

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. G. Steinbeck

**Akutmodell eines Stent-basierten direkten Bypasses vom linken Ventrikel zur
Koronararterie (LAD/RIVA) im tierexperimentellen Modell am Schwein**



Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Torleif Anaxagoras Sandner
aus München

2008

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Boekstegers

Mitberichterstatter: PD Dr. F. Krötz
Prof. Dr. C. Vicol

Dekan: Prof. Dr. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Februar 2008

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	5
1.1	Koronare Herzkrankheit	5
1.2	Der Ventrikulo-koronararterielle Bypass (VCAB) als alternative Methode der myokardialen Revaskularisierung	6
2	FRAGESTELLUNGEN.....	11
3	MATERIAL UND METHODEN.....	12
3.1	Vorbereitung und Operation	12
3.1.1	Narkose und Überwachung.....	12
3.1.2	Zugänge und Katheterisierung	13
3.1.3	Thorakotomie.....	14
3.1.4	Implantation des VSTENT.....	15
3.2	Messmethoden.....	21
3.2.1	Regionale myokardiale Funktion mittels Sonomikrometrie.....	21
3.2.2	Globale Myokardfunktion.....	22
3.2.3	Blutflussmessung mittels Ultraschall.....	23
3.2.4	Regionale myokardiale Perfusion	25
3.2.5	Bestimmung des intrakoronaren Druckes mittels Druckdrahtmessung	27
3.3	Versuche	28
3.3.1	Vorversuche	28
3.3.2	Studienprotokoll.....	29
3.3.3	Ende der Experimente	32
3.3.4	Bestimmung des Stenose-Grades post-mortem.....	33
3.3.5	Gewinnung der Gewebeproben.....	34
3.4	Statistische Datenanalyse	34
4	ERGEBNISSE	35
4.1	Die Auswirkungen des VSTENT bei unbehindertem LAD-Fluss	35
4.2	Die Auswirkungen des VSTENT bei komplettem LAD-Verschluss.....	38
4.3	Auswirkungen der verschiedenen LAD-Stenosegrade auf das koronare Flussmuster nach VSTENT-Implantation.....	46

5	DISKUSSION	49
5.1	Versuchsmodell	49
5.2	Technische Aspekte des VSTENT-Ansatzes	49
5.3	Das koronare Flussmuster nach VSTENT-Implantation ohne LAD-Verschluss.....	50
5.4	Auswirkungen des VSTENT bei komplettem LAD-Verschluss	51
5.5	Auswirkungen einer hochgradigen LAD-Stenose auf das koronare Flussmuster nach VSTENT-Implantation	52
5.6	Limitationen, erste Studie an Patienten und Ausblick	53
6	ZUSAMMENFASSUNG	55
7	LITERATURVERZEICHNIS	57
8	VERÖFFENTLICHUNG	60
9	DANKSAGUNG	61
10	LEBENS LAUF	62

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit

Im Jahr 2003 waren in der Bundesrepublik Deutschland 396 662 Todesfälle durch Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems bedingt. Dabei lag die Zahl der Sterbefälle mit der Todesursache „akuter Myokardinfarkt“ bei insgesamt 76 961 [31]. Die dadurch entstandenen Kosten beliefen sich nach einer Berechnung des Statistischen Bundesamtes im Jahr 2002 auf 35,4 Milliarden Euro. Das entsprach rund einem Sechstel oder 16% der gesamten Krankheitskosten in Höhe von 223,6 Mrd. Euro [30]. Auch weltweit ist die koronare Herzerkrankung die mit Abstand häufigste Todesursache. Im Jahr 2001 starben in etwa 7,1 Millionen Menschen an einer KHK. Es wird erwartet, dass diese Zahl bis zum Jahr 2020 auf 11,1 Millionen ansteigen wird [1].

Das Herz, ein muskulöses Hohlorgan, sorgt als Druck- und Saugpumpe für die Bewegung des Blutes im menschlichen Organismus. Über ein dichtes Netzwerk von Koronararterien wird das Myokard selbst mit Sauerstoff versorgt. Aufgrund ausgeprägter Autoregulationsmechanismen kann auch bei hochgradigen Stenosen ein annähernd normaler Blutfluss distal einer hämodynamisch wirksamen Stenose aufrechterhalten werden. Dies bezeichnet man als die sogenannte Koronarreserve. Eine Unterbrechung der Blut- und damit der Sauerstoffzufuhr im koronararteriellen System bewirkt eine Ischämie, ein Missverhältnis (Mismatch) zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf. Dies führt zunächst zu Relaxations- später auch zu Kontraktionsstörungen des Myokards. Dabei zeigt sich zwischen eingeschränkter transmuraler Perfusion und verminderter regionaler Myokardbewegung eine annähernd lineare Beziehung. Die Atherosklerose der epikardialen Koronarien ist die häufigste Ursache einer Myokardischämie. Klinisch manifestiert sich die Unterbrechung der Blutzufuhr zunächst in zunehmender Angina pectoris und Dyspnoe bei körperlicher Belastung. Im weiteren Verlauf treten die Beschwerden auch in Ruhe auf. Kommt es im Myokard aufgrund der Ischämie zum Absterben eines Teils des Herzmuskels, spricht man von einem Myokardinfarkt. Folge dieser irreversiblen Herzmuskelschädigung ist eine verminderte Auswurfleistung des

Herzens. Der Grad der sich daraus ergebenden Einschränkung bestimmt weitgehend die Prognose der Patienten [8].

1.2 Der Ventrikulo-koronararterielle Bypass (VCAB) als alternative Methode der myokardialen Revaskularisierung

Zahlreiche Techniken der myokardialen Revaskularisierung wurden mit dem Ziel entwickelt, den Blutfluss in ischämischen Herzmuskelarealen schnellstmöglich wiederherzustellen. Die verschiedenen Therapieansätze – auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll, da dem interessierten Leser hierfür eine Vielzahl von Übersichtsarbeiten zur Verfügung steht - stoßen jedoch häufig an ihre Grenzen, d.h. viele Patienten sind mit den etablierten Strategien der myokardialen Revaskularisierung nicht therapierbar.

Aus diesem Grund wurde im Rahmen dieser Dissertation eine nicht ganz neue Idee wiederaufgegriffen, an deren Umsetzung sich bislang einige Arbeitsgruppen immer wieder versucht hatten, meist allerdings ohne durchschlagenden Erfolg.

Der in dieser Arbeit verfolgte Ansatz der myokardialen Revaskularisierung bestand in der Anastomosierung einer Koronararterie mit dem linken Ventrikel in Form eines ventrikulo-koronararteriellen Bypasses (Ventricle to Coronary Artery Bypass Grafting = VCAB), mit dem Ziel das sauerstoff- und nährstoffreiche Blut aus dem linken Ventrikel direkt in die koronare Strombahn einzuleiten und somit den Blutfluss in ischämischen Herzmuskelarealen wiederherzustellen.

Mit der Idee, das Myokard direkt aus dem Ventrikelkavum mit sauerstoffreichem Blut zu versorgen, wird ein in der Natur bereits realisiertes Prinzip nachgeahmt. Als Vorbild dient hierbei das Herz von Amphibien bzw. das Herz von Alligatoren.

Bei Amphibien wird das Herz nur zu einem geringen Teil über Koronararterien versorgt, der weitaus größere Teil der myokardialen Versorgung geschieht über direkte Diffusion aus dem Ventrikel.

Amphibien sind Kaltblüter und deshalb haben sie einen sehr viel niedrigeren Grundumsatz als der Mensch. Mit einem mittleren Gewicht von 150 g sind ihre Herzen bei einem Gesamtkörpergewicht von bis zu 300 kg im Vergleich zu menschlichen Herzen sehr klein. Eine strukturelle Besonderheit der Alligatorherzen ist, dass sie biventrikulär sind und zwei Aorten besitzen. Die Ventrikelwand der Alligatorherzen ist aus zwei Schichten aufgebaut. Zum einen aus einer kompakten

epikardialen, ca. 3 mm dicken Schicht und zum anderen aus einer schwammartig konfigurierten, ca. 15 mm messenden endokardialen Schicht. Diese endokardnahe Schicht wird von einem dichten Netzwerk aus Kanälen und Sinusoiden durchzogen, die ihren Ursprung im Ventrikelkavum haben. Für die innerhalb dieses Netzwerks liegenden, jeweils nur aus wenigen Zellagen bestehenden Myokardinseln steht somit eine extrem große Austauschfläche zur Verfügung. Dadurch wird die direkte Perfusion aus dem Ventrikel und die Diffusion von Sauerstoff und Substraten in das Myokard ermöglicht. Im Gegensatz zur endokardnahen Myokardschicht ist die wesentlich schmalere epikardiale Schicht vergleichbar mit dem Myokard von Säugetieren bzw. des Menschen.

Kohmoto et al. untersuchten die transmyokardiale Perfusion an Alligatorherzen und verglichen diese mit dem Anteil der Versorgung über die Koronararterien [18].

Durch Injektion farbiger Mikrosphären konnte das Verhältnis der direkten transmyokardialen gegenüber der koronaren Perfusion genau quantifiziert werden. In der epikardialen Schicht macht die koronare Perfusion ca. 70 % und die direkte Versorgung aus dem Ventrikel ca. 30 % der Gesamtperfusion aus. In der inneren Myokardschicht ist dieses Verhältnis umgekehrt, hier stammen mehr als 60 % der Perfusion direkt aus dem Ventrikel.

Auch beim Menschen existieren natürlicherweise ventrikulo-koronare, ventrikulo-sinusoidale und ventrikulo-myokardiale Verbindungen [10, 15, 25], denen in unterschiedlichem Maße Anteile an der Myokardversorgung zugeschrieben werden [16] und so verfolgten einige Arbeitsgruppen schon vor mehr als einem halben Jahrhundert die Idee, die Zirkulation im ischämischen Herzmuskel dadurch zu verbessern, indem man Blut direkt aus dem linken Ventrikel in das umgebende Myokard leitete.

Alfred Goldman et al. [9] beschrieben hierzu bereits 1956 verschiedene Experimente, die sie an Hunden durchführten. Einer Gruppe von 21 Tieren wurde ein 4-6 cm langes Karotissegment entnommen, in das mit einer kleinen Schere ca. zehn ein bis drei Millimeter große Öffnungen inzidiert wurden. Dieses so präparierte Gefäßstück fädelt man in einem von der LAD versorgten Bereich des linken Ventrikels U-förmig durch die Ventrikelwand, so dass das Mittelstück frei im Ventrikel hing und die beiden Enden jeweils aus der Ventrikelwand herausragten, wo sie an das Epikard angenäht wurden.

Auf diese Weise hatte man neue Kanäle geschaffen, durch die das Blut direkt aus dem linken Ventrikel in den Herzmuskel fließen konnte. Der Blutstrom ging dabei zum einen über die zuvor hineingeschnittenen Öffnungen durch das Lumen des Gefäßtransplantats hindurch, zum anderen aber auch durch den Raum, der zwischen dem Transplantat und dem Myokard bestand.

Um die protektive Wirksamkeit dieses Verfahrens gegen akute myokardiale Ischämie zu testen, wurde in einem einige Tage später durchgeführten zweiten Eingriff die LAD unmittelbar nach der Aufspaltung des linken Hauptstammes in LAD und RCX ligiert. Es zeigte sich, dass die Hunde, die mit den eben beschriebenen U-förmigen Gefäßtransplantaten versorgt worden waren, statistisch signifikant längere Überlebenszeiten hatten und geringere Infarktgrößen aufwiesen, verglichen mit den unbehandelten Kontrolltieren, bei denen lediglich die LAD ligiert worden war. Degenerative Prozesse und insbesondere die durch die myokardiale Kontraktion bedingte Kompression der im Myokard verlaufenden Transplantatabschnitte führten jedoch recht schnell zu einer zunehmenden Obstruktion der Gefäßtransplantate.

Basierend auf diesen Ergebnissen versuchten Massimo und Boffi einen etwas anderen Weg [21]. Sie benutzten einen T-förmigen Polyethylenschlauch, den sie derart in das Myokard von Hunden einbetteten, dass die beiden horizontalen Abschnitte möglichst endokardnah in der Ventrikelwand verliefen und dessen vertikaler Arm in den Ventrikel hineinragte. Sie hielten für diesen Zweck Plastik für ein geeigneteres Material als autologe Gefäßtransplantate, da es sich nicht so leicht komprimieren ließ und damit das Blut mit einem ausreichend hohen Druck, der dem physiologischen koronararteriellen Druck annähernd entsprach, vom Ventrikel durch den PE-Schlauch hindurch in das Myokard fließen konnte.

Bei beiden Verfahren zeigten sich die Untersucher mit den Ergebnissen zufrieden. Allerdings wurden der koronararterielle und der myokardiale Blutfluss, sowie die myokardiale Funktion bei bestehender ventrikulo-koronararterieller Fistel nicht untersucht. Munro folgerte daraus, dass wahrscheinlich alle Versuche das Myokard über eine direkte Verbindung mit dem linken Ventrikel zu revaskularisieren funktionell fehlschlagen, auch wenn sie technisch machbar seien [22].

Kürzlich berichteten Tweden et al. über einen ventrikulo-koronararteriellen Bypass nach transmyokardialer Implantation eines L-förmigen starren Titanrohres, das distal mit der Koronararterie anastomosiert wurde [36]. In juvenilen Schweinen konnte somit akut ein Blutfluss von 76 % des Ausgangsblutflusses in der distalen koronaren

Strombahn aufrecht erhalten werden. Im chronischen Versuch an Schweinen konnten Tweden et al. eine Offenheitsrate der ventrikulo-koronararteriellen Shuntverbindungen von 90 % nach zwei Wochen [36] und 75 % nach vier Wochen [5] beobachten. Der Blutfluss in der Koronararterie nach Einsetzen eines ventrikulo-koronararteriellen Bypass ist nicht wie die physiologische koronare Durchblutung auf die Diastole beschränkt, sondern findet bedingt durch den Druck im linken Ventrikel vor allem während der Systole statt; in der Diastole fließt ein Grossteil des Blutes in den linken Ventrikel zurück. Es entsteht ein Pendelfluss mit Überwiegen des Einstroms von arteriellem Blut in der Systole [5]. Ein ähnliches Flussmuster in der Koronararterie konnten Suehiro et al. nach transmyokardialer Implantation eines frühen ventrikulo-koronararteriellen Bypassprototyp in einem Akutmodell an Hunden belegen [32]. Mit dem Einsatz eines Starling-Ventils in den ventrikulo-koronararteriellen Shunt, welcher den diastolischen Rückfluss eingrenzte, kam es zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtblutflusses im Koronargefäß und einer signifikanten Zunahme des myokardialen Blutflusses und der kontraktiven Myokardfunktion [32].

Alle bis dato entwickelten Verfahren zur Herstellung eines VCAB führten, ausgehend von der Verbindungsstelle des Shunts mit der Koronararterie, lediglich zu einem Blutfluss nach distal, da die Koronararterien bei den jeweiligen Experimenten nach proximal komplett verschlossen wurden.

Wie Erfahrungen aus der konventionellen Bypass-Chirurgie jedoch zeigen, wäre ein Blutfluss nach distal und nach proximal wünschenswert. Die Anlage eines konventionellen Bypasses hat für das native Gefäß gravierende Auswirkungen. Die Progression der Koronarsklerose ist nach Anlage eines Bypasses etwa drei- bis sechsfach erhöht und führt meist zum Verschluss des nativen Gefäßes proximal der Anastomose [6].

Mit dem Ziel ein Verfahren zur Herstellung eines ventrikulo-koronararteriellen Bypasses einzuführen, welches eine systolische Blutversorgung in die distale und in die proximale LAD ermöglicht und zugleich gewisse Einschränkungen hinsichtlich des diastolischen Rückflusses aus der LAD in den linken Ventrikel aufweist, entwickelten wir einen Stent-basierten Ansatz zur minimal-invasiven chirurgischen Implantation eines VCAB.

Abbildung 1:
Schemazeichnung eines VCAB

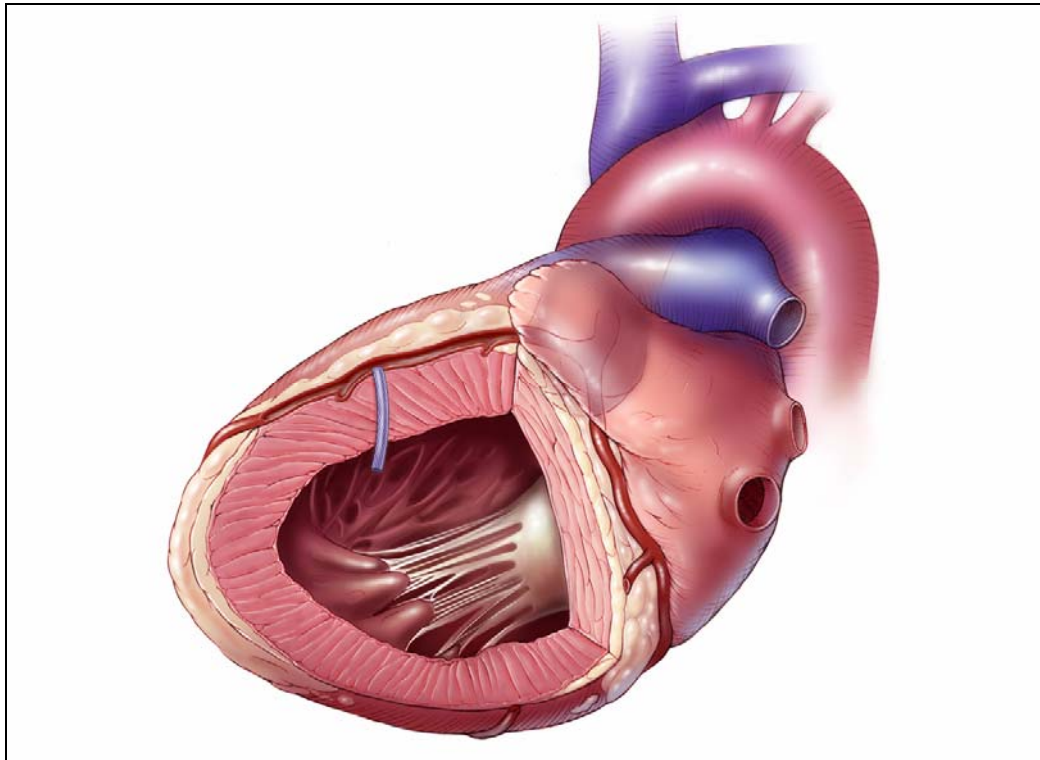


Abbildung 1 – Prinzip eines ventrikulo-koronararteriellen Bypasses (VCAB)
Hier zu sehen der eröffnete linke Ventrikel, das linke Herzohr und die LAD in ihrem epikardialen Verlauf. Zwischen dem linken Ventrikel und der LAD verläuft intramyokardial ein Shunt, dessen Aufgabe es ist arterielles Blut aus dem linken Ventrikel in die LAD zu leiten, um z.B. bei einer proximalen Stenose der LAD die Blutversorgung zu gewährleisten.

2 Fragestellungen

Folgende Fragestellungen wurden in der vorliegenden Arbeit untersucht:

- 1) Wie gut kann der myokardiale Blutfluss und die kontraktile Myokardfunktion mit einem Stent-basierten ventrikulo-koronararteriellen Bypass (VSTENT) bei akuter Myokardischämie aufrechterhalten werden ?
- 2) Inwieweit verändern sich der Blutfluss in der distalen LAD, die regionale Myokardfunktion und der intrakoronare Druck bei verschiedenen Stenosegraden und bei Komplettokklusion der proximalen LAD nach Implantation des VSTENT?
- 3) Welchen Einfluss hat die intramyokardiale Position des VSTENT auf die untersuchten Parameter und ist es möglich einen VCAB zu schaffen, bei dem das über die Kurzschlussverbindung zur Koronararterie fließende Blut in der Koronararterie sowohl nach proximal als auch nach distal fließt ?

