option-Patienten) neuerliches Interesse hervorgerufen haben. Eine breite klinische Anwendung der Arterialisierung von Herzvenen fand bis dato hauptsächlich aufgrund hämorrhagischer Komplikationen im Rahmen der koronarvenösen Drucküberlastung nicht statt. Katheter-basierte Verfahren zur temporären retrograden Applikation arteriellen Blutes in ischämisches Myokard, deren effektivste Variante die Selektive Synchronisierte Retroinfusion (SSR) ist, umgehen diese Drucküberlastung.

In vorliegender Arbeit wurden die Therapieansätze der selektiven Arterialisierung einer Koronarvene und des „Ventricular Sourcing“ vereint: In einem tierexperimentellen Modell akuter Myokardischämie am Schwein (n=7) wurde eine rein perkutane Technik zur Implantation eines Stent-basierten Bypasses (sog. venöser VPASS™) zwischen linkem Ventrikel und anteriorer Herzvene entwickelt. In einem randomisierten Protokoll wurde die Effektivität dieser ventrikulo-koronarvenösen Shuntverbindung mittels Sonomikrometrie evaluiert und den Ergebnissen einer SSR-Behandlung mit arteriellem Blut direkt gegenübergestellt. Gleichzeitig wurden die Einflüsse beider Behandlungsverfahren auf die koronarvenösen Druckverhältnisse mittels Druckdrahtmessung untersucht, um eine eventuelle myokardiale Druckschädigung bei Anwendung des venösen VPASS™ auszuschließen. Zusätzlich wurde bei einem Teil der Versuchstiere (n=4) die Effektivität des venösen VPASS™ während einer 2-stündigen kompletten Ballonokklusion der LAD untersucht.

Die rein perkutane Etablierung der Direktverbindung mittels Ultraschall-gestützter transvasaler Ventrikelpunktion und anschließender Ballon-gestützter Implantation eines Spezialstents war bei allen Schweinen ohne Auftreten von Komplikationen erfolgreich. Es konnte gezeigt werden, dass durch retrograde Perfusion über den venösen VPASS™ während akuter LAD-Ischämie ein signifikanter Erhalt der regionalen Myokardfunktion auf einem Niveau von  $67 \pm 6\%$  der Baseline zu erzielen ist ( $p=0,0006$ ). Obwohl dieser regionale Funktionserhalt im Vergleich zur SSR-

Behandlung mit arteriellem Blut ( $83 \pm 4\%$  der Baseline) signifikant niedriger lag ( $p=0,047$ ), gewährleistete der venöse VPASS™ einen ausreichenden Erhalt der globalen Myokardfunktion.

Der Unterschied zwischen venösem VPASS™ und SSR ist durch ein differentes koronarvenöses Flussprofil und niedrigere koronarvenöse Perfusionsdrücke zu erklären, da die Direktverbindung zwischen linkem Ventrikel und anteriorer Herzvene zu systolischem Bluteinstrom (höherer intramyokardialer Gegendruck) und diastolischer Drainage führt. Hierbei herrschte ein gegenüber Kontrollokklusion signifikant erhöhter sowohl mittlerer ( $CVP_{\text{mean}}: 38,9 \pm 3,7$  mmHg,  $p=0,016$ ) als auch systolischer koronarvenöser Druck ( $CVP_{\text{sys}}: 55,0 \pm 4,2$  mmHg,  $p=0,009$ ). Beide koronarvenösen Drücke lagen jedoch signifikant niedriger als unter SSR-Behandlung ( $CVP_{\text{mean}}: 63,4 \pm 5,0$  mmHg,  $p=0,023$ ;  $CVP_{\text{sys}}: 78,4 \pm 9,5$  mmHg,  $p=0,032$ ).

Interessanterweise bestand für beide Verfahren ein ähnlicher linearer Zusammenhang zwischen individuellem systolischem koronarvenösem Verschlussdruck des Versuchstieres und Effektivität der retrograden Behandlung. Dabei korrelierten höhere Werte des vor Intervention bestimmten systolischen koronarvenösen Verschlussdruckes mit einem besseren myokardialen Funktionserhalt. Diese Korrelation spiegelt die individuell verschiedene Anlage des koronarvenösen Systems wider und birgt die Möglichkeit, die Effektivität einer retrograden Behandlung für ein Individuum vorherzusagen.

