

2. Methode

2.1 Strömungsphysikalische Grundlagen

Die Berechnung des Druckgradienten im Strömungsmodell und insbesondere der Rückschluss auf die Verhältnisse im Blutkreislauf sind modellhaft. Sie setzen zum einen voraus, dass sich Blut im Sinne einer *Newton’schen Flüssigkeit* verhält, d.h. in seiner Struktur homogen und seine Viskosität lediglich temperaturabhängig ist. Dies gilt in Gefäßen mit großem Querschnitt, in denen sich die korpuskulären Anteile des Blutes gleichmäßig verteilen. In kleineren Gefäßabschnitten kommt es hingegen zu einer heterogenen Ansammlung der korpuskulären Anteile im Zentrum des Lumens. Treten Stenosen auf, so findet sich auch hier eine zunehmend heterogene Verteilung, so dass die Kriterien einer ”Newton’schen Flüssigkeit” nur noch bedingt erfüllt werden.

Darüber hinaus fordert das den Berechnungen der Strömungsverhältnisse zugrunde liegende theoretische Konstrukt das Vorliegen einer *laminaren Strömung*. Im Blutkreislauf kommt es durch die periodische Kontraktion des Herzens zu einer pulsatilen Strömung, in der alle Übergänge der Komponenten *laminarer wie turbulenter Flussprofile* auftreten. Die *resultierende Strömung*, wie sie etwa durch Pulsdopplerverfahren echokardiographisch dargestellt werden kann, ist in nicht stenotischen Gefäßabschnitten weitestgehend *laminar*. Die folgenden Berechnungen basieren auf den genannten Annahmen, um modellhaft das Verhältnis Druckgradient / Gefäßdiameter beschreiben zu können.

2.1.1 Druckgradient in durchströmten Rohren

In einem von einer Newton’schen Flüssigkeit durchströmten Rohr errechnet sich die Strömungsgeschwindigkeit (v) aus dem Quotienten des bestehenden Volumenstroms - d.h. dem Herzminutenvolumen (HZV) - und der Querschnittsfläche (A).

$$v = \frac{\text{HZV}}{A} \quad \text{bzw.} \quad \text{HZV} = v \cdot A \quad (\text{Formel 1}).$$

Betrachtet man eine von der Flüssigkeit zu passierende Engstelle und setzt voraus, dass proximal wie distal das gleiche, als *Soll-Größe* im Regelkreis des Blutkreislaufs aufrecht zu erhaltende *Herzminutenvolumen* (HZV) vorliegt, dann beschreibt die *Kontinuitätsformel* das Verhältnis der Produkte von Strömungsgeschwindigkeiten und Querschnittsflächen wie folgt:

$$\text{mit } HZV_{prox} = HZV_{dist} \quad \text{gilt: } v_{prox} \cdot A_{prox} = v_{dist} \cdot A_{dist} \quad (\text{Formel 2}).$$

Der an einer Engstelle entstehende Druckgradient (ΔP) ist die Differenz aus dem unmittelbar proximal und distal der Enge gemessenen Druck ($P_{prox} - P_{dist}$) :

$$\Delta P = P_{prox} - P_{dist} \quad (\text{Formel 3}).$$

Nach *Bernoulli* lässt sich der Druckgradient ΔP über die Flußgeschwindigkeiten vor und hinter der Engstelle beschreiben :

$$\Delta P = \frac{\zeta}{2} \cdot (v_{prox}^2 - v_{dist}^2) + R_v \quad (\text{Formel 4}).$$

(ζ Massendichte des Blutes, R_v Reibungswiderstand)

Die physiologische Fließgeschwindigkeit im kardiovaskulären, stenosefreien System beträgt 1 m/s. Setzt man daher $v_{prox}^2 = 1$, so folgt aus Formel 2 :

$$A_{prox} = v_{dist} \cdot A_{dist} \quad \text{bzw. } v_{dist} = \frac{A_{prox}}{A_{dist}} \quad (\text{Formel 5}).$$