3 Material und Methoden

Die Versuchsserie wurde an 20 deutschen Landschweinen beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichem Gewicht von 49 ± 5 kg durchgeführt. Die Schweine wurden vom Lehr- und Versuchsgut der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München bezogen, und mindestens drei Tage vor dem Versuch zur Akklimatisierung in den Tierstall des Instituts für Chirurgische Forschung gebracht. Die zuständige Tierschutzkommission der Regierung von Oberbayern genehmigte die Versuche. Bei der Haltung der Versuchstiere wurde das Tierschutzgesetz der Bundesrepublik Deutschland in der aktuellen Fassung befolgt.

3.1 Vorbereitung und Operation

3.1.1 Narkose und Überwachung

Die Tiere erhielten 12 Stunden vor der Intervention keine Nahrung mehr, hatten jedoch freien Zugang zu Wasser. Zur Hemmung der Blutgerinnung wurde den Tieren am Tag vor dem Eingriff 300 mg Clopidogrel (Iscover, Bristol-Myers-Squibb GmbH, München, BRD) und 100 mg Acetylsalicylsäure (Aspirin, BayerVital, Leverkusen, BRD) der Nahrung zugesetzt.

Die Einleitung der Vollnarkose im Rahmen der Intervention erfolgte durch intramuskuläre Bolusinjektion von 500 mg Ketamin (Ketamin 50 Curamed, CuraMED Pharma, Karlsruhe, BRD), Azaperone 10 mg/kgKG (Janssen-Cilag, Neuss, BRD) und 0,5 mg Atropinsulfat (Atropinsulfat Braun, B. Braun, Melsungen, BRD). Nach Erreichen einer ausreichenden Narkosetiefe wurde den Tieren ein intravenöser Zugang über eine Ohrvene gelegt und zur Weiterführung der Narkose 15 mg Midazolam (Dormicum®, Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, Schweiz) und 15 mg Piritramid (Dipidolor®, Janssen, Neuss, BRD) intravenös gegeben. Die Tiere wurden endotracheal intubiert und zur Aufrechterhaltung der Narkose mit Sauerstoff und Stickstoff, unter Zumischung von 0,5 - 2 % Enflurane (Ethrane®, Abbott, Illinois, USA), beatmet (Ventilog®, Dräger, Lübeck, BRD). Die Beatmung wurde durch regelmäßige Blutgasanalysen (ABL 300, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark)

kontrolliert. Folgende Blutgaswerte wurden angestrebt: ein arterieller pH 7.36 - 7.44, ein arterieller pCO₂ 36 - 44 mmHg und ein arterieller pO₂ 100 - 180 mmHg. Zur Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushalts wurden mit der arteriellen Blutgasanalyse jeweils die Elektrolyte Kalium, Natrium und Calcium bestimmt und gegebenenfalls durch Anpassung des Infusionsvolumens und Zugabe von fehlenden Elektrolytäquivalenten in folgenden Bereichen gehalten: Kalium 4.5 - 5.5 mM, Natrium 138 - 150mM und Calcium 0.95 - 1.15mM. Zur Überwachung der Herztätigkeit wurde mit Klebeelektroden und einem 4-poligen EKG-Kabel ein EKG abgeleitet.

3.1.2 Zugänge und Katheterisierung

Nach Inzision der Haut (ca. 3 cm Hautschnitt) entlang des M. sternocleidomastoideus und Freilegen der A. carotis communis und der V. jugularis externa wurden eine 9F Schleuse (Cordis, Miami, USA) in die A. carotis links und eine 11F Schleuse (Cordis, Miami, USA) in die V. jugularis externa links eingelegt. Unmittelbar vor der Katheterisierung erhielten die Tiere zusätzlich zu der am Vortag verabreichten Antikoagulation 20.000 IE Heparin i.v. im Bolus und anschließend kontinuierlich 5.000 IE/h Heparin per Infusion.

Die Darstellung der linken Koronararterie erfolgte in dieser Studie mittels Durchleuchtung (Exoscop 8000, Ziem, BRD und Coroskop HIP, Siemens, München, BRD) und der Injektion nicht-ionischer, jodhaltiger Kontrastmittel (Solustrast, Byk-Gulden, BRD). Über die in der A. carotis liegende Schleuse wurde ein 8F Judkins Führungskatheter (Cordis, Miami/USA) vorgeschoben und dessen Spitze im Ostium des linken Hauptstammes platziert.

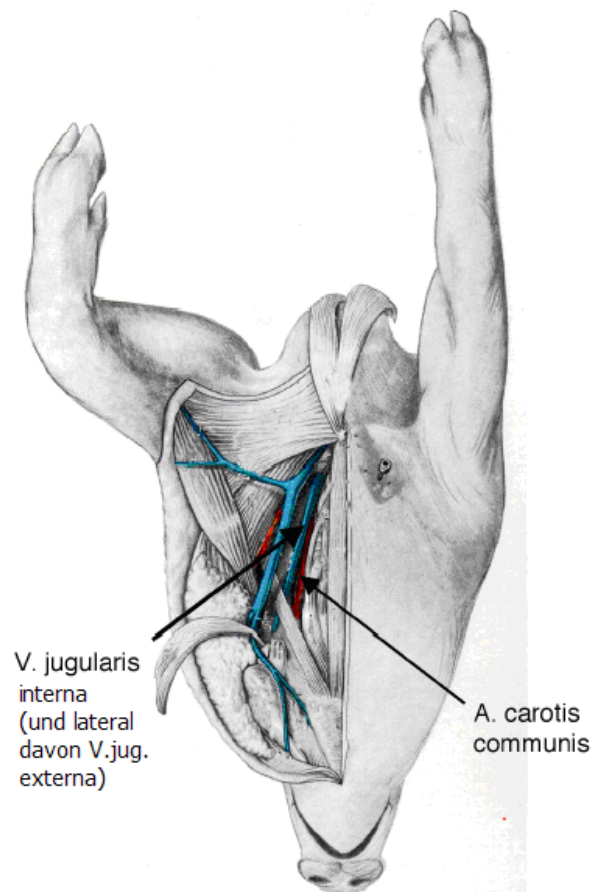


Abbildung 2:
 Ventralansicht der großen Halsgefäße zur Kanülierung. Darstellung der Arteria carotis communis und der Vena jugularis interna bzw. externa.

3.1.3 Thorakotomie

Nach der Durchtrennung von Haut und Unterhaut über dem Sternum und der Koagulierung kleiner blutender Gefäße mit einem Elektrokauter wurde das Zwerchfell mit einer stumpfen Schere in kranialer Richtung in Höhe des Xyphoidknorpels durchstoßen. Anschließend wurde für die Sternotomie die Pleura thoracalis mit dem Finger unterhalb des Sternums von der Brustwandinnenfläche gelöst. Mit einer Knochensäge wurde das Sternum zuerst angesägt und schließlich mit einer Knochenschere der Länge nach gespalten, um so einen direkten Zugang zum schlagenden Herzen zu erhalten. Um den Thorax offenzuhalten setzten wir einen Thoraxspreizer ein. Der Herzbeutel wurde nun zunächst mit dem Finger stumpf vom umgebenden Gewebe gelöst und dann mit einer Schere vorsichtig eröffnet. Dabei

achteten wir sehr genau darauf, das darunterliegende, sich kontrahierende Myokard nicht zu verletzen. Um eine bessere Übersicht zu behalten, fixierten wir das Perikard mit Permahandseide (Ethicon, USA) an der Hautschnittstelle.

Nach dieser erfolgten Sternotomie und Freilegung des Herzens war der nächste Schritt eine geeignete Stelle für die Punktion der LAD und die anschließende Implantation des VSTENT zu finden. Dazu wurde die Echokardiographie (Vingmed, Schweden) verwendet, wobei es bei freiliegendem Herzen möglich war den Ultraschallkopf direkt auf die Herzoberfläche aufzusetzen. Damit konnten neben der Dicke des Myokards auch intrakavitär liegende Strukturen wie die Mitralklappe oder Papillarmuskeln dargestellt werden. Auf diese Weise wurde die Implantation des VSTENT an einer ungeeigneten Stelle vermieden.

3.1.4 Implantation des VSTENT

Zunächst wurde das Herz mit einer speziellen Stabilisierungshilfe in dem zu operierenden Bereich still gehalten, um eine bessere Übersicht zu haben und um die LAD präziser punktieren zu können. Diese Stabilisationshilfe, auch Octopus genannt, saugt sich dabei am Herzen fest und stabilisiert so die Gegend um das Herzkranzgefäß. Wir benutzten dazu den Stabilisationsarm Octopus Tissue Stabilizer® der Firma Medtronic (Minneapolis, U.S.A.).

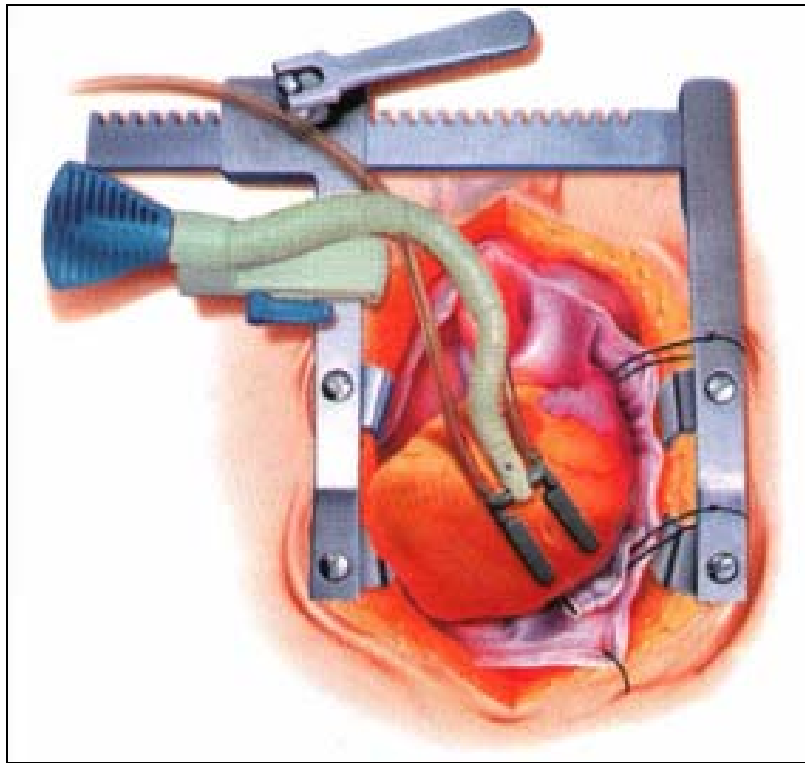


Abbildung 3: Octopus Tissue Stabilizer ®

An einer zuvor echokardiographisch am schlagenden Herzen festgelegten Implantationsstelle wurde die LAD nun auf einer Länge von 2 bis 3 mm aus dem epikardialen Fettgewebe freigelegt und anschließend mit einer Punktionsnadel punktiert. Die Echokardiographie diente uns dazu, im linken Ventrikel liegende Strukturen wie Papillarmuskeln, Chordae tendinae und Mitralklappensegel darzustellen, damit diese bei der Punktion nicht verletzt würden. Die Nadel wurde durch das septale Myokard in den linken Ventrikel vorgeschoben bis arterielles Blut durch die Nadel hindurch zurückfloss. Anhand von Markierungen auf der Nadel konnte man die Dicke des Myokards an der Punktionsstelle ermitteln. Ein Führungsdraht wurde nun über die Nadel in den Stichkanal eingelegt und die Nadel anschließend durch eine 4 F Katheterschleuse ersetzt. Ein mit einer PTFE-Membran versehener Stent-Graft mit einer Länge von $22 \pm 3\text{mm}$ (VSTENT™, Percardia, Merrimack, NH, USA) wurde auf einen 3,0mm PTCA-Ballon montiert und unter Durchleuchtungskontrolle über den Führungsdraht im Stichkanal und durch die 4F-Schleuse hindurch intramyokardial platziert. Anschließend wurde sowohl die Schleuse als auch der PTCA-Ballon mit dem aufmontierten Stent-Graft unter Durchleuchtungskontrolle soweit zurückgezogen, bis das proximale Ende des

VSTENT in einer Linie mit der posterioren Wand der LAD lag. Nun erfolgte die eigentliche Implantation des VSTENT ins Myokard, indem der PTCA-Ballon für 30sec mit 16atm inflatiert wurde. Schließlich wurde der Ballon deflatiert und zusammen mit der Schleuse sowie dem Draht entfernt und die Punktionsstelle mit einer bereits vor der Punktion vorbereiteten Tabaksbeutelnaht (Faden 6-0, Prolene; Ethicon, Norderstedt/Deutschland) verschlossen. Zuletzt wurden die Unversehrtheit der LAD an der Punktions- bzw. Nahtstelle und die Durchgängigkeit des VSTENT wieder unter Durchleuchtungskontrolle überprüft.

Der intramyokardial implantierte VSTENT ermöglichte nun einen direkten Fluss arteriellen Blutes aus dem linken Ventrikel sowohl in die distale als auch in die proximale LAD.

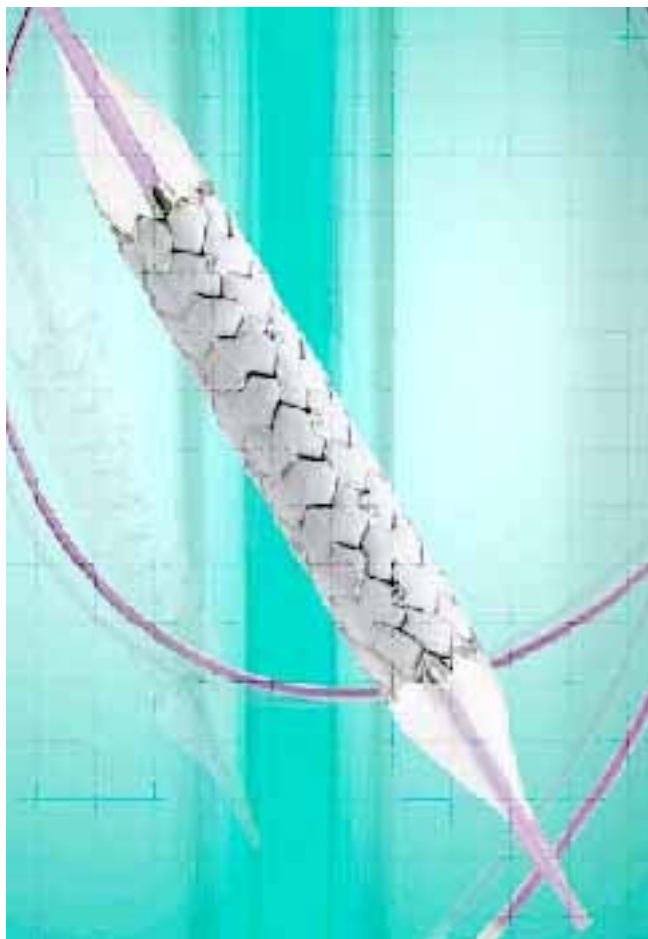


Abbildung 4:

Ein mit einer PTFE-Membran versehener Stent-Graft (VSTENT™, Percardia, Merrimack, NH, USA), montiert auf einem 3,0 mm PTCA-Ballon.

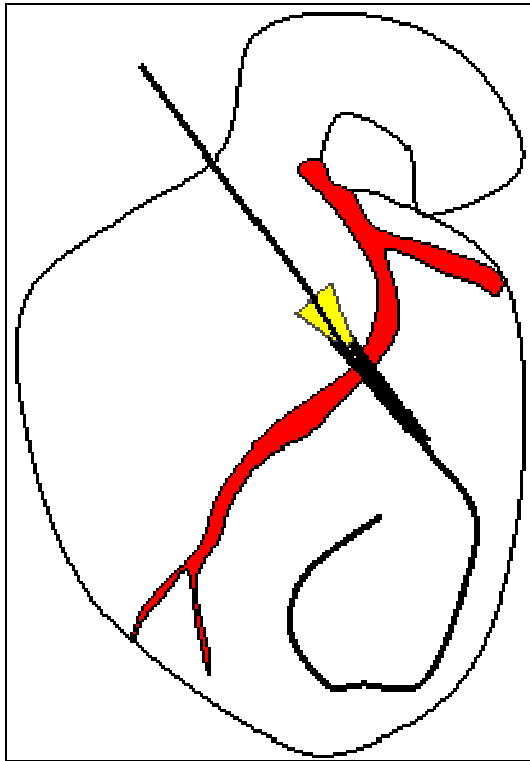


Abbildung 5:

Nach Eröffnung des Thorax und Präparation des Herzens wird mit einer Kanüle die LAD punktiert und die Kanüle bis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Über die Kanüle wird ein Führungsdraht im linken Ventrikel platziert.

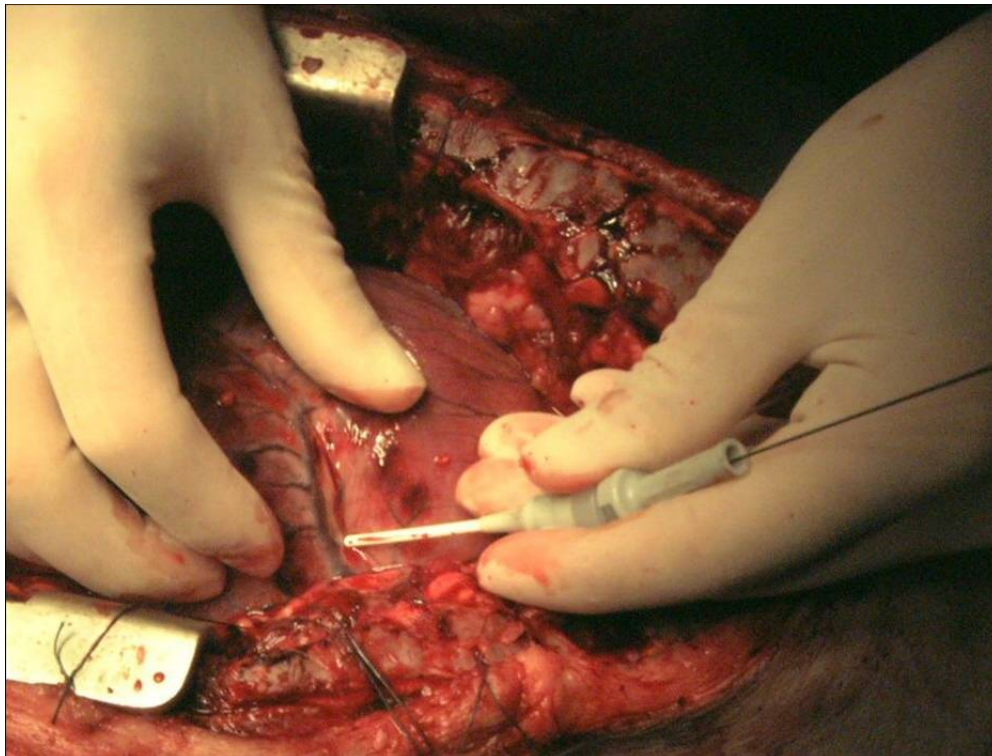


Abbildung 6:

Durch das Lumen der LAD hindurch, in den linken Ventrikel hineinragende 4F Katheterschleuse mit einliegendem Führungsdraht.