Obwohl die vorliegende Arbeit nicht darauf ausgelegt war, chronische Effekte einer retrograden Perfusion über venösen VPASS™ zu untersuchen, legen die Ergebnisse während 2-stündiger Okklusion der LAD mit Aufrechterhaltung der regionalen Myokardfunktion ( $61 \pm 7\%$  der Baseline) die Annahme nahe, dass systolischer retrograder Fluß in Kombination mit diastolischer Drainage einen dauerhaften Erhalt der regionalen nutritiven Perfusion auf einem moderaten, nicht gewebsschädigenden Druckniveau gewährleisten kann.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Ahmed SH, el-Rakhawy MT, Abdalla A, Harrison RG. A new conception of coronary artery preponderance. *Acta Anat.(Basel)* 1972; **83**: 87-94
2. Andreadis P, Natsikas N, Arealis E, Lazarides DP. The aorto-coronary venous anastomosis in experimental acute myocardial ischemia. *Vasc.Surg.* 1974; **8**: 45-52
3. Arealis EG, Moulopoulos SD, Kolff WJ. Attempts to increase blood supply to an acutely ischemic area of the myocardium by intermittent occlusion of the coronary sinus (preliminary results). *Med.Res.Eng* 1977; **12**: 4-7
4. Arealis EG, Volder JG, Kolff WJ. Arterialization of the coronary vein coming from an ischemic area. *Chest* 1973; **63**: 462-463
5. Barcelo A., De la Fuente L.M., Stertz S. Anatomic and Histologic Review of the Coronary Sinus. *Int.J.Morphol.* 2004; **22**: 331-338
6. Baroldi G. Distribution of arterio-atherosclerotic obstructive lesions in coronary arteries. *Vasc.Surg.* 1974; **8**: 53-59
7. BECK CS, LEIGHNINGER DS. Operations for coronary artery disease. *J.Am.Med.Assoc.* 1954; **156**: 1226-1233
8. BECK CS, Stanton E, Batiuchok W, Leiter E. Revascularization of heart by graft of systemic artery into coronary sinus. *J.Am.Med.Assoc.* 1948; **137**: 436-442

9. Benedict JS, Buhl TL, Henney RP. Cardiac vein myocardial revascularization. An experimental study and report of 3 clinical cases. *Ann.Thorac.Surg.* 1975; **20**: 550-557
10. Bhayana JN, Olsen DB, Byrne JP, Kolff WJ. Reversal of myocardial ischemia by arterialization of the coronary vein. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1974; **67**: 125-132
11. Boekstegers P, Diebold J, Weiss C. Selective ECG synchronised suction and retroinfusion of coronary veins: first results of studies in acute myocardial ischaemia in dogs. *Cardiovasc Res* 1990; **24**: 456-64
12. Boekstegers P, Giehl W, von Degenfeld G, Steinbeck G. Selective suction and pressure-regulated retroinfusion: an effective and safe approach to retrograde protection against myocardial ischemia in patients undergoing normal and high risk percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 1525-33
13. Boekstegers P, Peter W, von DG, Nienaber CA, Abend M, Rehders TC, Habazettl H, Kapsner T, von LM, Werdan K. Preservation of regional myocardial function and myocardial oxygen tension during acute ischemia in pigs: comparison of selective synchronized suction and retroinfusion of coronary veins to synchronized coronary venous retroperfusion. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1994; **23**: 459-469
14. Boekstegers P, Raake P, Al GR, Horstkotte J, Hinkel R, Sandner T, Wichels R, Meisner F, Thein E, March K, Boehm D, Reichenspurner H. Stent-based approach for ventricle-to-coronary artery bypass. *Circulation* 2002; **106**: 1000-1006

15. Boekstegers P, Raake P, Hinkel R, Pohl T, Kupatt C, Knez A, Christ F, Eifert S, Steinbeck G, Reichart B, Vicol C. Hemodynamic and vascular effects of ventricular sourcing by stent-based ventricle to coronary artery bypass in patients with multivessel disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2005; **112**: I304-I310
16. Boekstegers P, Steinbeck G, Bengel FM, Reichart B, Vicol C. First human experience with stent-based ventricle-to-coronary artery bypass. *Catheter.Cardiovasc.Interv.* 2004; **62**: 198-200
17. Boekstegers P, von Degenfeld G, Giehl W, Kupatt C, Franz W, Steinbeck G. Selective pressure-regulated retroinfusion of coronary veins as an alternative access of ischemic myocardium: implications for myocardial protection, myocardial gene transfer and angiogenesis. *Z Kardiol* 2000; **89 Suppl 9**: 109-12
18. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, Concannon CA, Cowan M, Edwards C, Fuster V, . Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation* 1994; **90**: 613-622
19. Bugge-Asperheim B, Leraand S, Kiil F. Local dimensional changes of the myocardium measured by ultrasonic technique. *Scand.J.Clin.Lab Invest* 1969; **24**: 361-371
20. Chiu CJ, Mulder DS. Selective arterialization of coronary veins for diffuse coronary occlusion. An experimental evaluation. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1975; **70**: 177-182