Setzt man die für die Verhältnisse im Gefäßsystem geltenden Werte der Konstanten ζ und R_v in Formel 4 ein, so folgt :

$$\Delta P = 4 \cdot v_{dist}^2 \quad (\text{Formel 6}).$$

Setzt man Formel 5 in Formel 6 ein, so ergibt sich :

$$\Delta P = 4 \cdot \frac{A_{prox}^2}{A_{dist}^2} \quad (\text{Formel 7}).$$

2.1.2 Druckgradient für variierende Gefäßdurchmesser

Bei der steuerbaren Konstriktion eines Gefäßes bleibt der proximale Gefäßquerschnitt A_{prox} konstant. Unter dieser Voraussetzung zeigt sich, dass der Druckgradient ΔP über einer variierenden Engstelle direkt proportional zum Kehrwert des Quadrates der variierenden Querschnittfläche A_{dist} an dieser Engstelle ist :

$$\Delta P \approx \frac{1}{A_{dist}^2} \quad (\text{Formel 8}).$$

2.1.3 Druckgradient bei zirkulärer Konstriktion

Bei der zirkulären Konstriktion ändert sich die Querschnittsfläche A_{kreis} durch Verringerung des Kreisumfangs bzw. des Diameters (d) und errechnet sich wie folgt :

$$A_{kreis} = d^2 \cdot \frac{\pi}{4} \quad (\text{Formel 9}).$$

Damit ist der Druckgradient ΔP an einer zirkulären Engstelle umgekehrt proportional zur 4. Potenz des erreichten Gefäßdiameters:

$$\Delta P \approx \frac{16}{\pi^2 \cdot d^4}$$

(Formel 10).

Das errechnete Verhältnis des Druckgradienten zum Gefäßdiameter ist in Abbildung 16 dargestellt.

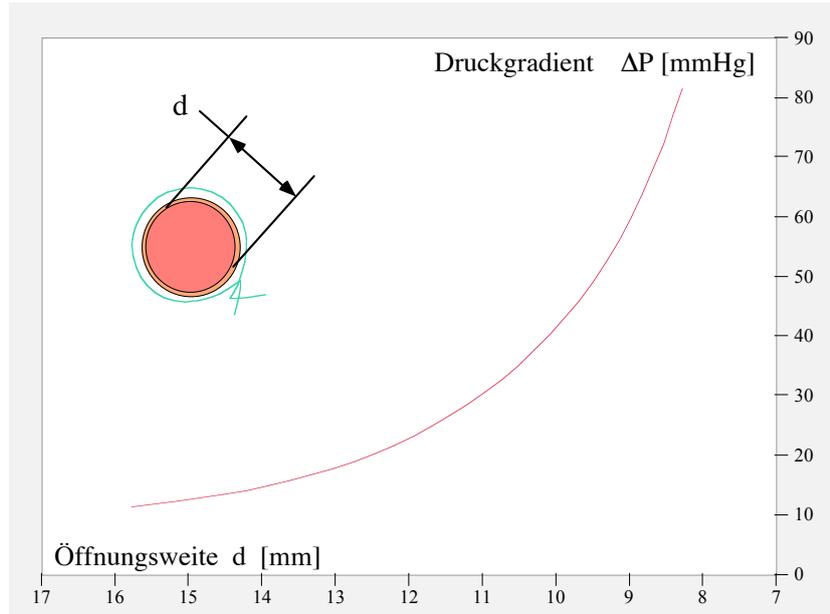


Abb. 16 Verhältnis zirkuläre Konstriktion / Druckgradient

2.1.4 Druckgradient bei spaltförmiger Konstriktion

Bei der spaltförmigen Konstriktion setzt sich die Querschnittsfläche zusammen aus einem Halbkreis (A_{kreis1}) mit dem Diameter ”m” am offenen Schenkelende des Konstriktors, einem Trapez (A_{trap}) sowie einem weiteren, durch den minimalen Schenkelabstand bei maximaler Konstriktion vorgegebenen Halbkreis (A_{kreis2}) mit dem Diameter ”n” an der Achse (Abbildung 17). Bei Verringerung des Schenkelabstandes - gemessen an der Abnahme des Kreisdurchmessers (m) - erfolgt die Deformierung zu einer schließlich rechteckigen Geometrie. Zur Herleitung der Formel, welche eine Berechnung der Querschnittsfläche ermöglicht, werden zunächst die einzelnen Flächen summiert :

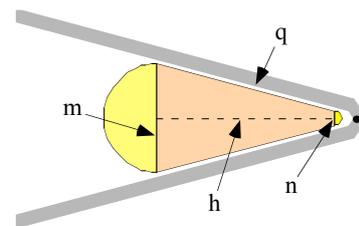


Abb. 17 Querschnittsfläche bei spaltförmiger Konstriktion

$$A_{ges} = A_{kreis1} + A_{kreis2} + A_{Trap}$$

$$A_{kreis1} = m^2 \cdot \frac{\pi}{8}, \quad A_{kreis2} = n^2 \cdot \frac{\pi}{8}, \quad A_{Trap} = \frac{m+n}{2} \cdot h$$

$$A_{ges} = m^2 \cdot \frac{\pi}{8} + n^2 \cdot \frac{\pi}{8} + \frac{m+n}{2} \cdot h \quad (Formel 11).$$