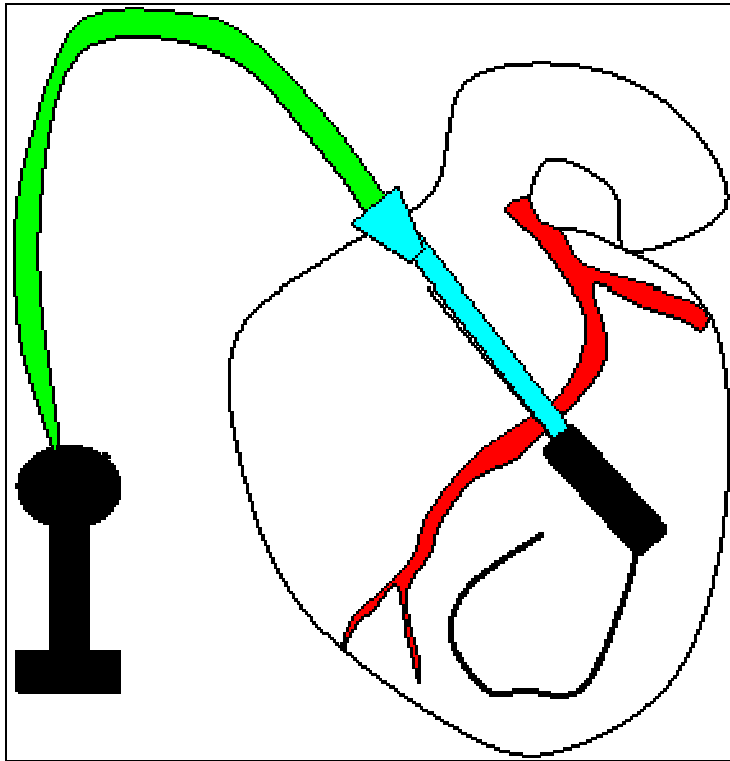


Abbildung 7:

Über den im linken Ventrikel platzierten Führungsdraht wird eine 4F-Schleuse in die Punktionsstelle der LAD eingeführt. Über diese Schleuse wird der ballonexpandierbare, auf einem PTCA-Ballon vormontierte VSTENT intramyokardial platziert und mit 18atm aufgedehnt.

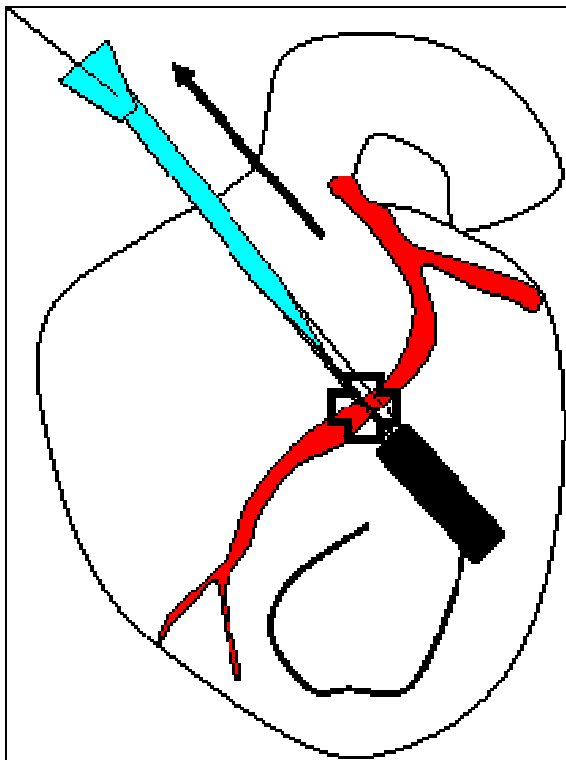


Abbildung 8:

Nach Entfernung der 4F-Schleuse und des PTCA-Ballon wird die LAD an der Punktionsstelle mit einer bereits vor der Punktion vorbereiteten Tabaksbeutelnaht verschlossen.

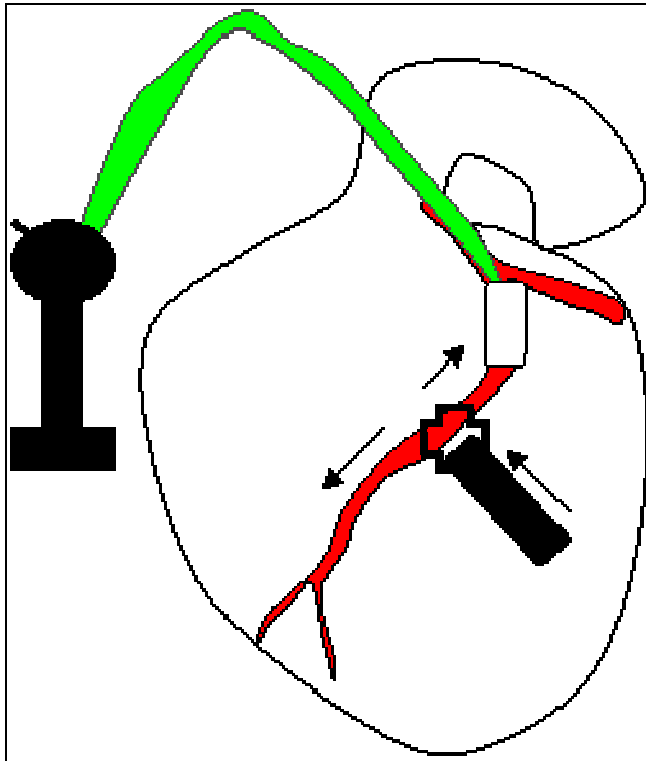


Abbildung 9:

Der intramyokardiale VSTENT ermöglicht nun einen direkten Fluss arteriellen Blutes aus dem linken Ventrikel in die distale und bei proximalen Stenosen bzw. proximalem Verschluss von besonderer Bedeutung auch in die proximale LAD.

3.2 Messmethoden

3.2.1 Regionale myokardiale Funktion mittels Sonomikrometrie

Die Bestimmung der regionalen Myokardfunktion erfolgte mittels Sonomikrometrie (Hugo Sachs Elektronik – Harvard Apparatus GmbH, March-Hugstetten, BRD). Das Verfahren beruht auf der Messung von Ultraschall-Laufzeiten im Myokard [13]. Hierfür werden zwei piezoelektrische Kristalle in das Myokard implantiert, von denen einer mit einer Frequenz von 5MHz Ultraschallimpulse aussendet und der andere die ausgesendeten Impulse registriert. Bei der Implantation wird das Myokard mit einem Skalpell inzidiert und der piezoelektrische Kristall stumpf in das Myokard bis möglichst an das Endokard vorgeschoben. Die registrierten Impulse werden an das Sonomikrometriegerät weitergeleitet. Dieses berechnet anhand der Laufzeit des Ultraschallsignals zwischen den beiden Kristallen den Abstand der beiden Kristalle zueinander und damit die jeweils aktuelle Segmentlänge des zwischen den Kristallen befindlichen Myokards. Die prozentuale Segmentlängenverkürzung wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\mathbf{SS\ (\%) = (EDL-ESL)/EDL * 100}$$

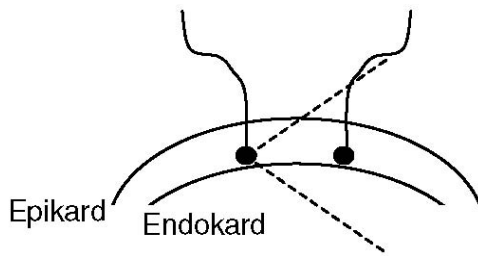
SS: segment shortening

EDL: enddiastolische Länge

ESL: endsystolische Länge

Die Messzeitpunkte, d.h. der Beginn der Systole und der Diastole, wurden nach der Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel festgelegt [2, 20]. Der Beginn der Systole wurde als der Wert definiert, an dem die Druckanstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes (dLVP/dt) gerade noch null war. Zu diesem Zeitpunkt wurde die enddiastolische Länge (= EDL) gemessen. Die endsystolische Länge (= ESL) wurde im Moment des maximalen Abfalls des linksventrikulären Druckes (dLVP/dt min) bestimmt.

Diastole



Systole

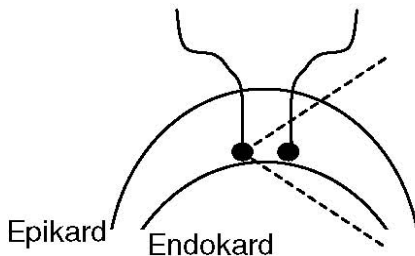


Abbildung 10:
Schematische Darstellung der
piezoelektrischen Kristalle im Myokard

3.2.2 Globale Myokardfunktion

Als Parameter der globalen Myokardfunktion wurden in der vorliegenden Arbeit der linksventrikuläre Druck (LVP), der Aortendruck (AP) und die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel bestimmt (dP/dt_{max}). Der Aortendruck wurde über die in der A.carotis liegende 9F Schleuse (Cordis, Redding, Miami, USA) und über einen daran angeschlossenen Druckabnehmer (Stetham Transducer, Helige-Monitor, Freiburg, BRD) aufgezeichnet. Zur Messung des linksventrikulären Druckes wurde ein Millar-Tip-Katheter (SPG 572, Millar, Houston, USA) im linken Ventrikel positioniert. Aus den registrierten Daten errechnete ein Computer die Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes dP/dt_{max} [2].

3.2.3 Blutflussmessung mittels Ultraschall

Die Messung des Blutflusses in der LAD wurde in dieser Arbeit mit der Transit-Time-Flow-Measurement (TTFM) Methode durchgeführt. Im klinischen Bereich werden häufig Ultraschall-Doppler-Messgeräte zur qualitativen perkutanen Erfassung der Blutgeschwindigkeit eingesetzt, um z.B. Gefäßstenosen aufzuspüren. Diese Geräte liefern im Allgemeinen ein akustisches Signal als relatives Maß für die Durchblutung. Hier wird allerdings nicht der Blutfluss (in ml/min) gemessen, sondern lediglich die Blutgeschwindigkeit (cm/sec).

Es gibt jedoch auch eine echte Flussmessung mit Ultraschall, bei der der Gefäßdurchmesser über die Laufzeit des Schalls ermittelt wird, die sog. Transit-Time-Technik. Das Transsonic-Blutfluss-Messgerät arbeitet mit dem Transit-Zeit-Prinzip auf Ultraschall-Basis. Damit ist es möglich, den echten Blutfluss in ml/min (nicht nur die Strömungsgeschwindigkeit !) zu messen. Die Messung ist unabhängig vom Fluss-Profil und dem Gefäßquerschnitt.

In unseren Versuchen wurde eine Transsonic Flow Probe distal der Einmündung des VSTENT in das Koronargefäß um die LAD gelegt. Bei insgesamt drei Tieren wurde ca. 2 bis 3 cm distal des Abgangs des ersten Diagonalastes der LAD vor der Einmündung des VSTENT in die LAD eine weitere Flussmesssonde um die Koronararterie positioniert.

Bei der hier verwendeten Transit-Time-Technik wird die Zeitdifferenz zwischen den Laufzeiten eines gepulsten Ultraschallstrahls zwischen zwei Schallköpfen (TR1 und TR2) stromaufwärts und stromabwärts gemessen. Dabei arbeitet jeder Schallkopf abwechselnd als Sender und Empfänger. Der Schall durchdringt dabei das Gefäß und das umgebende Gewebe. Die Messung erfolgt unabhängig vom Gefäßdurchmesser, der Ausrichtung des Messkopfes und dem Fluss-Profil im Gefäß. Die Schallgeschwindigkeit wird in Flussrichtung erhöht, und damit wird die Transit-Zeit verkürzt. Die Schallgeschwindigkeit entgegen der Flussrichtung wird erniedrigt und damit die Transit-Zeit erhöht. Analog würde beispielsweise die Geschwindigkeit eines Schwimmers beeinflusst werden, je nachdem, ob er mit oder gegen die Strömung schwimmt. Ein Phasen-Detektor ermittelt die Laufzeitdifferenz, die dem Fluss in ml/min entspricht, und zwar unabhängig von den Gefäßabmessungen.

Das Gewebe selbst beeinflusst die Schallgeschwindigkeit nicht, so dass nur der Blutflusswert eingeht.

Der Flussmesskopf besteht aus einem blauen Plastikkörper, in den unter einem Winkel von 45° zum Gefäß zwei Ultraschall-Sensoren eingebaut sind. Ein Edelstahlüberwurf hält das Gefäß und dient gleichzeitig als Reflektor für den Ultraschall-Strahl, der unter einem Winkel von 90° auf den anderen Schallkopf geworfen wird [7].

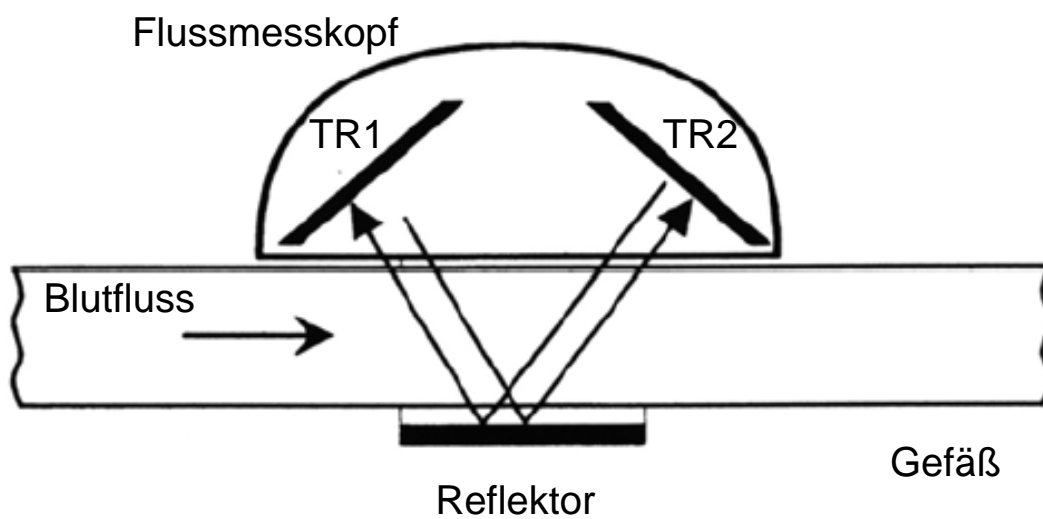


Abbildung 11:

Prinzip der Transit-Time-Flow-Messung (TTFM) Methode

(aus W.Heimisch und H.H.Meisner [14])

Die Flussmesssonden bestehen aus zwei Kristallen TR1 und TR2 und einem Reflektor, der den Kristallen gegenüberliegend angeordnet ist. Ein vom Ultraschallsender TR1 abgestrahltes Ultraschallsignal trifft nach Passage des Gefäßes auf einen Reflektor, wird dort umgelenkt, passiert das Gefäß erneut und gelangt schließlich auf den Empfänger TR2. Je nach Flussrichtung „trägt“ oder „bremst“ das strömende Medium den Schallpuls auf dem Weg zum Empfänger und verkürzt oder verlängert damit die Laufzeit. Im folgenden Messzyklus werden Sender und Empfänger in ihrer Funktion vertauscht, der Schallstrahl passiert das Messlumen in umgekehrter Richtung, und die nun gemessene Schalllaufzeit wird von der vorher gespeicherten subtrahiert. Aus den konsekutiv errechneten Differenzen wird unabhängig von den Gefäßabmessungen der Volumenfluss innerhalb des Messfensters fortlaufend bestimmt.

3.2.4 Regionale myokardiale Perfusion

Die regionale Perfusion des Myokards konnte mit Hilfe des regionalen myokardialen Blutflusses (RMBF) bestimmt werden.

Um den RMBF zu ermitteln wurden ca. 5×10^6 fluoreszierende Mikrosphären mit einem Durchmesser von $15,5 \mu\text{m} \pm 2\%$ (Polystyrene, Molecular Probes, Eugene, USA) in 15 ml Dextran 10% suspendiert und über einen Katheter in den linken Vorhof rasch injiziert [19, 37].

Mikrosphären sind unterschiedlich markierte Polystyrolkugeln, welche sich nach systemischer Applikation im Blutstrom verteilen und im Kapillarbett durch Mikroembolisation festsetzen. Die Anzahl der in den präkapillaren Gefäßen festgehaltenen Mikrosphären ist direkt proportional zur regionalen Organdurchblutung. Da sich die Fluoreszenzspektren der einzelnen Farben (Blue, Blue-Green, Yellow-Green, Orange, Red, Crimson und Scarlet) nicht überlagern, ist die wiederholte Bestimmung der regionalen Perfusion zu verschiedenen Messzeitpunkten bei dem selben Versuchstier möglich.

Über einen 6F-"Pigtail-Katheter" in der Aorta abdominalis wurde während der Injektion der Mikrosphären bis 120 Sekunden nach Ende der Injektion Referenzblut mit einer Entnahmerate von 4,1 ml/min entnommen.

Das Blut wurde mittels einer Pumpe mit einer konstanten Abzugsgeschwindigkeit entnommen. Dieses Vorgehen lieferte ein virtuelles Organ mit bekanntem Blutfluss, welcher der Abzugsgeschwindigkeit entsprach. Zu diesem virtuellen Organ konnten alle myokardialen Gewebeproben in Relation gesetzt werden und man war damit in der Lage den Blutfluss zu quantifizieren.

Nach Beendigung der Experimente wurden die Herzen explantiert. Unterschiedliche Regionen eines Herzens konnten nun getrennt voneinander untersucht werden, wobei die Anzahl der Mikrosphären pro Gewebeprobe Rückschluss auf den regionalen Blutfluss gab. Es wurden je eine Myokardprobe aus dem proximalen, also etwa in Höhe des Shunt, dem mittleren und dem distalen LAD-Bereich gewonnen, die jeweils in einen epimyokardialen, midmyokardialen und einen endomyokardialen Bereich unterteilt wurden. Als Kontrolle diente eine Gewebeprobe aus dem Versorgungsgebiet der RCX. Die Weiterverarbeitung der Proben erfolgte nach einem speziellen Protokoll in einer am Institut für Chirurgische Forschung entwickelten

„Sample Processing Unit“ (SPU) [26, 34, 35]. Die Mikrosphären werden bei diesem Verfahren nicht direkt gezählt, sondern man schließt aus der Konzentration des Tracers auf ihre Anzahl zurück. Bei den in unseren Versuchen verwendeten fluoreszierenden Mikrosphären wurde die Konzentration des Fluoreszenzfarbstoffes bzw. dessen Fluoreszenzintensität gemessen.

Mit Hilfe der arteriellen Referenzprobe konnte aus der Anzahl der Mikrosphären der Blutfluss in ml / min / g quantifiziert werden.

$$\mathbf{RMBF \text{ (ml/g/min)} = F_{ref} * Int_{org}/Int_{ref} * 1/m}$$

F_{ref} = Fluss in der arteriellen Referenzprobe

Int_{org} = Intensität des Fluoreszenzfarbstoffes in der Organprobe

Int_{art} = Intensität des Fluoreszenzfarbstoffes in der arteriellen Referenzprobe

3.2.5 Bestimmung des intrakoronaren Druckes mittels Druckdrahtmessung

Für die Druckdrahtmessung wurde ein intrakoronarer Druckdraht mit einem integrierten elektronischen Drucksensor (Pressure Wire[®] Sensor, Radi Medical Systems, Uppsala, Schweden) verwendet.

Der Funktionsbereich des Sensors liegt zwischen -30 bis +300 mmHg, bei einem Frequenzbereich von > 200 Hz. Der Druckdraht hat einen Durchmesser von 0,014 inch (0,36 mm) und eine Länge von 175 cm. Am distalen Ende befindet sich eine 31 cm lange Spitze aus flexiblem Material. 3 cm vom distalen Ende des Drahtes entfernt sitzt ein 1,8 cm langer Drucksensor. Das proximale Drahtende bzw. das Verbindungsstück, wird mit einem Messgerät verbunden.