21. Chiu CJ, Mulder DS. Selective arterialization of coronary veins for diffuse coronary occlusion. *Surg.Forum* 1974; **25**: 156-158
22. Chiu CJ, Mulder DS. New surgical approach to diffuse coronary occlusion: selective arterialization of the coronary veins. *Adv.Exp.Med.Biol.* 1977; **82**: 340-341
23. Conzen P, Habazettl H, Vollmar B, Hobbhahn J, Peter K. [Volatile anesthetics in coronary disease]. *Klin.Anesthesiol.Intensivther.* 1991; **41**: 27-35
24. Costantini C, Sampaolesi A, Serra CM, Pacheco G, Neuburger J, Conci E, Haendchen RV. Coronary venous retroperfusion support during high risk angioplasty in patients with unstable angina: preliminary experience. *J Am Coll Cardiol* 1991; **18**: 283-92
25. De BB, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrickx GR, Wijns W. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation* 1996; **94**: 1842-1849
26. De BB, Pijls NH, Heyndrickx GR, Hodeige D, Kirkeeide R, Gould KL. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: theoretical basis and animal validation. *Circulation* 2000; **101**: 1840-1847
27. Drury JK, Yamazaki S, Fishbein MC, Meerbaum S, Corday E. Synchronized diastolic coronary venous retroperfusion: results of a preclinical safety and efficacy study. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1985; **6**: 328-335

28. Eggen DA, Strong JP, McGill HC, Jr. Coronary calcification. Relationship to clinically significant coronary lesions and race, sex, and topographic distribution. *Circulation* 1965; **32**: 948-955
29. ELLIS RM, FRANKLIN DL, RUSHMER RF. Left ventricular dimensions recorded by sonocardiometry. *Circ.Res.* 1956; **4**: 684-688
30. Emery RW, Carrel T, Wolf RK, Slepian MJ, Tweden KS. Description and evaluation of a ventriculo-coronary artery bypass device that provides bi-directional coronary flow. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2004; **25**: 43-50
31. Emery RW, Eales F, Van MC, Jr., Knudson MB, Solien EE, Tweden KS. Ventriculocoronary artery bypass results using a mesh-tipped device in a porcine model. *Ann.Thorac.Surg.* 2001; **72**: S1004-S1008
32. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; **92**: 657-671
33. Franklin D.L., Kemper W.S., Patrick T., McKown D. Technique for continuous measurement of regional myocardial segment dimensions in chronic animal preparations. *Fed.Proc.* 1973; **32**: 343
34. FRANKLIN DL, VAN CITTERS RL, RUSHMER RF. Left ventricular function described in physical terms. *Circ.Res.* 1962; **11**: 702-711

35. Freeman GL, LeWinter MM, Engler RL, Covell JW. Relationship between myocardial fiber direction and segment shortening in the midwall of the canine left ventricle. *Circ.Res.* 1985; **56**: 31-39
36. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N.Engl.J.Med.* 1992; **326**: 242-250
37. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N.Engl.J.Med.* 1992; **326**: 310-318
38. Gardner RS, Magovern GJ, Park SB, Dixon CM. Arterialization of coronary veins in the treatment of myocardial ischemia. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1974; **68**: 273-282
39. Geary GG, Smith GT, McNamara JJ. Defining the anatomic perfusion bed of an occluded coronary artery and the region at risk to infarction. A comparative study in the baboon, pig and dog. *Am.J.Cardiol.* 1981; **47**: 1240-1247
40. Giehl W, von Degenfeld G, Molnar A. The coronary veins as an alternative access to ischaemic myocardium : experiments in 260 patients undergoing high risk PTCA (abstract). *Eur Heart J* 2000; **21**: 162
41. GOLDMAN A, GREENSTONE SM, PREUSS FS, STRAUSS SH, CHANG ES. Experimental methods for producing a collateral circulation to the heart directly from the left ventricular. *J.Thorac.Surg.* 1956; **31**: 364-374