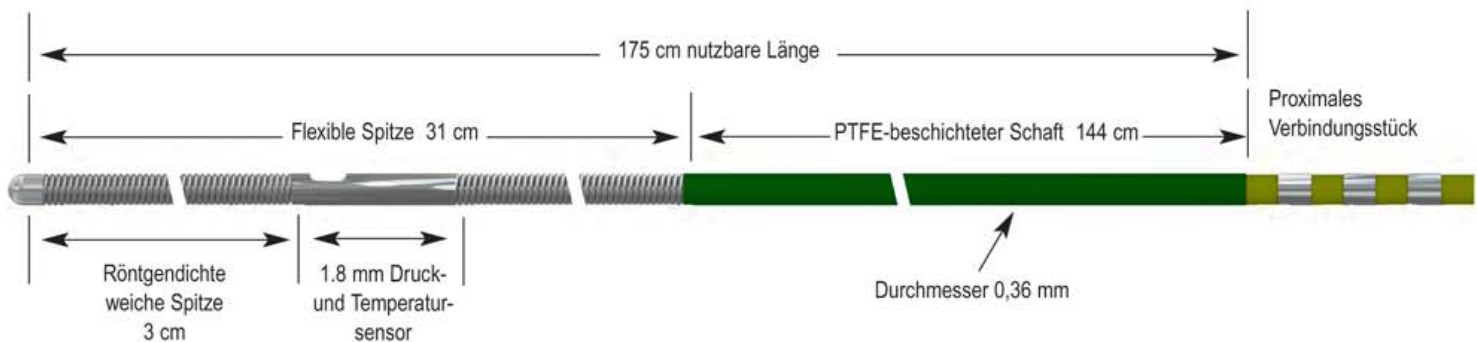


Abbildung 12: Pressure Wire[®] Sensor

Nach erfolgter Koronarangiographie wurde der Druckdraht über den im Gefäß liegenden Führungskatheter vorgeschoben und so positioniert, dass der Sensor an der Spitze des Druckdrahtes auf Höhe des terminalen Endes des Führungskatheters lag.

Nun erfolgte die Kalibrierung des Druckdrahtes, wobei darauf zu achten war, dass der vom flüssigkeitsgefüllten Katheter und der vom Druckdraht gemessene intrakoronare Druck in dieser Position gleich hoch waren. Für die eigentliche Messung wurde der Druckdraht anschließend in das Koronargefäß vorgeschoben.

3.3 Versuche

Die Tiere (n=20) wurden durch Randomisierung einer von vier Behandlungsgruppen (Gruppen A, B, C und D; jeweils n=5) zugeordnet.

3.3.1 Vorversuche

In einer prospektiven Versuchsreihe (n=10) wurde die Position des VSTENT randomisiert. Einmal ragte das proximale Ende des VSTENT in das Lumen der LAD hinein (Gruppe C, n=5), im anderen Fall lag es ca. 1,0-1,5mm unterhalb der posterioren Wand der LAD (Gruppe D, n=5). Eine genaue Positionierung des VSTENT (Länge 20-26mm) war dadurch möglich, dass dieser auf einen 3,0mm-Ballon (Länge 30mm) mit zwei Markierungen montiert wurde. In der Gruppe C wurde der VSTENT so montiert, dass die proximale Markierung auf dem Ballon und das proximale Ende des VSTENT auf einer Höhe lagen, in der Gruppe D befand sich das proximale Stent-Ende 1,0-1,5mm distal der proximalen Ballon-Markierung. Nachdem man den Stent durch die Schleuse hindurch an der vorhergesehenen Implantationsstelle positioniert hatte wurde der Ballon zunächst mit 2 bis 3 atm aufdilatiert, so dass sich der Ballon an beiden, vom Stent nicht bedeckten Enden leicht entfalten konnte. Die geringe Entfaltung des Ballons proximal der ersten Markierung wurde nun dazu benutzt, den Ballon genau so zu positionieren, dass sich die proximale Markierung genau auf Höhe der posterioren Wand der LAD befand. Abhängig davon, ob der VSTENT an der Markierung oder ein kleines Stück distal davon begann, führte eine komplette Inflation des Ballons mit 16 atm zu einer geringen, teilweise intraluminalen (Gruppe C) bzw. zu einer komplett extraluminalen Lage des VSTENT, im letzteren Fall knapp unterhalb der posterioren Wand der LAD beginnend (Gruppe D).

3.3.2 Studienprotokoll

Nach Sternotomie und 15 Minuten nach Einbringen bzw. Platzieren des linksventrikulären Katheters, der Flow Probe, der Sonomikrometrie-Kristalle und des intrakoronaren Druckdrahtes wurden die ersten Baseline Messungen durchgeführt.

Bei allen Schweinen wurde daraufhin die proximale LAD mit einem PTCA Ballon für 60 Sekunden komplett verschlossen (Kontrollokklusion) und eine weitere Serie von Messungen angeschlossen. Kurze Episoden nicht bis zur Infarzierung führender Ischämien des Myokards erhöhen dessen Resistenz gegenüber nachfolgenden, länger andauernden Ischämien [23]. Die infarktgrößenverringende Wirkung dieser sog. ischämischen Präkonditionierung wurde auch an Schweinen nachgewiesen [28]. Nach Implantation des VSTENT wurden die Messungen ohne LAD-Okklusion wiederholt. Im Anschluss daran wurde die LAD erneut komplett verschlossen, was mittels Durchleuchtung bestätigt wurde. Zehn Minuten nach Komplettverschluss der LAD wurden sämtliche Parameter noch einmal bestimmt. Bei fünf Schweinen (Gruppe A) blieb die LAD für drei Stunden komplett verschlossen. Nach dieser dreistündigen Ischämie bestimmten wir den regionalen myokardialen Blutfluss mittels Injektion fluoreszierender Mikrosphären nach zuvor beschriebenem Schema.

Bei den übrigen 5 Schweinen (Gruppe B) wurde der PTCA-Ballon nach der Komplettokklusion wieder deflatiert, um eine 30-minütige Reperfusion zu ermöglichen. Nach Ablauf der 30 Minuten wurde die proximale LAD in randomisierter Reihenfolge mit verschiedenen großen Ballonen (2.5, 3.0 und 3.5 mm) und mit verschiedenen Inflationsdrücken (6, 8, 10, 12 und 16 Atmosphären) teilweise verschlossen. Der Grad der Stenose wurde berechnet, indem die Querschnittsfläche für den jeweiligen aktuellen Ballondurchmesser und Inflationsdruck dividiert wurde durch die Querschnittsfläche der jeweiligen Ballongröße bei Totalverschluss des Gefäßes. Ziel dabei war es, verschiedene Stenosegrade in vier Abstufungen zu simulieren, wobei der geringste Stenosegrad einer etwa 70%-igen Stenose und der größte Stenosegrad einem beinahe Komplettverschluss, d.h. also einer 99%-igen Stenose entsprechen sollte. Die Ballondurchmesser wurden nach Beendigung der Experimente mit einem Greifzirkel verifiziert. Jede Ballongröße wurde während des Versuchs für zwei Minuten beibehalten und der intrakoronare Druck in der distalen LAD aufgezeichnet. Im Anschluss daran wurde proximal des VSTENT in die LAD in

üblicher Technik ein intrakoronarer Stent (9 mm Länge, AMG) implantiert und zwar genau an der Stelle, an der zuvor mit den verschiedenen großen PTCA-Ballonen die verschiedenen Stenosen simuliert worden waren. Ein Faden wurde nun um das Gefäß im Bereich des implantierten Stent gelegt, um damit eine stabile hochgradige Stenose in der proximalen LAD zu erzeugen. Der Faden wurde soweit festgezogen und fixiert, dass damit eine ca. 84-90%-ige Stenose erzeugt wurde, so wie sie zuvor beim partiellen proximalen LAD-Verschluss mittels verschiedener PTCA-Ballone beobachtet worden war. Drei Stunden nach Anlegen dieser hochgradigen LAD-Stenose wurden nochmals die Flussmessungen wiederholt.

In den Gruppen C und D wurde während der Baseline Messungen und nach Induktion einer hochgradigen Stenose (87-92%) in der proximalen LAD nach obigem Schema ein atriales Pacing mit 90, 110 und 130 Herzaktionen pro Minute durchgeführt. Nach diesen Messungen wurde die Stenose mit einem geeigneten PTCA-Ballon wieder aufdilatiert. Nach der Implantation des VSTENT wurde das atriale Pacing ein weiteres Mal wiederholt, wiederum vor und nach Induktion einer hochgradigen Stenose und diesmal zusätzlich auch bei komplettem Verschluss der proximalen LAD.

Bei drei Tieren aus der Gruppe D wurde eine zweite Flow Probe um die LAD gelegt. Diese befand sich distal des intrakoronaren Stents, welcher später zur Induktion der stabilen proximalen LAD-Stenose verwendet wurde, jedoch proximal zum VSTENT. So konnte der Blutfluss in der LAD zeitgleich proximal und distal des VSTENT gemessen werden. Der Blutfluss wurde jeweils vor und nach Implantation des VSTENT einmal unter Ruhebedingungen und ein anderes Mal unter Testung der Adenosin-induzierten Flussreserve (0,15 mg / min / kg) mit uneingeschränktem proximalen LAD-Fluss bestimmt.

Abbildung 13:

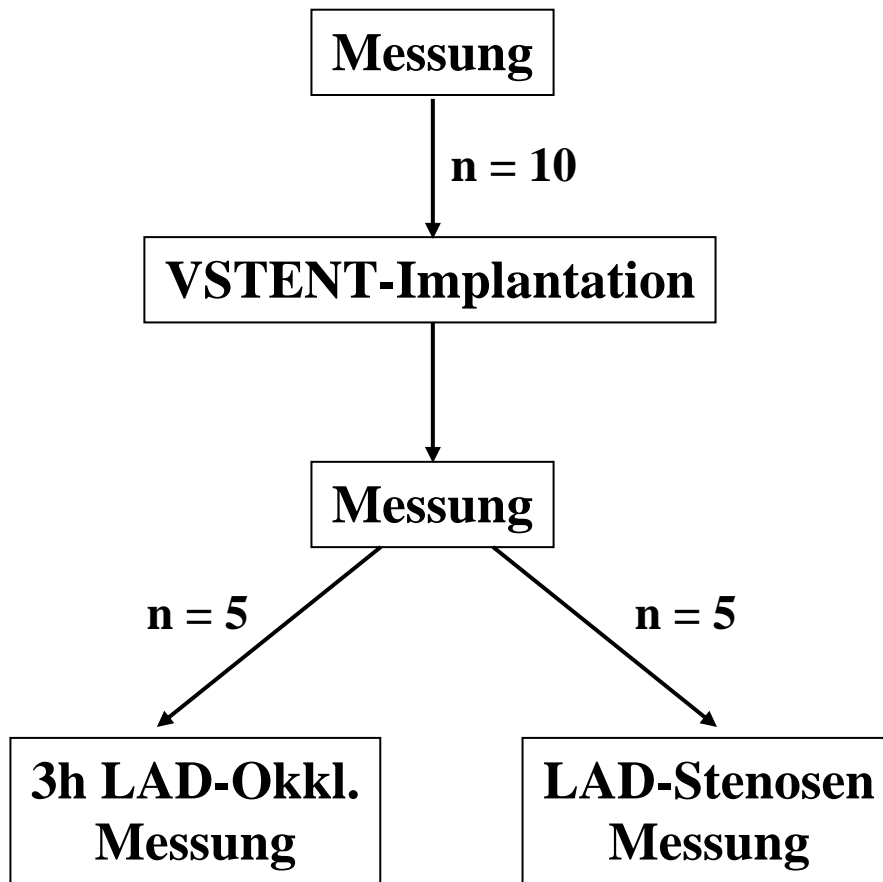


Abbildung 13: Messprotokoll der Gruppen A und B

An insgesamt zehn Tieren wurde zunächst eine Ausgangsmessung durchgeführt. Nach Implantation des VSTENT folgte eine erneute Messung. Anschließend wurden die Tiere in zwei Gruppen unterteilt, in der einen Gruppe folgte eine 3h Ischämie durch Verschluss der LAD proximal des Shunt mit einem PTCA-Ballon, in der zweiten Gruppe wurde mit verschiedenen PTCA-Ballonen eine Flussreduktion entsprechend verschieden starker koronarer Stenosen simuliert und eine Messung im „Steady-State“ nach zwei Minuten durchgeführt.

3.3.3 Ende der Experimente

Zum Abschluss der Experimente wurden die Versuchstiere unter Vertiefung der Narkose mittels i.v.-Injektion von Kalium-Chlorid (40 mval) schmerzfrei getötet und die Herzen entnommen. Die Position des VSTENT wurde mit einer Digitalkamera in der epikardialen Aufsicht und nach Eröffnung des linken Ventrikels in der Seitansicht mit einem der Länge nach aufgeschnittenen VSTENT dokumentiert.



Abbildung 14:

Explantiertes Herz in der epikardialen Aufsicht.

Die LAD ist eröffnet, eine Sonde intubiert den Shunt mit dem VSTENT.

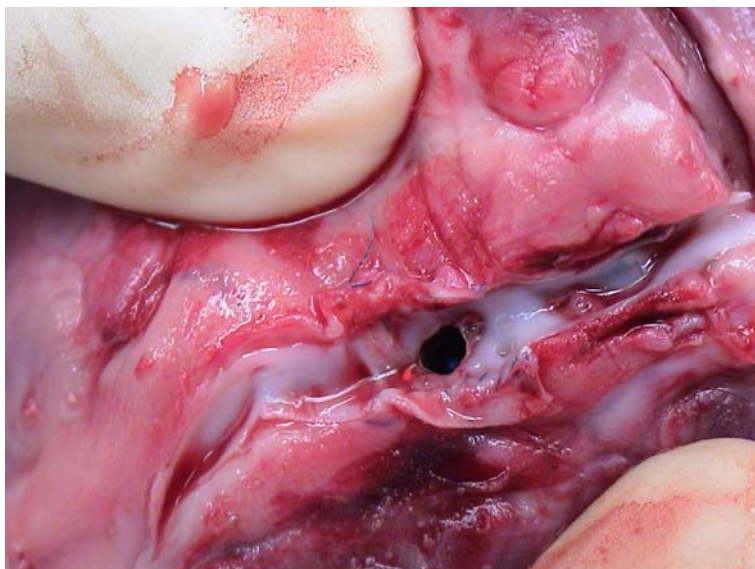


Abbildung 15:

Explantiertes Herz in der epikardialen Aufsicht.

Die LAD ist eröffnet, man blickt senkrecht in den VSTENT.

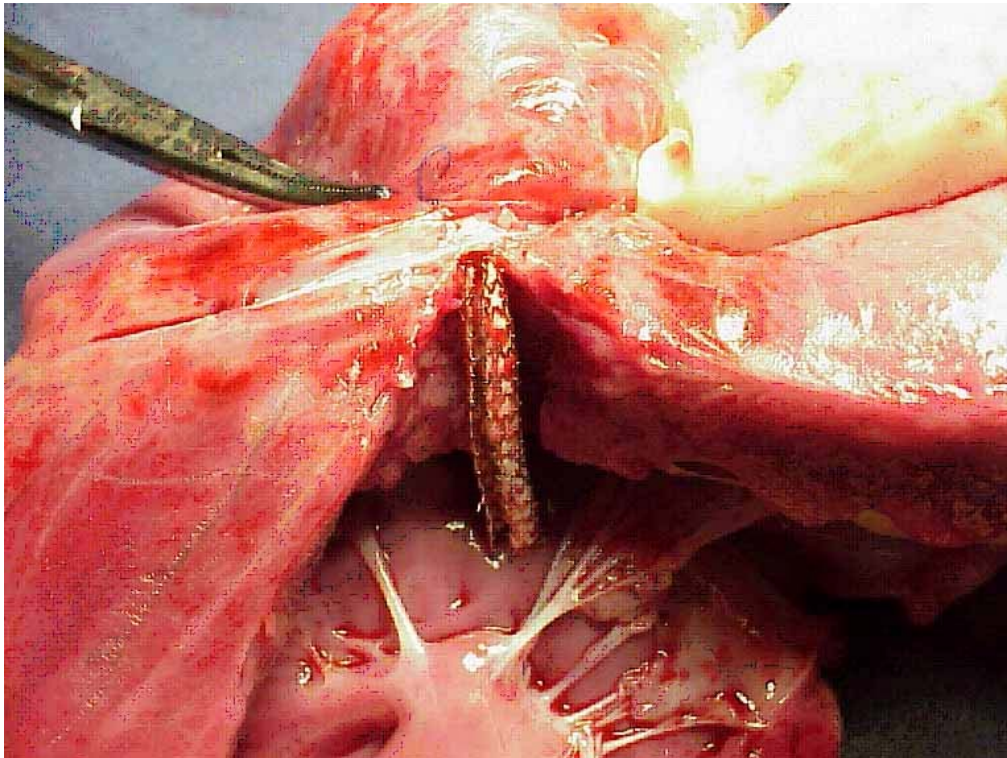


Abbildung 16:
Eröffneter linker Ventrikel mit Darstellung des intramyokardial verlaufenden, seiner Länge nach aufgeschnittenen VSTENT.

3.3.4 Bestimmung des Stenose-Grades post-mortem

Um den Grad der Stenose postmortem zu verifizieren, welche durch den um die proximale LAD und den darin implantierten Stent gelegten Faden induziert worden war, wurde die LAD nach Exzision des Herzens der Länge nach aufgeschnitten.

Dann wurde die Anzahl der Drähte (0,014 Inch im Durchmesser) ermittelt, die notwendig war, um die künstlich induzierte Stenose komplett zu verschließen. Der Grad der Stenose konnte nun berechnet werden, indem man die Querschnittsfläche aller Drähte dividierte durch die Querschnittsfläche des expandierten Ballons, welcher zuvor benutzt worden war, um den Stent in der LAD zu platzieren. Bei dieser Vorgehensweise setzte man also die Querschnittsfläche des expandierten Ballons gleich der Querschnittsfläche des Gefäßlumens.

3.3.5 Gewinnung der Gewebeproben

Vom Apex ausgehend wurde das Herz schließlich in 0,5 cm dicke Scheiben parallel zur kurzen Herzachse geteilt und die Myokardscheiben für weitere Untersuchungen und Messung des regionalen myokardialen Blutflusses (fluoreszierende Mikrosphären) weiterverarbeitet [26, 34, 35] (siehe Kapitel 3.2.4 / S.25).

3.4 Statistische Datenanalyse

Alle Daten wurden mit SPSS Software (SPSS Inc, Chicago/USA) erfasst und ausgewertet. Die Daten wurden angegeben als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SEM). Unterschiede zwischen den verschiedenen Zeitpunkten wurden mit dem Anova-Test untersucht. Daten, die wir während des Pacing (Gruppen C und D) innerhalb der selben Gruppe unter verschiedenen Bedingungen aufzeichneten, wurden mittels Anova-Test verglichen. Vergleiche zwischen den Gruppen C und D bei einer hochgradigen Stenose mit und ohne VSTENT wurden mit dem T-Test durchgeführt. Der Zusammenhang zwischen dem mittleren diastolischen intrakoronaren Druck, dem Grad der LAD Stenose und dem Nettofluss in der distalen LAD wurde mittels linearer Regression analysiert unter Verwendung des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten (r). Ein p -Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

Die Baseline-Messungen erbrachten in allen Gruppen (A bis D) vergleichbare Resultate. Ein Kompletverschluss der LAD für 60 Sekunden (Tabelle 1) führte zu einem Sistieren des LAD Flusses und damit einhergehend zu einer Verringerung der regionalen Myokardfunktion. Der intrakoronare Druck fiel von $49,4 \pm 3,6$ auf $6,8 \pm 2,9$ mmHg (Gruppe B, Tabelle 2).

4.1 Die Auswirkungen des VSTENT bei unbehindertem LAD-Fluss

Die Implantation des VSTENT war im Mittel 11 ± 5 Minuten nach Punktion der LAD abgeschlossen. Nach der Implantation des VSTENT stieg in der distalen LAD der mittlere Nettofluss um $28 \pm 6\%$ (Tabelle 1), bedingt durch einen geringen aber stetigen systolischen Einstrom, welcher zusätzlich zum diastolischen Fluss auftrat. In der nativen LAD findet der Hauptteil der physiologischen Durchblutung während der Diastole und lediglich ein geringer Anteil auch während der Systole statt. Nach Implantation eines ventrikulo-koronararteriellen Shunt findet der Einstrom in das Koronargefäß aufgrund des höheren linksventrikulären Druckes überwiegend während der Systole statt. Der Fluss in der distalen LAD und die regionale Myokardfunktion waren mit VSTENT und unbehindertem Fluss in der proximalen LAD bei atrialem Pacing mit den Werten vor der VSTENT-Implantation vergleichbar (Abbildungen 18 und 19). Interessanterweise verdreifachte sich der Fluss im proximal zum VSTENT gelegenen Abschnitt der LAD bei offenem VSTENT unter Ruhebedingungen von 23 ± 4 ml/min auf 72 ± 8 ml/min, wohingegen der distale LAD-Fluss unter gleichen Bedingungen lediglich um ca. 25% auf 28 ± 5 ml/min anstieg. Nach intrakoronarer Applikation von Adenosin war die Flussreserve, gemessen von der um die distale LAD platzierten Flussmesssonde, vor und nach VSTENT-Implantation annähernd gleich. In Relation zur Baseline betrug das Verhältnis der gemessenen Flüsse im einen Fall $4,5 \pm 0,5$, im anderen Fall $4,2 \pm 0,6$.

Tabelle 1

	Baseline	LAD - (60 sec)	LAD + / VSTENT +	LAD - / VSTENT + (10min)	LAD - / VSTENT + (180 min)
LAD-Fluss					
Nettofluss (ml/min)	25,1 ± 1,8	0	31,7 ± 2,3*	17,6 ± 2,3*	17,8 ± 2,5*
Nettofluss (in % der Baseline)	100	0	127,5 ± 5,5*	70,2 ± 5,6*	70,9 ± 6,6*
diastolischer Fluss (ml/min)	21,3 ± 1,4	0	20,1 ± 1,5	-10,4 ± 1,9*	-10,5 ± 1,9*
systolischer Fluss (ml/min)	3,8 ± 0,7	0	11,6 ± 2,6*	28,0 ± 3,6*	28,3 ± 2,9*
regionale Myokardfunktion					
Segmentverkürzung (in %)	32,0 ± 2,3	3,6 ± 2,1*	30,6 ± 2,9	23,2 ± 3,3*	23,9 ± 3,5*
Segmentverkürzung (in % der Baseline)	100	11,3 ± 7,7*	95,0 ± 3,3	70,5 ± 8,0*	74,6 ± 7,5*
Enddiastolische Länge (in mm)	13,2 ± 1,1	13,9 ± 1,0	13,6 ± 1,2	13,6 ± 1,3	13,4 ± 1,5
endsystolische Länge (in mm)	8,9 ± 0,8	13,4 ± 1,1*	9,4 ± 0,9	10,3 ± 1,0	10,2 ± 1,0
hämodynamische Parameter					
dP/dtmax ()	723,4 ± 38,9	597 ± 59,4*	838,4 ± 190,8	599,4 ± 89,7*	605,0 ± 79,7*
LVEDP (in mmHg)	8,7 ± 1,2	13,8 ± 3,0*	9,9 ± 3,3	11,3 ± 4,2	11,0 ± 3,5
systolischer linksventrikulärer Druck (in mmHg)	87,3 ± 3,6	76,5 ± 2,6	85,2 ± 4,1	77,9 ± 2,9	79,4 ± 3,9
Herzfrequenz (Schläge/min)	70 ± 4,2	70,3 ± 4,7	77,4 ± 4,8	77,3 ± 4,7	76,3 ± 4,8

Tabelle 1**VSTENT bei kompletter Okklusion**

Erklärung der Abkürzungen:

LAD – kompletter Verschluss der LAD; LAD + LAD ohne Obstruktion; VSTENT + VSTENT ist implantiert

* p<0,05 gegenüber der Baseline-Messung

Tabelle 2

	Baseline	LAD - (60 sec)	LAD + / VSTENT +	Stenose 70-76%	Stenose 77-83%	Stenose 84-90%	Stenose 91-97%	LAD - / VSTENT +
LAD-Fluss								
Nettofluss (ml/min)	26,0 ± 3,1	0	33,1 ± 3,9*	24,8 ± 2,5	24,1 ± 1,8	20,3 ± 2,8*	18,0 ± 1,5*	17,7 ± 2,7*
Nettofluss (in % der Baseline)	100	0	127,3 ± 4,4*	95,4 ± 6,0	92,7 ± 5,1	78,1 ± 5,5*	69,2 ± 6,7*	68,1 ± 4,4*
diastolischer Fluss (ml/min)	24,2 ± 2,1	0	22,5 ± 2,7	2,2 ± 3,5*	-5,0 ± 1,8*	-9,0 ± 2,2*	-14,4 ± 1,2*	-14,4 ± 1,9*
Systolischer Fluss (ml/min)	1,8 ± 1,5	0	10,6 ± 5,4*	22,7 ± 3,1*	29,2 ± 3,5*	29,4 ± 4,3*	32,4 ± 1,4*	32,1 ± 3,7*
Regionale Myokardfunktion								
Segmentverkürzung (in %)	31,3 ± 3,1	2,9 ± 3,2*	28,8 ± 2,9	28,2 ± 2,5	25,9 ± 1,9*	26,0 ± 2,4*	21,2 ± 1,9*	20,3 ± 3,9*
Segmentverkürzung (in % der Baseline)	100	9,3 ± 4,9*	92,0 ± 2,3	90,1 ± 2,0	82,7 ± 2,1*	83,1 ± 2,2*	67,8 ± 2,0*	64,9 ± 3,0*
enddiastolische Länge (in mm)	13,1 ± 1,3	13,9 ± 1,0	13,0 ± 1,2	13,1 ± 1,0	12,8 ± 0,9	12,9 ± 0,9	13,3 ± 0,9	13,0 ± 0,6
Endsystolische Länge (in mm)	9,1 ± 1,1	13,4 ± 1,1*	9,2 ± 0,8	9,4 ± 1,0	9,5 ± 0,8	9,5 ± 0,7	10,5 ± 0,7	10,4 ± 0,8
hämodynamische Parameter								
dP/dtmax ()	715,8 ± 47,9	550 ± 68,1*	728,8 ± 116,1	699,2 ± 133,9	671,8 ± 112,0	658,7 ± 69,0	645,4 ± 48,2*	633,8 ± 55,1*
LVEDP (in mmHg)	8,6 ± 1,6	14,9 ± 3,7*	8,3 ± 4,0	9,2 ± 2,0	8,7 ± 1,5	9,5 ± 1,4	10,3 ± 1,6	11,2 ± 3,1
Systolischer linksventrikulärer Druck (in mmHg)	84,6 ± 3,3	77,3 ± 3,2*	87,5 ± 4,4	88,8 ± 4,4	85,0 ± 4,5	82,3 ± 5,0	79,0 ± 4,1	79,1 ± 3,4
Herzfrequenz (Schläge/min)	61,5 ± 1,7	62,8 ± 3,0	71,8 ± 5,9	71,5 ± 4,7	68,5 ± 3,3	71,5 ± 1,7	77,2 ± 3,8	73,5 ± 7,0
intrakoronarer Druck								
mittlerer diastolischer Druck	49,4 ± 3,6	6,8 ± 2,9*	50,2 ± 4,5	33,1 ± 4,2*	22,9 ± 2,3*	21,2 ± 2,0*	15,6 ± 2,5*	15,1 ± 3,7*

Tabelle 2**VSTENT mit verschiedenen Stenosegraden**

Erklärung der Abkürzungen:

LAD – kompletter Verschluss der LAD; LAD + LAD ohne Obstruktion; VSTENT + VSTENT ist implantiert

* p<0,05 gegenüber der Baseline-Messung

4.2 Die Auswirkungen des VSTENT bei komplettem LAD-Verschluss

Bei komplettem Verschluss der proximalen LAD änderte sich das Flussmuster in der distalen LAD schlagartig noch weiter hin zu einem vorwiegend systolischen Einstrom in die LAD und einem diastolischen Rückstrom aus der LAD in den linken Ventrikel. (Abbildung 17).

Trotz des kompletten Verschlusses der LAD über 10 Minuten wurde ein mittlerer Nettofluss von $70\pm 6\%$ des Ausgangsflusses aufrechterhalten (Tabelle 1). Entsprechend blieb die mittlere regionale Myokardfunktion, genauer gesagt die subendokardiale Segmentverkürzung bei $71\pm 8\%$ des Ausgangswertes. Doch obwohl der Nettofluss und die regionale Myokardfunktion weitgehend aufrechterhalten werden konnten, kam es zu einem signifikanten Abfall der Druckanstiegsgeschwindigkeit dP/dt_{max} im linken Ventrikel (Tabelle 1). Insgesamt bewegte sich der Nettofluss bei den einzelnen Schweinen zwischen 57% und 85% des Ausgangswertes. Bei den Tieren mit einem höheren Nettofluss, im Bereich zwischen 72% und 85% (im Mittel $76,6\pm 2\%$), war dieser verbunden mit einem Rückgang des diastolischen Rückflusses (Abbildung 17). Bei diesen Tieren lag der VSTENT 1 bis 2 mm unterhalb der Koronararterie. In diesen Fällen reichte die LAD-nahe Öffnung des VSTENT nicht bis in die Koronararterie hinein, was bedingt durch die von der Gefäßwand geformte ovale Öffnung zu einem Klappen-ähnlichen Mechanismus führte. Im Gegensatz dazu ragt bei den Schweinen, die einen niedrigeren Nettofluss im Bereich von 57% bis 62% aufwiesen (im Mittel $60,3\pm 0,8\%$) der VSTENT in das Lumen der Koronararterie hinein (Abbildung 17). Der mittlere diastolische intrakoronare Druck in der distalen LAD war bei den Schweinen mit einem Klappen-ähnlichen Mechanismus des VSTENT mit $18\pm 11\text{mmHg}$ ($n=2$) höher als bei Schweinen ohne diesen Mechanismus mit einem Druck von $4\pm 6\text{mmHg}$ ($n=3$).

Abbildung 17:

Abb. 17a
ohne Klappenmechanismus

Abb. 17b
mit Klappenmechanismus

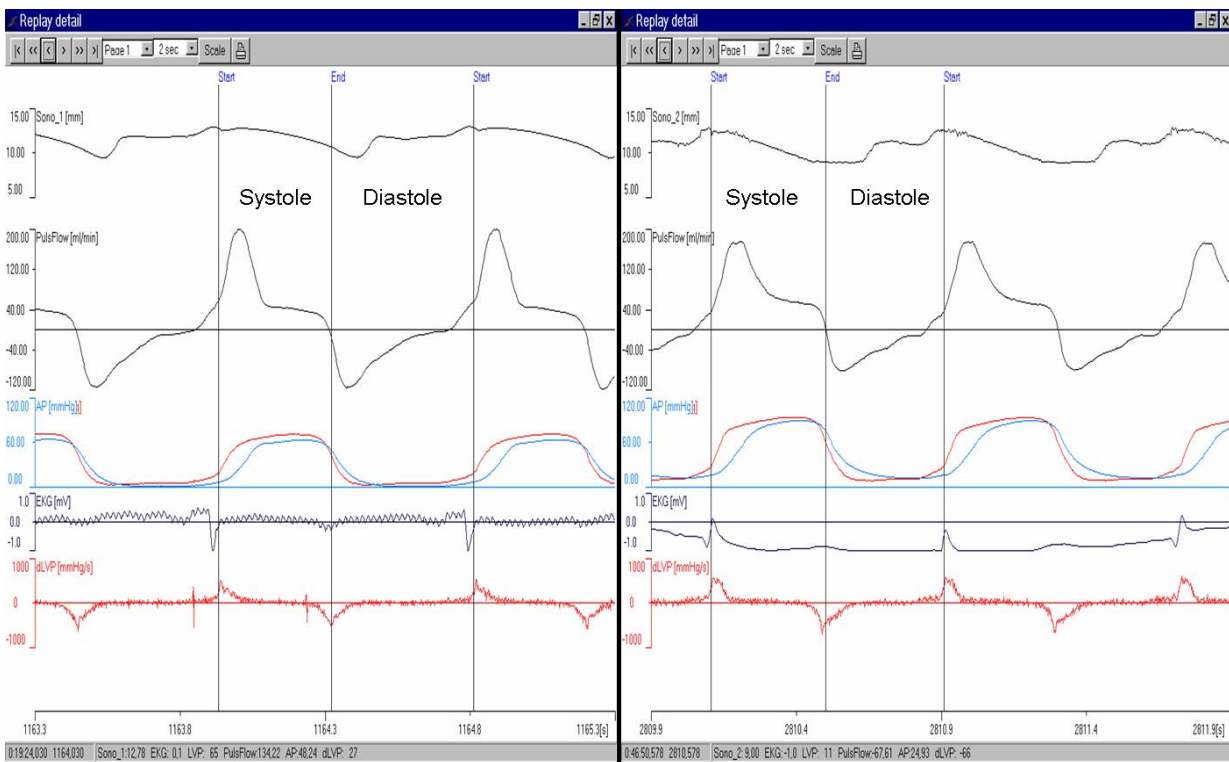


Abbildung 17:

In der ersten Zeile ist die regionale Myokardfunktion in Form der subendokardialen Segmentlänge dargestellt, in der zweiten Zeile der Fluß in der LAD, in der dritten Zeile der linksventrikuläre bzw. der Aortendruck, in der vierten Zeile das EKG und in der fünften Zeile schließlich die linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit dP/dT_{max} . In beiden dargestellten Beispielen erfolgte der Blutfluss in der LAD ausschließlich über den Shunt, d.h. bei proximal verschlossener LAD.

In Beispiel der Abb.17b lag dabei das LAD-nahe Ende des VSTENT ca. 2mm unterhalb der LAD im Myokard, in Abb.17a reichte der VSTENT bis in die LAD hinein. Bei den Tieren mit einer komplett intramyokardialen Lage des VSTENT fiel ein geringerer diastolischer Rückfluß auf. Die Lage des VSTENT unterhalb der LAD und die daraus entstandene ovale, sich während der Diastole teilweise verschließende Öffnung des Shunt in die LAD bewirkte bei diesen Tieren eine Art Ventilmechanismus, welcher den diastolischen Rückfluß verminderte.

In einer prospektiven, randomisierten Serie von Experimenten wurden Schweine ohne (Gruppe C) bzw. mit (Gruppe D) einem Klappen-ähnlichen Mechanismus des VSTENT untersucht. Vor der VSTENT-Implantation kam es während atrialen Pacings bei gleichzeitigem Vorliegen einer hochgradigen LAD-Stenose erwartungsgemäß zu einem vergleichbaren Rückgang des distalen LAD-Blutflusses und der regionalen Myokardfunktion in beiden Gruppen (Abbildungen 18 und 19). Nach der VSTENT-Implantation stieg der Blutfluss in der distalen LAD während des Pacing (Abbildung 18) bei Vorliegen einer hochgradigen LAD-Stenose an und war in beiden Gruppen signifikant höher als zuvor. Bei Schweinen der Gruppe D mit einem Klappen-ähnlichen Mechanismus des VSTENT war der Nettofluss in der distalen LAD mit $73,6 \pm 4,1\%$ gegenüber $56,4 \pm 3,4\%$ der Baseline-Werte bei komplettem LAD-Verschluss in Ruhe signifikant höher als in der Gruppe C. Dies galt auch bei hochgradigen LAD-Stenosen während atrialem Pacing (Abbildung 18). Mit der Aufrechterhaltung des distalen LAD-Flusses durch den VSTENT während des Pacing war parallel eine signifikante Beibehaltung der regionalen Myokardfunktion sowohl bei komplettem LAD-Verschluss, als auch bei hochgradiger LAD-Stenose zu beobachten. Drei Stunden nach komplettem LAD-Verschluss waren der LAD-Nettofluss und die regionale Myokardfunktion auf einem ähnlichen Level wie 10 Minuten nach Induktion der Ischämie (Tabelle 1). Die systemischen hämodynamischen Parameter, die linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit dP/dt_{max} und der LVEDP blieben ebenfalls auf dem selben Niveau wie 10 Minuten nach Ischämie.

Tabelle 3:

Zeichenerklärung für die Abbildungen 18 und 19:

- ◇ schwarze Linie; LAD offen, ohne VSTENT
- × blaue Linie; LAD offen, mit VSTENT
- ✕ rosa Linie; LAD 87-93% Stenose, ohne VSTENT
- dunkelblaue Linie; LAD 87-93% Stenose, mit VSTENT
- rote Linie; kompletter proximaler LAD-Verschluss, mit VSTENT
- △ Kontrollokklusion der proximalen LAD für 60 Sekunden

Abbildung 18 (Zeichenerklärung siehe Tabelle 3)

Distaler LAD-Blutfluss bei gesteigertem Sauerstoffbedarf (unter atrialem Pacing) ohne (Gruppe C) bzw. mit (Gruppe D) Klappenmechanismus des VSTENT.

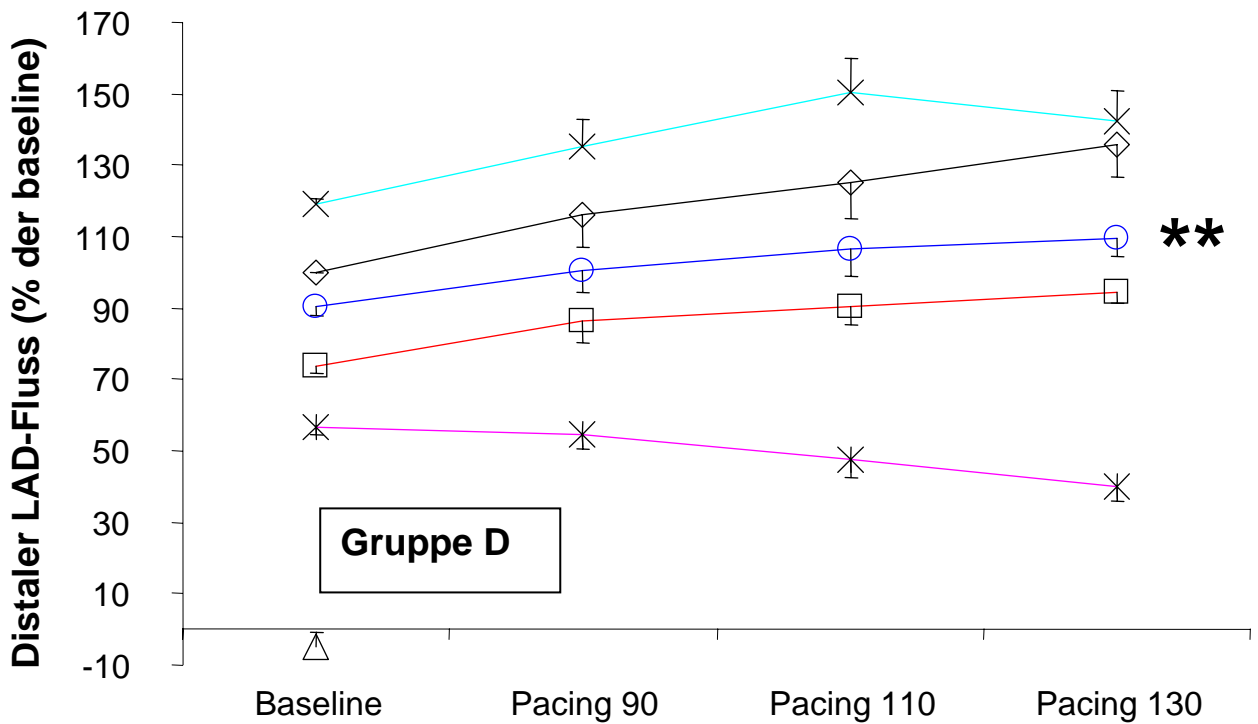
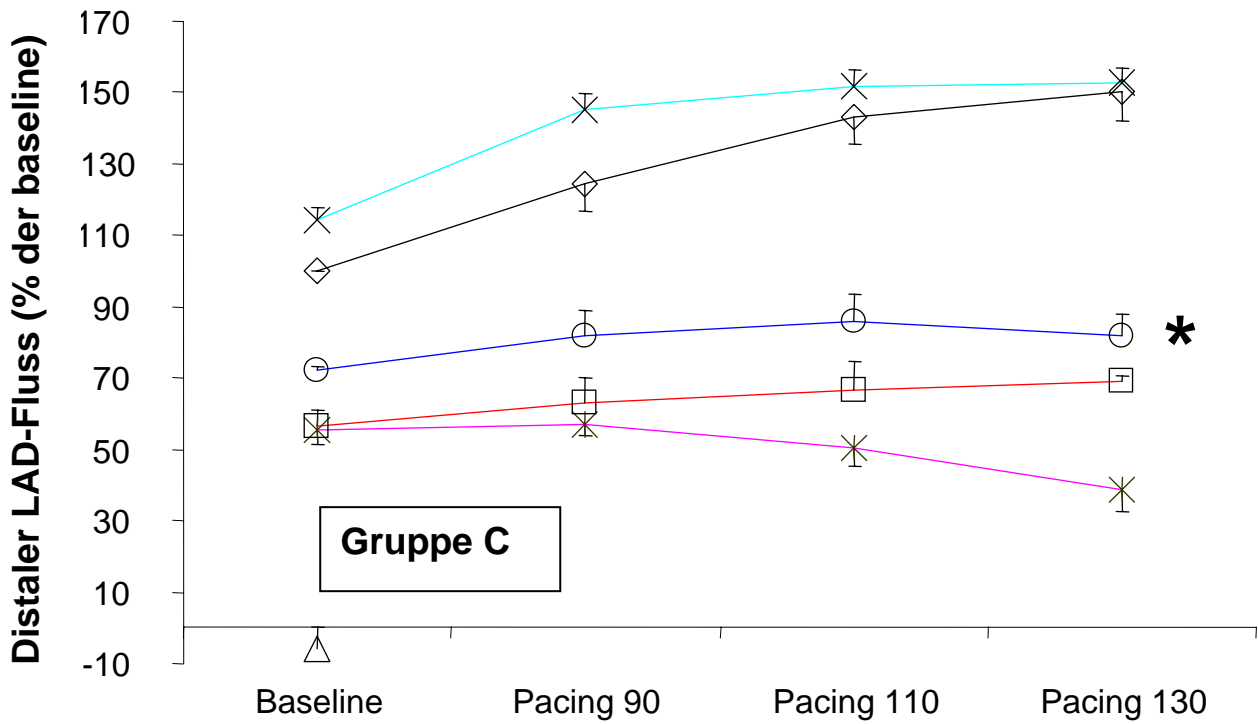


Abbildung 19 (Zeichenerklärung siehe Tabelle 3)

Segmentlängenverkürzung bei gesteigertem Sauerstoffbedarf (unter atrialem Pacing) ohne (Gruppe C) bzw. mit (Gruppe D) Klappenmechanismus des VSTENT.