42. Gore JM, Weiner BH, Benotti JR, Sloan KM, Okike ON, Cuenoud HF, Gaca JM, Alpert JS, Dalen JE. Preliminary experience with synchronized coronary sinus retroperfusion in humans. *Circulation* 1986; **74**: 381-388
43. Grant R.T., Viko L.E. Observations on the anatomy of the thebesian vessels of the heart. *Heart* 1929; **15**: 103
44. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; **1**: 263
45. Hagl S, Heimisch W, Meisner H, Erben R, Baum M, Mendler N, Sebening F. [Direct measurement of papillary muscle dynamics in the intact canine left ventricle during acute coronary occlusion (author's transl)]. *Thoraxchir.Vask.Chir* 1976; **24**: 303-308
46. Hagl S, Heimisch W, Meisner H, Erben R, Franklin D, Sebening F. [Ultrasound transit-time method for evaluation of regional myocardial function (author's transl)]. *Thoraxchir.Vask.Chir* 1975; **23**: 291-297
47. Hajduczki I, Jaffe M, Areeda J, Kar S, Nordlander R, Haendchen RV, Corday E. Preservation of regional myocardial ultrasonic backscatter and systolic function during brief periods of ischemia by synchronized coronary venous retroperfusion. *Am.Heart J.* 1991; **122**: 1300-1307
48. Hammond GL, Austen WG. Drainage patterns of coronary arterial flow as determined from the isolated heart. *Am.J.Physiol* 1967; **212**: 1435-1440

49. Harada K, Friedman M, Lopez JJ, Wang SY, Li J, Prasad PV, Pearlman JD, Edelman ER, Sellke FW, Simons M. Vascular endothelial growth factor administration in chronic myocardial ischemia. *Am.J.Physiol* 1996; **270**: H1791-H1802
50. Hatori N, Uriuda Y, Isozima K, Isono T, Okuda E, Hamada K, Nakahoshi I, Kurita A, Yoshizu H, Tanaka S. Short-term treatment with synchronized coronary venous retroperfusion before full reperfusion significantly reduces myocardial infarct size. *Am.Heart J.* 1992; **123**: 1166-1174
51. Hayase M, Kawase Y, Yoneyama R, Hoshino K, McGregor J, MacNeill BD, Lowe HC, Burkhoff D, Boekstegers P, Hajjar RJ. Catheter-based ventricle-coronary vein bypass. *Catheter.Cardiovasc.Interv.* 2005; **65**: 394-404
52. Heimisch W. Die Sonomikrometrie in der Herz- und Kreislaufforschung. 1989. München, Ludwig-Maximilians-Universität München.  
Ref Type: Thesis/Dissertation
53. Heimisch W. Regional Differences and Variability in Left ventricular Wall Motion. 2000.  
Ref Type: Book Chapter
54. Heimisch W, Hagl S, Mendler N. Regional differences in left ventricular wall motion. *Eur.Surg.Res.* 1981; **13**: 85

55. Hochberg MS. Hemodynamic evaluation of selective arterialization of the coronary venous system. An experimental study of myocardial perfusion utilizing radioactive microspheres. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1977; **74**: 774-783
56. Hochberg MS, Austen WG. Selective retrograde coronary venous perfusion. *Ann.Thorac.Surg.* 1980; **29**: 578
57. Hochberg MS, Roberts WC, Morrow AG, Austen WG. Selective arterialization of the coronary venous system. Encouraging long-term flow evaluation utilizing radioactive microspheres. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1979; **77**: 1-12
58. Holman WL. Long-term results of coronary artery bypass grafting. *Curr.Opin.Cardiol.* 1992; **7**: 990-996
59. Hort W, Kalbfleisch H, Kohler F, Milzner-Schwarz U, Frenzel H. [Proceedings: Combined coronary angiography, macroscopy and microscopy studies of the human heart]. *Verh.Dtsch.Ges.Pathol.* 1973; **57**: 384-385
60. Housmans PR. Negative inotropy of halogenated anesthetics in ferret ventricular myocardium. *Am.J.Physiol* 1990; **259**: H827-H834
61. Housmans PR. Mechanisms of negative inotropy of halothane, enflurane and isoflurane in isolated mammalian ventricular muscle. *Adv.Exp.Med.Biol.* 1991; **301**: 199-204