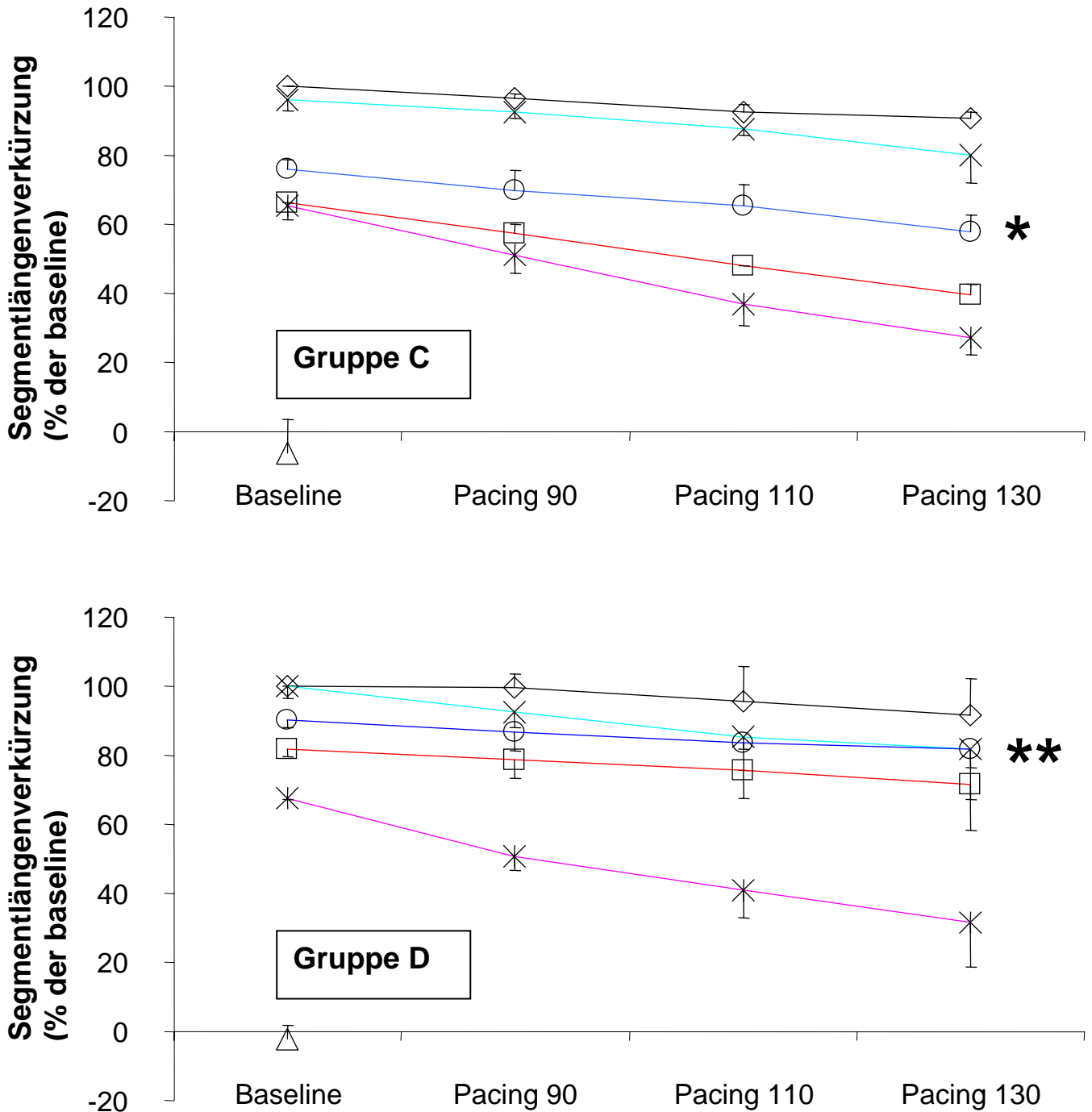


Abbildung 20

Mittlerer koronararterieller Blutfluss in der LAD nach Totalokklusion des Gefäßes (n=10/5, MW \pm SEM, GruppeA)

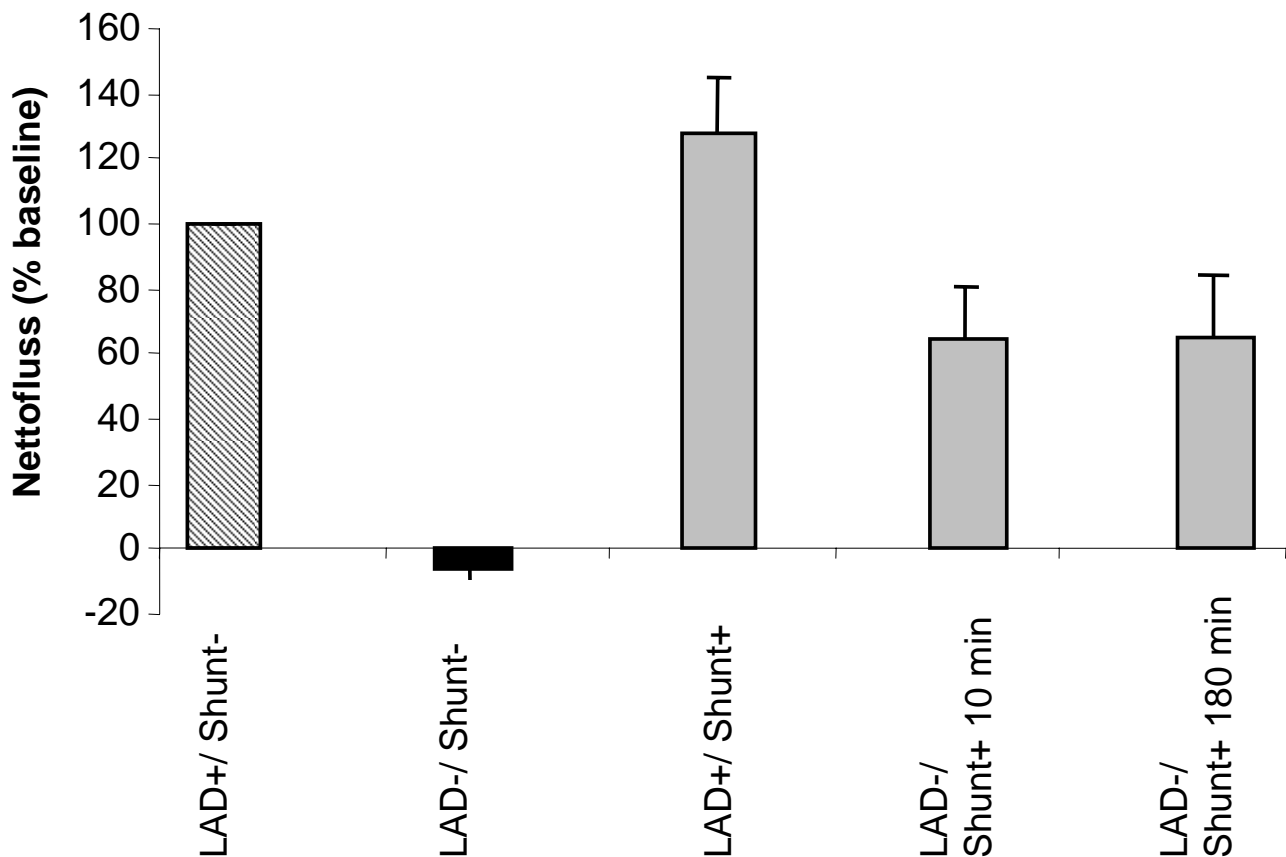


Abbildung 20:

Mittlerer koronararterieller Blutfluss zu verschiedenen Messzeitpunkten:

In der ersten Säule sind die Ausgangswerte bei reinem LAD-Fluss dargestellt, in der zweiten Säule bei proximal verschlossener LAD und die grauen Säulen nach Implantation des Shunt bei offener LAD und nach kompletter Okklusion der LAD für 10 Minuten und für 3 Stunden.

Gut zu erkennen ist, dass der Blutfluss nach Implantation des Shunt bei erhaltener LAD-Perfusion auf ca. 130 % des Ausgangsflusses ansteigt. Dieser Anstieg entsteht durch den systolischen Einstrom in die LAD durch den Shunt, der den diastolischen Fluss bei erhaltener LAD-Perfusion ergänzt.

Bei reiner Shuntperfusion, d.h. die Blutversorgung im LAD-Bereich basiert nun allein auf der Versorgung durch den VSTENT sinkt der mittlere Blutfluss auf etwa 70 % des Ausgangswertes ab, allerdings ändert sich dieser Wert auch nach 3 Stunden nur geringfügig.

Abbildung 21

Regionale Myokardfunktion im Versorgungsgebiet der LAD nach Totalokklusion des Gefäßes (n=10/5, MW \pm SEM, GruppeA)

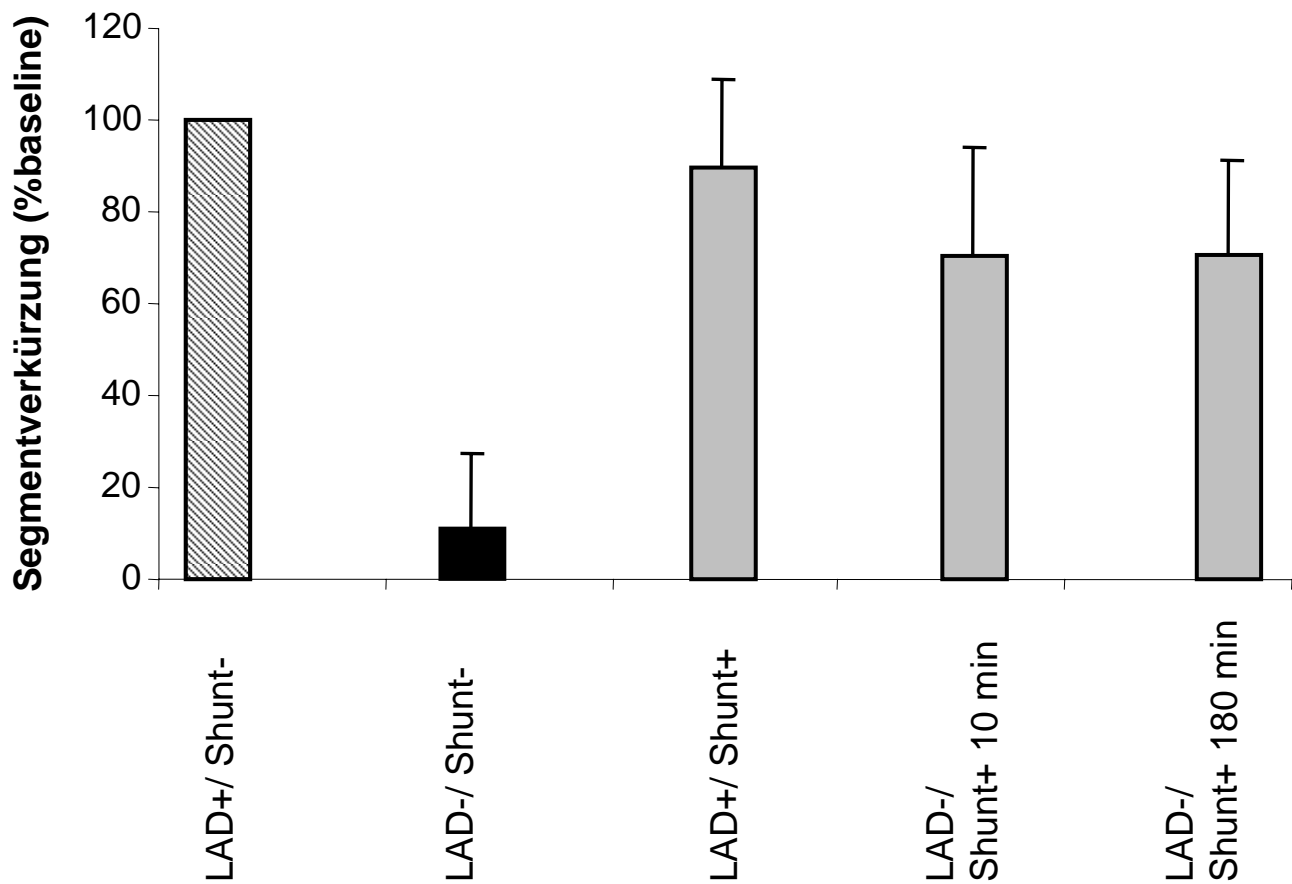


Abbildung 21:

Regionale Myokardfunktion zu verschiedenen Messzeitpunkten:

Die Messzeitpunkte in dieser Abbildung sind identisch mit den Messzeitpunkten der vorhergehenden Abbildung.

Nach Implantation des Shunt ändert sich die regionale kontraktile Myokardfunktion bei erhaltener LAD-Perfusion nicht. Bei reiner Shuntperfusion, d.h. bei proximal verschlossener LAD fällt die Funktion auf etwa 75 % des Ausgangswertes ab und auch nach drei Stunden ausschließlicher Perfusion über den VSTENT bleibt sie auf diesem Niveau erhalten.

Der regionale myokardiale Blutfluss zeigte drei Stunden nach Ischämie eine inhomogene Verteilung mit einem Gradienten von epikardial nach endokardial und einem Gradienten von den proximalen zu den distalen Gewebeproben (Abbildung 22).

Abbildung 22

Regionaler myokardialer Blutfluss bei reiner Perfusion über den VSTENT nach 3h Komplettokklusion der LAD (Gruppe A, n=5, MW \pm SEM)

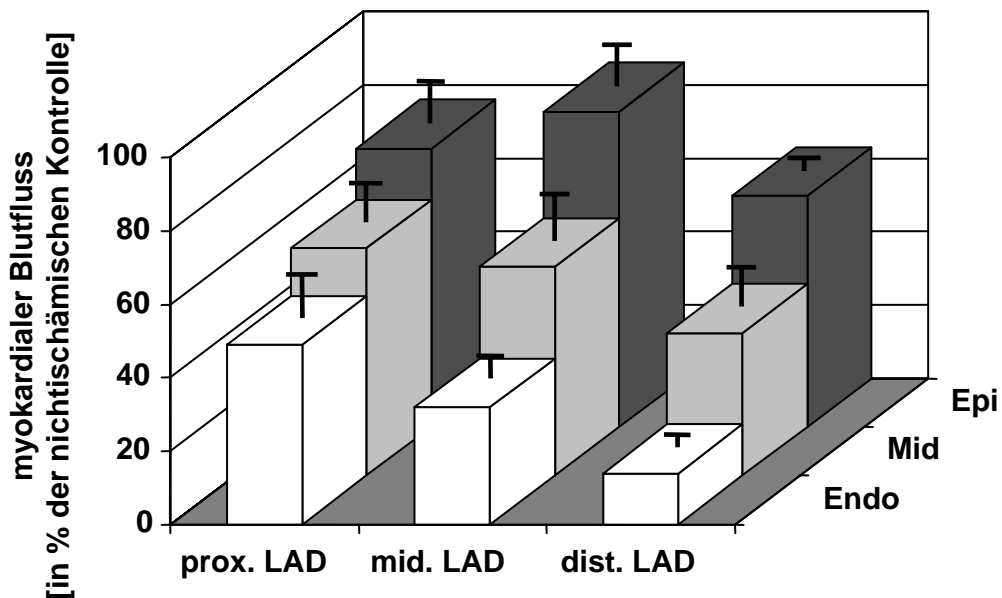


Abbildung 22:

Regionaler myokardialer Blutfluss nach 3h reiner Shuntperfusion bei komplett okkludierter LAD:

Die Angaben sind keine Absolutwerte, sondern Relativwerte bezogen auf den regionalen Blutfluss im nichtischämischen Kontrollareal aus dem Versorgungsgebiet der RCX (Ramus circumflexus).

4.3 Auswirkungen der verschiedenen LAD-Stenosegrade auf das koronare Flussmuster nach VSTENT-Implantation

Um die Auswirkungen eines residualen diastolischen Blutflusses in der LAD zu studieren, wurde in der Gruppe B die proximale LAD partiell mit einem kurzen PTCA-Ballon verschlossen. Interessanterweise änderten sich die systolischen und die diastolischen Flussmuster schrittweise mit jedem Stenosegrad (Abbildung 23). Eine Verringerung des Stenosegrades führte zu einer Reduktion des diastolischen Rückflusses und zu einem Anstieg des Nettoflusses in der LAD (Tabelle 2). Der Grad der LAD-Stenose stand in einem umgekehrt proportionalen Verhältnis zum mittleren intrakoronaren diastolischen Druck ($r=0,82$). Mit einem ansteigenden mittleren diastolischen intrakoronaren Druck stieg der Nettofluss in der LAD ($r=0,88$, $p<0,001$) (Abbildung 24). Dieser Zusammenhang konnte nachgewiesen werden, egal ob ein Klappen-ähnlicher Mechanismus vorlag ($n=2$) oder nicht ($n=3$). Im Falle eines Klappen-ähnlichen Mechanismus lagen die Ausgangswerte der mittleren diastolischen koronaren Drücke und der Nettoflüsse bei komplettem LAD-Verschluss höher. Das Ausmaß der hochgradigen Ballon-induzierten Stenose ($86\pm 2\%$, $n=5$) war ähnlich dem Grad der mittels eines von außen um das Gefäß gelegten Fadens induzierten Stenose ($85\pm 3\%$, $n=5$) und auch die dabei gemessenen Nettoflüsse waren mit $20,1\pm 3,1\text{ml/min}$ bzw. $20,3\pm 2,8\text{ml/min}$ nahezu identisch. Auch drei Stunden nach VSTENT-Implantation und Induktion einer hochgradigen proximalen LAD-Stenose blieben die Nettoflüsse unverändert ($20,5\pm 3,0\text{ml/min}$, $n=5$).