62. Incorvati RL, Tauberg SG, Pecora MJ, Macherey RS, Krucoff MW, Dianzumba SB, Donohue BC. Clinical applications of coronary sinus retroperfusion during high risk percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 127-34
63. Kalbfleisch H, Schreck M, Wedel HR, Hort W. [Proceedings: Supply area of coronary arteries]. *Verh.Dtsch.Ges.Pathol.* 1974; **58**: 526
64. Kay EB, Suzuki A. Coronary venous retroperfusion for myocardial revascularization. *Ann.Thorac.Surg.* 1975; **19**: 327-330
65. Kupatt C, Wichels R, Deiss M, Molnar A, Lebherz C, Raake P, von DG, Hahnel D, Boekstegers P. Retroinfusion of NFkappaB decoy oligonucleotide extends cardioprotection achieved by CD18 inhibition in a preclinical study of myocardial ischemia and retroinfusion in pigs. *Gene Ther.* 2002; **9**: 518-526
66. LeWinter MM, Kent RS, Kroener JM, Carew TE, Covell JW. Regional differences in myocardial performance in the left ventricle of the dog. *Circ.Res.* 1975; **37**: 191-199
67. LILLEHEI CW, DEWALL RA, GOTT VL, VARCO RL. The direct vision correction of calcific aortic stenosis by means of a pump-oxygenator and retrograde coronary sinus perfusion. *Dis.Chest* 1956; **30**: 123-132
68. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, Leip E, Beiser A, D'Agostino RB, Cleeman JI, Levy D. Lifetime risk of coronary heart disease by cholesterol levels at selected ages. *Arch.Intern.Med.* 2003; **163**: 1966-1972

69. Louis AA, Manousos IR, Coletta AP, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update: The Heart Protection Study, IONA, CARISA, ENRICH, ACUTE, ALIVE, MADIT II and REMATCH. Impact Of Nicorandil on Angina. Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina. ENhancing Recovery In Coronary Heart Disease patients. Assessment of Cardioversion Using Transoesophageal Echocardiography. AzimiLide post-Infarct surVival Evaluation. Randomised Evaluation of Mechanical Assistance for Treatment of Chronic Heart failure. *Eur.J.Heart Fail.* 2002; **4**: 111-116
70. Lowe HC, Burkoff D, Khachigian LM, MacNeill BD, Hayase M, Oesterle SN. Beyond angioplasty: novel developments in interventional cardiology. *Intern.Med.J.* 2002; **32**: 470-474
71. Lowe HC, Oesterle SN, Burkoff D. Alternatives to traditional coronary bypass surgery. *Semin.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2002; **14**: 110-118
72. Marco JD, Hahn JW, Barner HB, Jellinek M, Blair OM, Standeven JW, Kaiser GC. Coronary venous arterialization: acute hemodynamic, metabolic, and chronic anatomical observations. *Ann.Thorac.Surg.* 1977; **23**: 449-454
73. MASSIMO C, BOFFI L. Myocardial revascularization by a new method of carrying blood directly from the left ventricular cavity into the coronary circulation. *J.Thorac.Surg.* 1957; **34**: 257-264
74. Meerbaum S, Lang TW, Osher JV, Hashimoto K, Lewis GW, Feldstein C, Corday E. Diastolic retroperfusion of acutely ischemic myocardium. *Am J Cardiol* 1976; **37**: 588-98

75. Mohl W, Glogar DH, Mayr H, Losert U, Sochor H, Pachinger O, Kaindl F, Wolner E. Reduction of infarct size induced by pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion. *Am J Cardiol* 1984; **53**: 923-8
76. Mohl W, Punzengruber C, Moser M, Kenner T, Heimisch W, Haendchen R, Meerbaum S, Maurer G, Corday E. Effects of pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion on regional ischemic myocardial function. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1985; **5**: 939-947
77. Mohl W, Roberts AJ. Coronary sinus retroperfusion and pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion (PICSO) for myocardial protection. *Surg.Clin.North Am.* 1985; **65**: 477-495
78. Moll JW, Dziatkowiak AJ, Edelman M, Iljin W, Ratajczyk-Pakalska E, Stengert K. Arterialization of the coronary veins in diffuse coronary arteriosclerosis. *J.Cardiovasc.Surg.(Torino)* 1975; **16**: 520-525
79. Mukherjee D, Bhatt DL, Roe MT, Patel V, Ellis SG. Direct myocardial revascularization and angiogenesis--how many patients might be eligible? *Am.J.Cardiol.* 1999; **84**: 598-600, A8
80. Munro I, Allen P. The possibility of myocardial revascularization by creation of a left ventriculocoronary artery fistula. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1969; **58**: 25-32
81. Nanto S, Nishida K, Hirayama A, Mishima M, Komamura K, Masai M, Sakakibara T, Kodama K. Supported angioplasty with synchronized retroperfusion in high-risk

- patients with left main trunk or near left main trunk obstruction. *Am.Heart J.* 1993;  
**125**: 301-309
82. Navab M, Fogelman AM, Berliner JA, Territo MC, Demer LL, Frank JS, Watson AD, Edwards PA, Lusis AJ. Pathogenesis of atherosclerosis. *Am.J.Cardiol.* 1995; **76**: 18C-23C
83. Nienaber CA, Rehders TC, Abend M, Chen C. [Synchronized coronary venous retroperfusion: protection from ischemia in coronary angioplasty (PTCA)]. *Z.Kardiol.* 1992; **81**: 645-655
84. Oesterle SN, Reifart N, Hauptmann E, Hayase M, Yeung AC. Percutaneous in situ coronary venous arterialization: report of the first human catheter-based coronary artery bypass. *Circulation* 2001; **103**: 2539-2543
85. Oesterle SN, Reifart N, Hayase M, Hauptmann E, Low R, Erbel R, Haude M, Dirsch O, Schuler GC, Virmani R, Yeung AC. Catheter-based coronary bypass: a development update. *Catheter.Cardiovasc.Interv.* 2003; **58**: 212-218
86. Oh BH, Volpini M, Kambayashi M, Murata K, Rockman HA, Kassab GS, Ross J, Jr. Myocardial function and transmural blood flow during coronary venous retroperfusion in pigs. *Circulation* 1992; **86**: 1265-79
87. Pakalska E, Kolff WJ. Anatomical basis for retrograde coronary vein perfusion. Venous anatomy and veno-venous anastomoses in the hearts of humans and some animals. *Minn.Med.* 1980; **63**: 795-801

88. Park SB, Magovern GJ, Liebler GA, Dixon CM, Begg FR, Fisher DL, Dosios TJ, Gardner RS. Direct selective myocardial revascularization by internal mammary artery-coronary vein anastomosis. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1975; **69**: 63-72
89. Patel NH, Moresco KP, McLennan G, Dreesen RG. Percutaneous transmural intracardiac retroperfusion shunts: technical feasibility in a canine model. *J.Vasc.Interv.Radiol.* 2000; **11**: 382-390
90. Pijls NH, De BB, Bech GJ, Liistro F, Heyndrickx GR, Bonnier HJ, Koolen JJ. Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery: validation in humans. *Circulation* 2000; **102**: 2371-2377
91. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De BB, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; **87**: 1354-1367
92. Pohl T, Giehl W, Reichart B, Kupatt C, Raake P, Paul S, Reichenspurner H, Steinbeck G, Boekstegers P. Retroinfusion-supported stenting in high-risk patients for percutaneous intervention and bypass surgery: results of the prospective randomized myoprotect I study. *Catheter.Cardiovasc.Interv.* 2004; **62**: 323-330
93. Poirier RA, Guyton RA, McIntosh CL, Morrow AG. Drip retrograde coronary sinus perfusion for myocardial protection during aortic cross-clamping. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1975; **70**: 966-973

94. Pratt F.H. The nutrition of the heart through the vessels of Thebesius and the coronary veins. *Am.J.Physiol* 1898; **1**: 86
  
95. Raake P, Hinkel R, Beller S, Andrees M, Vachenaer R, Kupatt C, Boekstegers P. Percutaneous Stent-based Ventricle to Coronary Artery Bypass (VPASS™). 69.Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung 663. 2003.  
Ref Type: Abstract
  
96. Raake P, Hinkel R, Kupatt C, von Bruhl ML, Beller S, Andrees M, Vicol C, Boekstegers P. Percutaneous approach to a stent-based ventricle to coronary vein bypass (venous VPASS): comparison to catheter-based selective pressure-regulated retro-infusion of the coronary vein. *Eur.Heart J.* 2005; **26**: 1228-1234
  