Abbildung 23

Mittlerer koronararterieller Blutfluss bei verschiedenen LAD-Stenosen
(Gruppe B, n=5, MW \pm SEM)

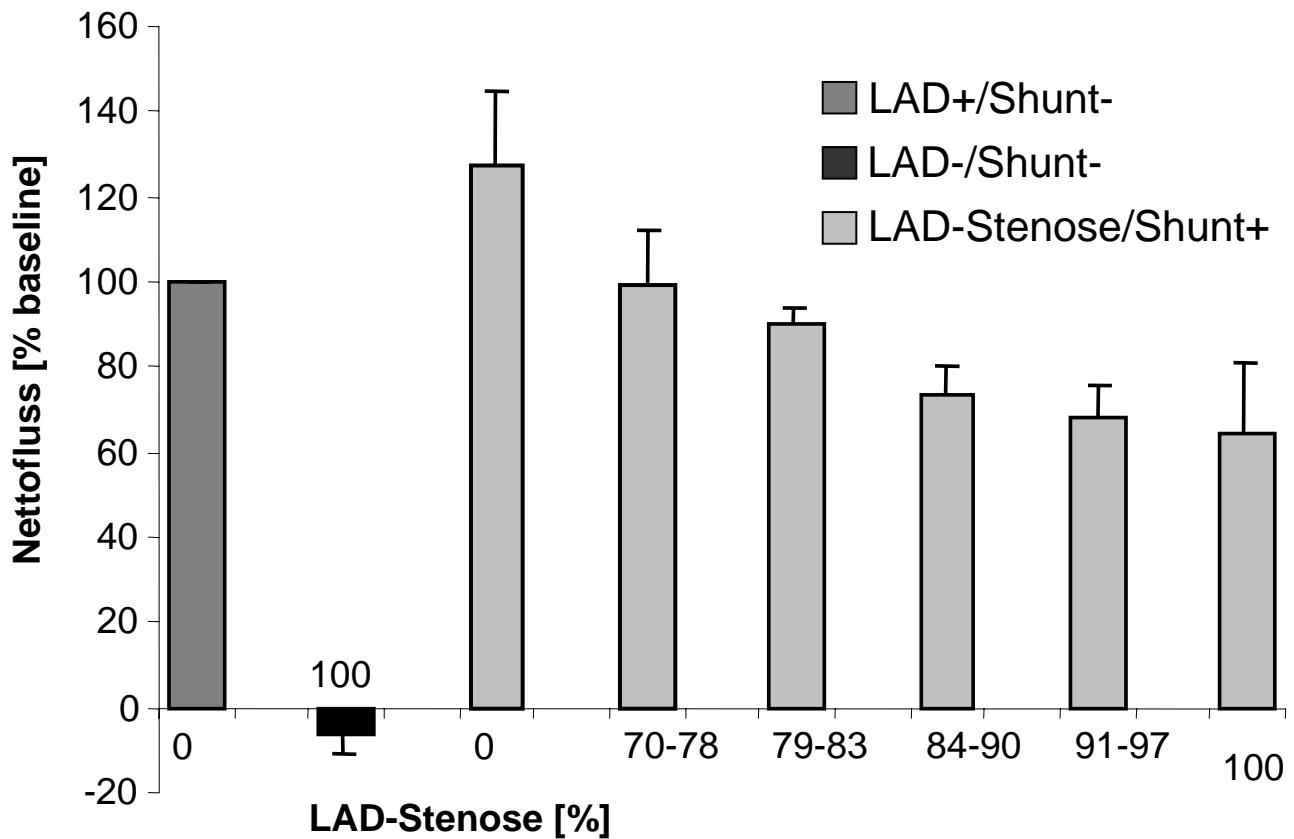


Abbildung 23:

Die erste Säule repräsentiert den Blutfluss vor Implantation des VSTENT bei reiner LAD-Perfusion, die zweite Säule den Fluss bei komplett verschlossener LAD ohne VSTENT und die grauen Säulen den Blutfluss nach Implantation des VSTENT bei verschiedenen Stenosegraden der LAD, zunächst bei offener LAD bis hin zur komplett verschlossenen LAD.

Aus dieser Abbildung lässt sich ableiten, dass ein zunehmender diastolischer Rückstrom aus der LAD durch den VSTENT hindurch in den linken Ventrikel bei höhergradigen proximalen LAD-Stenosen zu einer Abnahme des gesamten mittleren Blutflusses führt.

Abbildung 24

Blutfluss in Abhängigkeit vom intrakoronaren Druck bei proximalen LAD-Stenosen (Gruppe B, n=5)

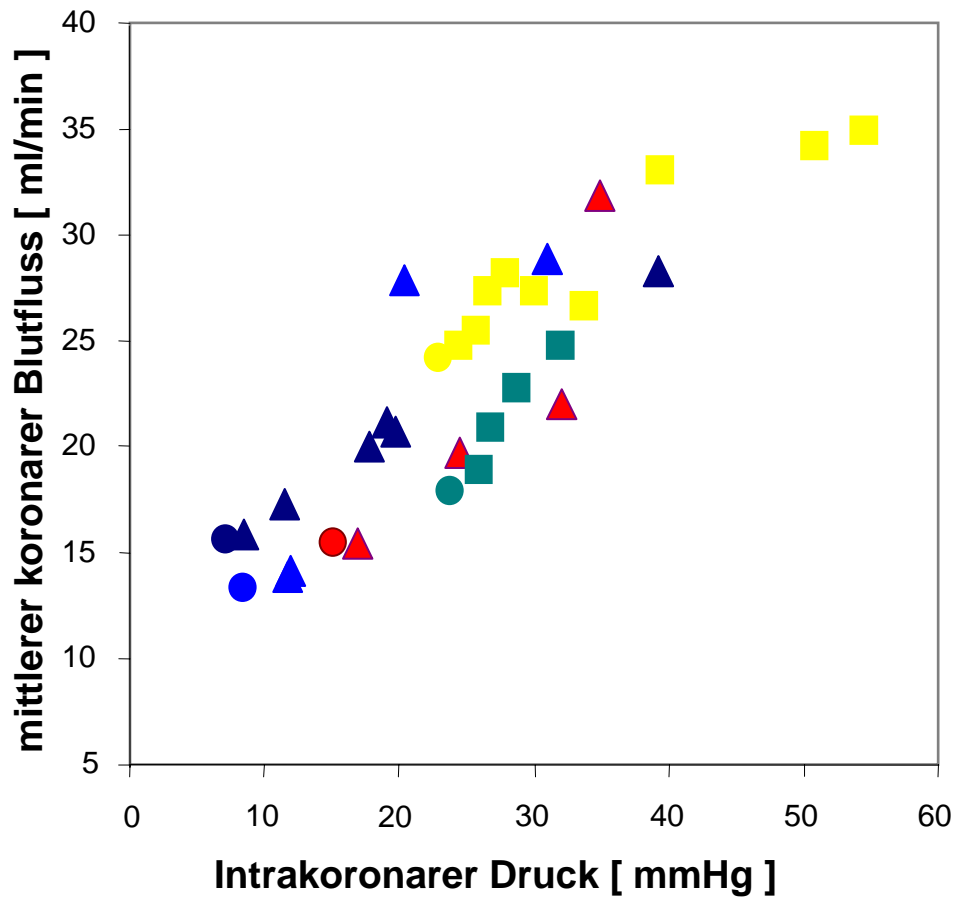


Abbildung 24:

Blutfluss in Abhängigkeit vom intrakoronaren Druck bei proximalen LAD-Stenosen
Darstellung des direkten Zusammenhangs zwischen mittlerem diastolischem intrakoronarem Druck und mittlerem Blutfluss in der LAD. Es sind die Tiere der Gruppe B dargestellt, an denen verschiedene koronare Stenosen simuliert wurden. Jedes der fünf Tiere ist durch eine andere Farbe gekennzeichnet. Die Tiere, die einen Klappen-Mechanismus aufwiesen werden durch Dreiecke symbolisiert, diejenigen ohne Klappen-Mechanismus durch Quadrate. Die einzelnen Werte spiegeln den Zusammenhang bei zunehmender Stenosierung der LAD wider, von der kompletten Okklusion (Kreis) bis zur 75% Stenose. Es ist klar zu erkennen, dass ein höherer diastolischer intrakoronarer Druck mit einem höheren Gesamtblutfluss in der LAD verbunden ist.

5 Diskussion

5.1 Versuchsmodell

Bei der Auswahl des Versuchstieres ist wegen der großen Übereinstimmung der Koronaranatomie von Schwein und Mensch das Schwein in besonderem Maße als Tiermodell geeignet. Beide Spezies besitzen ein koronares Drei-Gefäßsystem mit einem nur spärlich ausgebildeten natürlichen Kollateralkreislauf. Dies ist vor allem im Hinblick auf die Übertragbarkeit der im Tierversuch gewonnenen Erkenntnisse der wichtigste Unterschied zum Koronarsystem des Hundes. Beim Hundeherzen bleibt nach vollständigem Verschluss einer Koronararterie noch eine verhältnismäßig hohe Restdurchblutung von 8-37% des normalen Blutflusses bestehen [17], während beim Schweineherzen nach vollständigem Koronararterienverschluss nur noch 0,7-1,4% der ursprünglichen Durchblutung über arterielle Kollateralen aufrechterhalten werden [29]. Aus genau diesem Grund reagieren Schweine sehr viel sensitiver auf einen akuten Verschluss einer Koronararterie [27].

Trotz der großen Ähnlichkeit des menschlichen und des porcinen Herzens bleibt prinzipiell zu hinterfragen, ob überhaupt und wenn ja, inwieweit sich die an gesunden Tieren gewonnenen Erkenntnisse auf Patienten mit mehrfach arteriosklerotisch verengten Herzkranzgefäßen übertragen lassen.

5.2 Technische Aspekte des VSTENT-Ansatzes

Die Arbeitsgruppen, die bis dato versucht hatten einen ventrikulo-koronararteriellen Bypass (VCAB) herzustellen, hatten sich nicht auf einen Stent-basierten Ansatz konzentriert. Es gab eine Reihe guter Gründe, weshalb im Rahmen dieser Arbeit diese Herangehensweise gewählt wurde. Erstens sollte das Implantat einfach einzubringen sein, verbunden mit einer möglichst geringen Traumatisierung des Koronargefäßes und des Myokards. Zweitens sollte mit dem VSTENT im Koronargefäß ein Blutfluss in beide Richtungen, d.h. ausgehend vom VSTENT nach proximal und nach distal erreicht werden. Durch die extraluminale oder allenfalls gering in das Koronargefäß hineinreichende Position des VSTENT wurde ein

durchweg unbehinderter, bidirektionaler Fluss im Koronargefäß erzielt. Eine extraluminale Lage des VSTENT hatte außerdem einen Klappen-ähnlichen Mechanismus zur Folge. Drittens sollten ein Verrutschen und eine von außen auf den VSTENT einwirkende Kompression und ein Einbluten in das Myokard verhindert werden. Daher wurde von der Firma Percardia eine erste Serie eines mit einer PTFE (Poly-tetra-fluor-ethylen)-Membran beschichteten Stentgrafts mit einem hohen radialen Widerstand entwickelt. Alle Stents dieser Serie, die im Rahmen der Studie primär erfolgreich eingesetzt worden waren, blieben in korrekter intramyokardialer Position an der Implantationsstelle und waren auch nach dreistündiger Ischämiezeit vollständig entfaltet.

5.3 Das koronare Flussmuster nach VSTENT-Implantation ohne LAD-Verschluss

Da es durch den VSTENT zu keiner signifikanten Einengung der Koronararterie im Bereich der Implantationsstelle kam, war es erstmals möglich, das koronare Flussmuster zu untersuchen, welches aus den diastolischen Flüssen durch die native LAD und durch den VCAB resultierte. Nach der VSTENT-Implantation zeigte sich ein geringer, aber signifikanter Anstieg des Nettoflusses in der distalen LAD. Dieser Anstieg des Nettoflusses führte jedoch zu keiner Änderung der regionalen Myokardfunktion (Tabelle 1). Außerdem zeigte sich keine Änderung der funktionellen Antwort auf einen erhöhten Sauerstoffbedarf bei atrialem Pacing, was dagegen sprach, dass ein funktionell relevantes „Steal Phänomen“ auftrat, also eine Störung der Hämodynamik mit einer Umverteilung des Blutes aus einem Versorgungsgebiet zugunsten eines anderen. Der im proximalen Abschnitt der LAD vor dem VSTENT gemessene Blutfluss stieg unter Ruhebedingungen auf den dreifachen Wert an, was ein Hinweis darauf war, dass während der Diastole ein beachtlicher Shuntfluss von der proximalen LAD durch den VSTENT hindurch in den linken Ventrikel auftrat. Da sich der Blutfluss in der proximalen LAD bereits unter Ruhebedingungen verdreifacht hatte, führte die intrakoronare Applikation von Adenosin nurmehr zu einem geringen weiteren Anstieg des proximalen LAD-Flusses. Die Flussreserve in der distalen LAD war hingegen auch mit VSTENT ähnlich der Flussreserve unter Ausgangsbedingungen ohne VSTENT. Offensichtlich führte ein Adenosin-induzierter Abfall des Gefäßwiderstandes im distal zum VSTENT liegenden LAD-

Versorgungsgebiet zu einem entsprechenden Anstieg des distalen LAD-Blutflusses, was auch der Fall war, wenn die funktionelle Reserve mittels atrialem Pacing getestet wurde.

5.4 Auswirkungen des VSTENT bei komplettem LAD-Verschluss

Bei komplettem Verschluss der proximalen LAD wurde durch einen überwiegend systolischen Einstrom über den VSTENT ein Nettofluss in der distalen LAD erreicht, der in etwa 70% des Flusses unter Ausgangsbedingungen entsprach (Tabelle 1). Die regionale Myokardfunktion blieb dabei auf einem Niveau, welches man auch bei physiologischer, d.h. überwiegend während der Diastole stattfindender Durchblutung der LAD erwartet hätte [4]. Eine extraluminale Implantation des VSTENT knapp unterhalb der posterioren Wand der Koronararterie führte zu einem teilweise Klappen-ähnlichen Mechanismus, wodurch der Nettofluss in der LAD anstieg indem sich der diastolische Rückfluss verringerte. In einer prospektiven Serie von Experimenten zeigten Schweine mit einem Klappen-ähnlichen Mechanismus des VSTENT (Gruppe D) auch eine signifikant höhere funktionelle Reserve bei atrialem Pacing im Vergleich zu Schweinen ohne Klappen-Mechanismus. Die dabei erreichten Werte blieben jedoch unter den Ausgangswerten vor der VSTENT-Implantation bei nicht beeinträchtigtem Fluss in der LAD. Unabhängig davon, ob nun ein Klappen-Mechanismus vorlag oder nicht, der Nettofluss und die regionale wie auch die globale Myokardfunktion zeigten nach drei Stunden Ischämiezeit keine Verschlechterung. Die Untersuchung des regionalen myokardialen Blutflusses mittels fluoreszierender Mikrosphären nach dreistündiger Ischämiezeit ergab eine inhomogene Verteilung der Mikrosphären mit einem Gradienten von epikardial nach endokardial und ebenfalls einem Gradienten von den proximalen zu den distalen Gewebeproben aus dem Versorgungsgebiet der LAD. Die Methode der fluoreszierenden Mikrosphären wurde bisher noch nicht für bidirektionale Pendelflüsse validiert. Dies könnte zu widersprüchlichen Ergebnissen führen, so wie dies in Studien zur retrograden Perfusion von Koronarvenen der Fall war [24]. Obwohl auch nach Implantation des VSTENT bidirektionale Pendelflüsse mit einem systolischen Einstrom und einem diastolischen Rückstrom auftraten, so darf man annehmen, dass das im Rahmen dieser Studie bestimmte Verteilungsmuster der regionalen myokardialen Durchblutung repräsentativ ist für ischämische, komplett

von einer Versorgung durch den VSTENT abhängiger Myokardareale. Dabei zeigte sich eine moderate subendokardiale Ischämie, wohingegen die Durchblutung der subepikardialen Schichten beinahe normal war.

5.5 Auswirkungen einer hochgradigen LAD-Stenose auf das koronare Flussmuster nach VSTENT-Implantation

Eine weitere wichtige Beobachtung war die Tatsache, dass nach VSTENT-Implantation ein residualer Blutfluss durch eine hochgradige Stenose des nativen Gefäßes hindurch gegenüber einem Kompletverschluss des nativen Gefäßes Vorteile zeigte. Es stellte sich heraus, dass bereits ein geringer Restfluss durch das native proximale Koronargefäß mit einem höheren distalen Nettofluss und einem geringeren diastolischen Rückfluss verbunden war. Darüber hinaus zeigte die lineare Beziehung zwischen dem mittleren diastolischen intrakoronaren Druck und dem Nettofluss nach VSTENT-Implantation die Bedeutung der Aufrechterhaltung eines ausreichend hohen intrakoronaren Druckes nach VSTENT-Implantation. Ganz gleich ob der diastolische intrakoronare Druck aufgrund des residualen Blutflusses durch die hochgradige Stenose oder wegen des Klappen-Mechanismus des VSTENT angestiegen war, in beiden Fällen kam es zu einem Anstieg des Nettoflusses in der distalen LAD. Entsprechend waren bei einem kombinierten Auftreten von residualem Blutfluss und Klappen-Mechanismus die höchsten Nettoflüsse messbar. Auch bei erhöhtem Sauerstoffbedarf während atrialem Pacing und bei Vorliegen einer hochgradigen proximalen LAD-Stenose waren der distale LAD-Blutfluss und die regionale Myokardfunktion bei Präsenz eines Klappen-Mechanismus des VSTENT deutlich höher. Die Messungen der intrakoronaren Drücke und der Flüsse belegten außerdem, dass sich der systolische und der diastolische Einstrom im Hinblick auf die Aufrechterhaltung der regionalen Myokardfunktion im vom VSTENT versorgten Gewebe einander ergänzten bzw. gegenseitig unterstützten. Dies dürfte ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zur konventionellen Bypass-Chirurgie sein, in der konkurrierende diastolische Flüsse durch das native Gefäß und durch den Bypass hindurch den Verschluss des proximal stenosierten Nativgefäßes weiter vorantreiben [11, 12, 33].

5.6 Limitationen, erste Studie an Patienten und Ausblick

Die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse wurden an einem akuten Kurzzeitischämiemodell am Schwein über einen Zeitraum von drei Stunden gewonnen und es bedarf daher unbedingt der Überprüfung der Ergebnisse in einem chronischen Modell. Insbesondere müssen die langfristige Durchgängigkeit des VSTENT und mögliche stenotische Prozesse des Nativgefäßes im Bereich der Implantationsstelle des VSTENT sowie im VSTENT selbst untersucht werden. Ein chronisches Ischämiemodell würde es außerdem ermöglichen, die langfristigen Auswirkungen eines residualen Blutflusses durch die hochgradige proximale Stenose und die Einflüsse der Entwicklung einer Kollateralzirkulation auf den intrakoronaren Druck und das koronare Flussmuster zu untersuchen. Ob man die Implantation des VSTENT über einen minimal-invasiven chirurgischen und/oder über einen interventionellen Ansatz durchführt, seine klinische Bedeutung wird vom Nettofluss abhängen, der damit unter Ruhebedingungen und unter Belastung erreicht werden kann. Wenn auch im Langzeitmodell der residuale Blutfluss durch eine hochgradige Stenose oder über Kollateralen den Nettofluss nach VSTENT-Implantation erhöht und diese Flüsse nicht miteinander konkurrieren, so würde dies das Spektrum möglicher Indikationen eines VSTENT enorm erweitern.