97. Radatel F. Recherches experimentales sur la circulation dans les arteries coronaries. *Paris, A Dealhaye* 1872;
  
98. Regan TJ. Congestive heart failure in the diabetic. *Annu.Rev.Med.* 1983; **34**: 161-168
  
99. Reig J, Jornet A, Petit M. Patterns of the coronary artery irrigation in the left ventricle. *Surg.Radiol.Anat.* 1993; **15**: 309-314
  
100. Rhodes GR, Syracuse DC, McIntosh CL. Evaluation of regional myocardial nutrient perfusion following selective retrograde arterialization of the coronary vein. *Ann.Thorac.Surg.* 1978; **25**: 329-335

101. Roberts J.T., Browne R.S., Roberts G. Nourishment of the myocardium by way of the coronary veins. *Fed.Proc.* 1943; **2**: 90
102. Schaper W, Gorge G, Winkler B, Schaper J. The collateral circulation of the heart. *Prog.Cardiovasc.Dis.* 1988; **31**: 57-77
103. Schaper W, Jageneau A, Xhonneux R. The development of collateral circulation in the pig and dog heart. *Cardiologia* 1967; **51**: 321-335
104. Schiele TM. Current understanding of coronary in-stent restenosis. Pathophysiology, clinical presentation, diagnostic work-up, and management. *Z.Kardiol.* 2005; **94**: 772-790
105. Schmermund A, Mohlenkamp S, Baumgart D, Kriener P, Pump H, Gronemeyer D, Seibel R, Erbel R. Usefulness of topography of coronary calcium by electron-beam computed tomography in predicting the natural history of coronary atherosclerosis. *Am.J.Cardiol.* 2000; **86**: 127-132
106. Schultz LS, Ferguson RM, Pliam MB, Motsay GJ, Lillehei RC. Retrograde perfusion as a method for myocardial revascularization. *Eur.Surg.Res.* 1976; **8**: 358-376
107. Seiler C, Pohl T, Wustmann K, Hutter D, Nicolet PA, Windecker S, Eberli FR, Meier B. Promotion of collateral growth by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation* 2001; **104**: 2012-2017

108. Sjoquist PO, Duker G, Almgren O. Distribution of the collateral blood flow at the lateral border of the ischemic myocardium after acute coronary occlusion in the pig and the dog. *Basic Res. Cardiol.* 1984; **79**: 164-175
109. Sleight P. Current options in the management of coronary artery disease. *Am.J.Cardiol.* 2003; **92**: 4N-8N
110. Smith GT, Geary GG, Blanchard W, McNamara JJ. Reduction in infarct size by synchronized selective coronary venous retroperfusion of arterialized blood. *Am.J.Cardiol.* 1981; **48**: 1064-1070
111. Solorzano J, Taitelbaum G, Chiu RC. Retrograde coronary sinus perfusion for myocardial protection during cardiopulmonary bypass. *Ann.Thorac.Surg.* 1978; **25**: 201-208
112. Stowe DF, Mathey DG, Moores WY, Glantz SA, Townsend RM, Kabra P, Chatterjee K, Parmley WW, Tyberg JV. Segment stroke work and metabolism depend on coronary blood flow in the pig. *Am.J.Physiol* 1978; **234**: H597-H607
113. Suehiro K, Shimizu J, Yi GH, Zhu SM, Gu A, Sciacca RR, Wang J, Burkhoff D. Direct coronary artery perfusion from the left ventricle. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2001; **121**: 307-315
114. Swindle MM. Swine as replacements for dogs in the surgical teaching and research laboratory. *Lab Anim Sci.* 1984; **34**: 383-385

115. Thebesius A.C. *Disputatio medica de circulo sanguinis in corde. Lugduni Batavorum* 1708;
116. Tweden KS, Eales F, Cameron JD, Griffin JC, Solien EE, Knudson MB. Ventriculocoronary artery bypass (VCAB), a novel approach to myocardial revascularization. *Heart Surg.Forum* 2000; **3**: 47-54
117. Vatner SF. Correlation between acute reductions in myocardial blood flow and function in conscious dogs. *Circ.Res.* 1980; **47**: 201-207
118. Verdouw PD, Wolffenbuttel BH, van der Giessen WJ. Domestic pigs in the study of myocardial ischemia. *Eur.Heart J.* 1983; **4 Suppl C**: 61-67
119. Vicol C, Reichart B, Eifert S, Raake P, Hinkel R, Steinbeck G, Boekstegers P. First clinical experience with the VSTENT: a device for direct left ventricle-to-coronary artery bypass. *Ann.Thorac.Surg.* 2005; **79**: 573-579
120. Vieussens R. *Nouvelles decouvertes sur le coeur.* 1706.  
Ref Type: Generic
121. Vik-Mo H, Danielsen R, Nordrehaug J, Stangeland L. Factors affecting suitability for coronary bypass surgery. *Ann.Clin.Res.* 1988; **20**: 399-403
122. von Degenfeld G, Giehl W, Boekstegers P. Targeting of dobutamine to ischemic myocardium without systemic effects by selective suction and pressure-regulated retroinfusion. *Cardiovasc Res* 1997; **35**: 233-40

123. von DG, Raake P, Kupatt C, Lebherz C, Hinkel R, Gildehaus FJ, Munzing W, Kranz A, Waltenberger J, Simoes M, Schwaiger M, Thein E, Boekstegers P. Selective pressure-regulated retroinfusion of fibroblast growth factor-2 into the coronary vein enhances regional myocardial blood flow and function in pigs with chronic myocardial ischemia. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2003; **42**: 1120-1128
124. von LM. [Distribution pattern of coronary arteries and their intramyocardial architecture: on the functional anatomy of the coronary arteries (author's transl)]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 1975; **100**: 2448-2451
125. von LM. Clinical anatomy of cardiac veins, Vv. cardiaca. *Surg.Radiol.Anat.* 1987; **9**: 159-168
126. von LM. The clinical anatomy of coronary arteries. *Adv.Anat.Embryol.Cell Biol.* 2003; **167**: III-111
127. von LM. The venous drainage of the human myocardium. *Adv.Anat.Embryol.Cell Biol.* 2003; **168**: I-104
128. Wakida Y, Nordlander R, Kobayashi S, Kar S, Haendchen R, Corday E. Short-term synchronized retroperfusion before reperfusion reduces infarct size after prolonged ischemia in dogs. *Circulation* 1993; **88**: 2370-2380
129. Weaver ME, Pantely GA, Bristow JD, Ladley HD. A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in comparison with other animals and man. *Cardiovasc.Res.* 1986; **20**: 907-917

130. White FC, Bloor CM. Coronary collateral circulation in the pig: correlation of collateral flow with coronary bed size. *Basic Res. Cardiol.* 1981; **76**: 189-196
131. World Health Organisation. Shaping the Future. The World Health Report 2003. *WHO Geneva* 2003;
132. Yoneyama R, Kawase Y, Hoshino K, McGregor J, Mac Neill BD, Lowe HC, Burkhoff D, Boekstegers P, Hajjar RJ, Hayase M. Magnetic resonance assessment of myocardial perfusion via catheter-based ventricle-coronary vein bypass in porcine myocardial infarction model. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2006; **67**: 58-67
133. Zalewski A, Goldberg S, Slysh S, Maroko PR. Myocardial protection via coronary sinus interventions: superior effects of arterialization compared with intermittent occlusion. *Circulation* 1985; **71**: 1215-1223

# Lebenslauf

Name: Sabrina Roswitha Beller  
Geburtsdatum: 14. Januar 1979  
Geburtsort: Karlsruhe  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Eltern: Dr. med. Joachim Beller, Facharzt für Neurologie und  
Psychiatrie  
Roswitha Maria Beller geborene Halter, Oberlehrerin

Schulbildung: 1985-1989: Vincenti-Grundschule in Baden-Baden  
1989-1998: Humanistisches Gymnasium Hohenbaden in Baden-  
Baden; Abschluss Abitur

Medizinstudium: 1999-2004: Ludwig-Maximilians-Universität München  
2004-2005: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
2005: Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
2005: Approbation

Berufsausübung: Seit Januar 2007 ärztliche Tätigkeit als Resident Medical Officer  
am Royal Perth Hospital in Perth (Westaustralien) in den  
Abteilungen:

- Herz-Thoraxchirurgie (6 Monate)
- Intensivmedizinische Abteilung (9 Monate)
- Notaufnahme (6 Monate)
- Allgemeinchirurgie (3 Monate)
- Urologie (3 Monate)
- Anästhesie (3 Monate)
- Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (3 Monate)