Inzwischen konnten bereits auch am Menschen erste Erfahrungen mit dem VSTENT gesammelt werden. In der ADVANTAGE (**AD**junctionive treatment with the **VCAB/VSTENT** myocardial im**PLANT** system in coronary **A**rtery bypass **G**raft pati**ENTS**) -Multicenterstudie [3] wurde der VSTENT erstmals bei insgesamt zwölf Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung implantiert, die sich im Rahmen des selben Eingriffs einer koronaren Bypass-Operation unterzogen. Aus Sicherheitsgründen wurde der VSTENT distal einer hämodynamisch relevanten Koronarstenose implantiert und auch nur in ein Gefäß, welches nach visueller Einschätzung nicht mehr als ca. 15% des linken Ventrikels versorgte. Eine erfolgreiche Implantation gelang bei elf der zwölf Patienten. Ein Patient verstarb am zweiten postoperativen Tag aufgrund kardiorespiratorischer Verschlechterung im Rahmen einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS), so dass der Tod des Patienten wahrscheinlich in keinem Zusammenhang mit der Implantation des VSTENT stand. Bei diesem Patienten war der VSTENT zunächst komplikationslos in den ersten Diagonalast der LAD implantiert worden und in der Autopsie zeigte sich, dass er noch durchgängig war. Auch Zeichen eines Myokardinfarktes waren nicht

nachweisbar. Bei zehn der elf verbliebenen Patienten wurde 9 ± 5 Tage postoperativ eine Angiographie durchgeführt. Dabei zeigte sich in acht Fällen ein durchgängiger, nicht verschlossener VSTENT mit dem typischen systolischen Flussmuster im Zielgefäß, im Gegensatz zum überwiegend diastolischen Fluss vor der Operation. In der Follow-Up-Untersuchung drei bis sechs Monate nach der Implantation waren jedoch nurmehr fünf von ursprünglich elf erfolgreich implantierten VSTENT durchgängig und darüber hinaus war bei vier der fünf noch offenen VSTENT eine signifikante Stenosierung festzustellen. Bei einem einzigen Patienten war der VSTENT auch in der zweiten Follow-Up-Untersuchung sechs bis zwölf Monate nach der Implantation noch offen. Mit einer inakzeptabel niedrigen Offenheitsrate von 63% (fünf von acht Patienten) in der ersten Follow-Up-Untersuchung und einem einzigen durchgängigen Implantat im zweiten Follow-Up stellt der VSTENT in der derzeit verfügbaren Form noch keine Alternative zur konventionellen Bypass-Chirurgie dar. Mit technischen Weiterentwicklungen des VSTENT sind jedoch in Zukunft entscheidende Fortschritte zu erwarten. Eine weitere wesentliche Einschränkung dieser ersten Patientenstudie war die insgesamt recht geringe Fallzahl von zwölf Patienten. Momentan ist das Verfahren somit noch nicht für den Einsatz in der klinischen Routine geeignet. Insgesamt sind die bis dato gesammelten Erkenntnisse jedoch vielversprechend und so könnte der VSTENT auf lange Sicht für Patienten mit diffusen Mehrgefäßerkrankungen, für Patienten mit einem hohen Operationsrisiko oder für bereits voroperierte Patienten, für solche also, bei denen weder chirurgische noch Angioplastie-Verfahren in Frage kommen, ein alternatives Verfahren zur myokardialen Revaskularisierung darstellen.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, mit dem ventrikulo-koronararteriellen Bypass (VCAB) in Form eines membranbeschichteten Stents (VSTENT) eine neue Möglichkeit der myokardialen Revaskularisierung im präklinischen Modell zu untersuchen.

Nach medianer Sternotomie und Freipräparieren der Koronararterie aus dem epikardialen Fettgewebe wurde bei insgesamt 20 Hausschweinen ein mit einer PTFE-Membran versehener VSTENT zwischen dem linken Ventrikel und dem Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie (RIVA oder LAD) transmyokardial eingesetzt. Der Blutfluss in der distalen LAD, die regionale Myokardfunktion und der intrakoronare Druck wurden bei verschiedenen proximalen Stenosegraden (75-99% Stenose) und bei Komplettokklusion der proximalen LAD unter Ruhebedingungen sowie unter Testung der funktionellen Reserve (rechts-atriales Pacing 90-130/min) gemessen.

Vor Implantation des VSTENT führte die Induktion einer hochgradigen Stenose in der proximalen LAD zu einer deutlichen Abnahme des Blutflusses und der regionalen Myokardfunktion, mit einer weiteren Verminderung von Fluss und Funktion unter rechts-atrialem Pacing. Unmittelbar nach Implantation des VSTENT konnte in der distalen LAD das typische Flussmuster mit einem vorwiegend systolischen Einstrom in die Koronararterie und einem leichten diastolischen Rückfluss in den linken Ventrikel beobachtet werden. Verglichen mit dem Zustand vor Implantation des VSTENT konnte eine signifikante Zunahme des Blutflusses bei einer proximalen hochgradigen Koronarstenose und einer Komplettokklusion der LAD beobachtet werden. Die Verbesserung des Blutflusses ging einher mit einer signifikanten Zunahme der kontraktile Myokardfunktion. Nach drei Stunden Komplettokklusion der proximalen LAD konnte der VSTENT 73% des Ausgangsblutflusses der nativen LAD erhalten, bei homogener Verteilung des regionalen myokardialen Blutflusses (fluoreszierende Mikrosphären). Die zeitgleich bestimmte regionale Myokardfunktion (Sonomikrometrie) im LAD-Gebiet betrug bei ausschließlicher Perfusion über den VSTENT im Mittel 71% des Ausgangswertes. Der Erhalt des Blutflusses und der regionalen Myokardfunktion war abhängig von der Position des VSTENT und signifikant besser bei Präsenz eines „Klappenmechanismus“, der den diastolischen Rückfluss in den linken Ventrikel vermindert. Unter Testung der funktionellen

Reserve konnte bei Tieren mit Klappenmechanismus im ventrikulo-koronararteriellen Bypass eine signifikant höhere Zunahme des Blutflusses in der Koronararterie verzeichnet werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass ein Stent-basierter ventrikulo-koronararterieller Bypass akut bei einer proximalen Koronarstenose bzw. Komplettokklusion, den Blutfluss in der Koronararterie und die kontraktile Myokardfunktion unter Ruhebedingungen und unter Bedingungen mit gesteigertem Sauerstoffbedarf aufrecht erhalten kann. Der chirurgische Einsatz des VSTENT könnte somit eine Alternative für die myokardiale Revaskularisation darstellen.

7 Literaturverzeichnis

1. American Heart Association. International Cardiovascular Disease Statistics 2004. cited: www.americanheart.org.
2. Boekstegers, P., W. Peter, G. von Degenfeld, C.A. Nienaber, M. Abend, T.C. Rehders, H. Habazettl, T. Kapsner, M. von Ludinghausen, and K. Werdan. 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(2): p. 459-69.
3. Boekstegers, P., P. Raake, R. Hinkel, T. Pohl, C. Kupatt, A. Knez, F. Christ, S. Eifert, G. Steinbeck, B. Reichart, and C. Vicol. 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(9 Suppl): p. I304-10.
4. Conzen, P.F., H. Habazettl, M. Christ, H. Baier, J. Hobbhahn, B. Vollmar, and K. Peter. Left ventricular surface tissue oxygen pressures determined by oxygen sensitive multiwire electrodes in pigs. *Cardiovasc Res*, 1991. 25(3): p. 207-16.
5. Emery, R.W., F. Eales, C.H. Van Meter, Jr., M.B. Knudson, E.E. Solien, and K.S. Tweden. Ventriculocoronary artery bypass results using a mesh-tipped device in a porcine model. *Ann Thorac Surg*, 2001. 72(3): p. S1004-8.
6. E. Erdmann. Bypass-Operation in Klinische Kardiologie - Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der Gefäße, E. Erdmann, Editor. 2006, Springer-Verlag. p. 96-98.
7. G.f.E.i.d.B. e.V. Ultraschall-Flussmessung in Blutdruck - Blutfluss/2. Freiburger Fortbildungsseminar für Biomesstechnik, G.f.E.i.d.B. e.V, Editor. 27. u. 28. Febr. 1986, 6. u. 7. März 1986, Biomeßtechnik-Verlag. p. 88-94.
8. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Akuter Myokardinfarkt, Kapitel 5.2. Gesundheitsbericht für Deutschland 1998 cited: www.gbe-bund.de.
9. Goldman, A., S.M. Greenstone, F.S. Preuss, S.H. Strauss, and E.S. Chang. Experimental methods for producing a collateral circulation to the heart directly from the left ventricular. *J Thorac Surg*, 1956. 31(3): p. 364-74.
10. Grant, RT, and Viko. Observations of the anatomy of the Thebesian vessels of the Heart. *Heart*, 1929. 15: p. 102-23.
11. Hamada, Y., K. Kawachi, T. Yamamoto, T. Nakata, Y. Kashu, Y. Watanabe, and M. Sato. Effect of coronary artery bypass grafting on native coronary artery stenosis. Comparison of internal thoracic artery and saphenous vein grafts. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2001. 42(2): p. 159-64.
12. Hashimoto, H., T. Isshiki, Y. Ikari, K. Hara, F. Saeki, T. Tamura, T. Yamaguchi, and H. Suma. Effects of competitive blood flow on arterial graft patency and diameter. Medium-term postoperative follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996. 111(2): p. 399-407.
13. Heimisch, W. Die Sonomikrometrie in der Herz- und Kreislaufforschung: Physikalisch-technische Grundlagen und Ergebnisse zur Myokardmechanik und Ventrikelgeometrie. 1989: München.
14. Heimisch, W. and H.H. Meisner. Blutflußmessung in der Herz- und Gefäßchirurgie: Methodik-Technik-Praxis. *Gefäßchirurgie*, 1996. 1: p. 195-204.

15. Hoffmann, E., W. Rigler, and C.H. Gebhard. Die Bedeutung ventrikulokoronarer Verbindungen für die Ausgleichsversorgung des Herzmuskels bei Koronarsklerose. *Z Kreislaufforschung*, 1967. 56: p. 1218-16.
16. Hombach, V. Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie. 2001: Schattauer-Verlag.
17. Jugdutt, B.I., G.M. Hutchins, B.H. Bulkley, and L.C. Becker. Myocardial infarction in the conscious dog: three-dimensional mapping of infarct, collateral flow and region at risk. *Circulation*, 1979. 60(5): p. 1141-50.
18. Kohmoto, T., M. Argenziano, N. Yamamoto, K.A. Vliet, A. Gu, C.M. DeRosa, P.E. Fisher, H.M. Spotnitz, D. Burkhoff, and C.R. Smith. Assessment of transmural perfusion in alligator hearts. *Circulation*, 1997. 95(6): p. 1585-91.
19. Kowallik, P., R. Schulz, B.D. Guth, A. Schade, W. Paffhausen, R. Gross, and G. Heusch. Measurement of regional myocardial blood flow with multiple colored microspheres. *Circulation*, 1991. 83(3): p. 974-82.
20. Kupatt, C., R. Wichels, M. Deiss, A. Molnar, C. Leberherz, P. Raake, G. von Degenfeld, D. Hahnel, and P. Boekstegers. 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(8): p. 518-26.
21. Massimo, C. and L. Boffi. Myocardial revascularization by a new method of carrying blood directly from the left ventricular cavity into the coronary circulation. *J Thorac Surg*, 1957. 34(2): p. 257-64.
22. Munro, I. and P. Allen. The possibility of myocardial revascularization by creation of a left ventriculocoronary artery fistula. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1969. 58(1): p. 25-32.
23. Murry, C.E., R.B. Jennings, and K.A. Reimer. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986. 74(5): p. 1124-36.
24. Oh, B.H., M. Volpini, M. Kambayashi, K. Murata, H.A. Rockman, G.S. Kassab, and J. Ross, Jr. Myocardial function and transmural blood flow during coronary venous retroperfusion in pigs. *Circulation*, 1992. 86(4): p. 1265-79.
25. Pratt, F.H. The nutrition of the heart through the vessels of Thebesius and the coronary veins. *Am J Pathol*, 1898. 1: p. 86-103.
26. Raab, S., E. Thein, A.G. Harris, and K. Messmer. A new sample-processing unit for the fluorescent microsphere method. *Am J Physiol*, 1999. 276(5 Pt 2): p. H1801-6.
27. Schaper, W., G. Gorge, B. Winkler, and J. Schaper. The collateral circulation of the heart. *Prog Cardiovasc Dis*, 1988. 31(1): p. 57-77.
28. Schott, R.J., S. Rohmann, E.R. Braun, and W. Schaper. Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium. *Circ Res*, 1990. 66(4): p. 1133-42.
29. Sjoquist, P.O., G. Duker, and O. Almgren. 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(2): p. 164-75.
30. Statistisches Bundesamt Deutschland. Jeder sechste Euro im Gesundheitswesen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Pressemitteilung vom 06.Juli 2004 cited: www.destatis.de.
31. Statistisches Bundesamt Deutschland. Todesursachen in Deutschland 2003. cited: www.destatis.de.

32. Suehiro, K., J. Shimizu, G.H. Yi, S.M. Zhu, A. Gu, R.R. Sciacca, J. Wang, and D. Burkhoff. Direct coronary artery perfusion from the left ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001. 121(2): p. 307-15.
33. Suma, H. Internal thoracic artery and competitive flow. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991. 102(4): p. 639-40.
34. Thein, E., S. Raab, A.G. Harris, M. Kleen, O. Habler, F. Meisner, and K. Messmer. Comparison of regional blood flow values measured by radioactive and fluorescent microspheres. *Eur Surg Res*, 2002. 34(3): p. 215-23.
35. Thein, E., S. Raab, A.G. Harris, and K. Messmer. Automation of the use of fluorescent microspheres for the determination of blood flow. *Comput Methods Programs Biomed*, 2000. 61(1): p. 11-21.
36. Tweden, K.S., F. Eales, J.D. Cameron, J.C. Griffin, E.E. Solien, and M.B. Knudson. Ventriculocoronary artery bypass (VCAB), a novel approach to myocardial revascularization. *Heart Surg Forum*, 2000. 3(1): p. 47-54; discussion 54-5.
37. Van Oosterhout, M.F., H.M. Willigers, R.S. Reneman, and F.W. Prinzen. Fluorescent microspheres to measure organ perfusion: validation of a simplified sample processing technique. *Am J Physiol*, 1995. 269(2 Pt 2): p. H725-33.

8 Veröffentlichung

Teile dieser Arbeit sind in folgender Publikation veröffentlicht worden:

Boekstegers P, Raake P, Al Ghobainy R, Horstkotte J, Hinkel R, Sandner T,
Wichels R, Meisner F, Thein E, March K, Boehm D und Reichenspurner H.
Stent-based Approach for Ventricle-to-Coronary Artery Bypass.
Circulation. 2002; 106: 1000-1006.

9 Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Peter Boekstegers danken für die Überlassung des Themas, die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und nicht zuletzt für die konstruktiven Verbesserungsvorschläge beim Erstellen dieser Arbeit. Durch die Mitarbeit in seiner Arbeitsgruppe habe ich überhaupt erst das Faszinierende und Spannende der tierexperimentellen Forschung entdeckt und festgestellt, dass die Medizin nicht nur das klassische Arzt-Sein beinhaltet, sondern mit der Wissenschaft ein weiteres, nicht minder interessantes Tätigkeitsfeld bietet. Besonders geschätzt habe ich das selbstständige operative Arbeiten im Rahmen der Versuche. Hier durfte ich Erfahrungen sammeln, die weit über das hinausgingen, was angehende Mediziner üblicherweise im Laufe ihrer Ausbildung mit auf den Weg bekommen. Hierfür sei ihm an dieser Stelle nochmals besonders gedankt.

Herr PD Dr. med. Christian Kupatt und Herr Dr. med. Georges von Degenfeld haben mir durch die Mitarbeit in ihren Projekten den Einstieg in das wissenschaftliche Arbeiten und Denken ermöglicht. Dafür gilt ihnen mein besonderer Dank.

Ausserdem danke ich allen anderen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe, allen voran Herrn Dr. med. Philip Raake, Frau Dr. med. vet. Rabea Hinkel und Frau Susanne Helbig, sowie natürlich meinem Freund und Mitdoktoranden Jan Horstkotte, der mich in die Arbeitsgruppe eingeführt hat.

Leider kann ich Frau Elisabeth Ronft meinen Dank nicht mehr persönlich aussprechen.

Robert Vachenauer, Michael Deiss, Sabrina Beller, Martin Andrees, Robert Kreuzpointner, Stefan Pauls und Alexander Karl haben ebenso zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen. Durch ihre freundliche und kollegiale Art hat die Arbeit im Labor stets viel Freude gemacht.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN:

- Name, Vornamen: Sandner, Torleif Anaxagoras
- Geburtsdatum: 30. November 1976
- Geburtsort: München
- Familienstand: ledig
- Staatsangehörigkeit: deutsch

SCHULBILDUNG:

09/1983 – 07/1987	Maria-Montessori Grundschule München
09/1987 – 06/1996	Leo von Klenze-Gymnasium München
28. Juni 1996	Allgemeine Hochschulreife

ZIVILDIENTST:

01/1997 – 01/1998	Individuelle Schwerstbehindertenbetreuung von Kindern (ISBK) an der Montessori-Schule im Kinderzentrum der Aktion Sonnenschein – Hilfe für das mehrfach behinderte Kind e.V. in München-Großhadern
-------------------	--

STUDIUM:

05/1998 – 04/2005	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München
03/2000	Ärztliche Vorprüfung/Physikum
03/2001	1.medizinisches Staatsexamen
09/2003	2.medizinisches Staatsexamen
19. April 2005	3.medizinisches Staatsexamen, Abschluss: Gesamtnote „gut“ (1,66)

PRAKTISCHES JAHR (PJ):

04/2004 - 03/2005

- 1.Tertial: Groote Schuur Hospital, Department of Surgery – Trauma Unit, Kapstadt – Südafrika;
Head of the Trauma Unit: Dr.Andrew Nicol
GF Jooste Hospital, Department of General Surgery, Kapstadt – Südafrika;
Head of the department: Dr.Jeremy Venter
- 2.Tertial: Medizinische Klinik 1 (Kardiologie, Pneumologie und Nephrologie)
Klinikum der Universität München – Großhadern;
Direktor: Prof.Dr.Gerhard Steinbeck
- 3.Tertial: Institut für Klinische Radiologie,
Klinikum der Universität München – Innenstadt;
Direktor: Prof.Dr.Dr.h.c.Maximilian Reiser
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin,
Klinikum der Universität München – Innenstadt;
Direktor: Prof.Dr.Klaus Hahn

FAMULATUREN:

- 02/ – 04/2002 Chirurgie/Gefäßchirurgie bei John W.Lanius, MD und Gynäkologie/Geburtshilfe bei Mayra J.Thompson, MD im Medical City Hospital in Dallas/Texas, USA
- 02/ – 03/2003 Infektiologie und Tropenmedizin bei Prof.Carlos Brites im Hospital Universitário Edgard Santos und bei Dr.Miralba Freire im Hospital Couto Maia in Salvador/Bahia, Brasilien

BERUFLICHE TÄTIGKEITEN

10/2005 – 06/2006	Assistenzarzt am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Universitätsklinikum Essen der Universität Duisburg-Essen; Direktor: Prof.Dr. Michael Forsting
07/2006 – 09/2006	Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik 2 – Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Erlangen der Universität Erlangen-Nürnberg; Direktor: Prof.Dr. Werner G. Daniel
Seit Oktober 2006	Assistenzarzt am Institut für Klinische Radiologie, Klinikum Großhadern der LMU München; Direktor: Prof.Dr.Dr.h.c. Maximilian F. Reiser