Bei der spaltförmigen Konstriktion führt die Verringerung der Querschnittsfläche zu einer ”Quetschung” des Gefäßes. Der Umfang der Querschnittsfläche bleibt dabei im Gegensatz

zur zirkulären Konstriktion *konstant* und entspricht dem des ursprünglichen Gefäßes. Hierüber lässt sich das Verhältnis des Schenkelabstands zu den Trapezseiten errechnen.

$$U_{ges} = \frac{m \cdot n}{2} + 2 \cdot q + \frac{n \cdot \pi}{2} \quad (\text{Formel 12}).$$

Aufgelöst nach dem Kreisdurchmesser (m) als Maß der Schenkeldistanz ergibt sich:

$$q = \frac{U}{2} - (m - n) \cdot \frac{\pi}{4} \quad (\text{Formel 13}).$$

Darüber hinaus gilt nach Pythagoras für die Dimensionen im Trapez:

$$q^2 = h^2 + (m - n)^2 \Rightarrow h = \sqrt{q^2 - (m - n)^2} \quad (\text{Formel 14}).$$

Setzt man nun Formel 13 in 14 ein, so lassen sich die Seiten des Trapezes durch ihre Beziehung zum ursprünglichen Kreisumfang darstellen :

$$h = \sqrt{\left(\frac{U}{2} - (m - n) \cdot \frac{\pi}{4}\right)^2 - (m - n)^2} \quad (\text{Formel 15}).$$

Es resultiert die folgende Formel zur *Berechnung der Querschnittsfläche an einem spaltförmigen Konstriktor* :

$$A_{ges} = m^2 \cdot \frac{\pi}{8} + n^2 \cdot \frac{\pi}{8} + \frac{m + n}{2} \cdot \sqrt{\left(\frac{U}{2} - (m - n) \cdot \frac{\pi}{4}\right)^2 - (m - n)^2} \quad (\text{Formel 16}).$$

Der spaltförmige Konstriktor lässt sich bis zu einer Mindestöffnung „n“ schließen, die durch die Krängung der achsseitigen Schenkelenden sowie Distanzhalter am freien Schenkelende vorgegeben ist (Abbildung 18, 19).

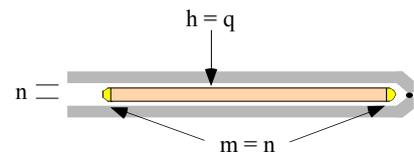


Abb. 18 Maximale Konstriktion

In dieser Endstellung sind die Schenkel zueinander parallel mit einem Abstand von 2 mm (im theoretischen Modell 2-4 mm). Nähert man sich der maximalen Konstriktion, so konvergiert der Kreisdurchmesser m gegen n. Mit $m = n$ folgt aus Formel 16 :

$$A_{ges} = (n^2 + n^2) \cdot \frac{\pi}{8} + \frac{n + n}{2} \cdot \sqrt{\left(\frac{U}{2} - (n - n) \cdot \frac{\pi}{4}\right)^2 - (n - n)^2}$$

$$A_{ges} = 2 \cdot n^2 \cdot \frac{\pi}{8} + n \cdot \sqrt{\left(\frac{U}{2}\right)^2}$$

$$A_{ges} = n^2 \cdot \frac{\pi}{4} + n \cdot \left(\frac{U}{2}\right) \quad (\text{Formel 17}).$$

Die Querschnittsfläche konvergiert daher gegen die Summe der Kreisfläche A_{kreis2} und der Rechtecksfläche A_n .

Bei zirkulärer Konstriktion ist die maximale Schlußstellung unabhängig von der Ausgangsdimension des Konstriktors, solange sich die zirkuläre Einengung mechanisch bis nahe der Totalokklusion des Gefäßes durchführen lässt. Hingegen bestimmt bei einem Spaltkonstriktor der minimal erreichbare Schenkelabstand n das Ausmaß der maximal erreichbaren Okklusion. Um für die in-vitro sowie in-vivo Versuche die optimale minimale Schenkeldistanz n zu ermitteln, wurden - wie in Abbildung 19 dargestellt - die Verhältnisse der Konstriktoröffnung zum resultierenden Druckgradienten für drei verschiedene Schenkeldimensionen ($n = 2$, $n = 3$, $n = 4$ mm) nach Formel 16 errechnet. Die resultierenden

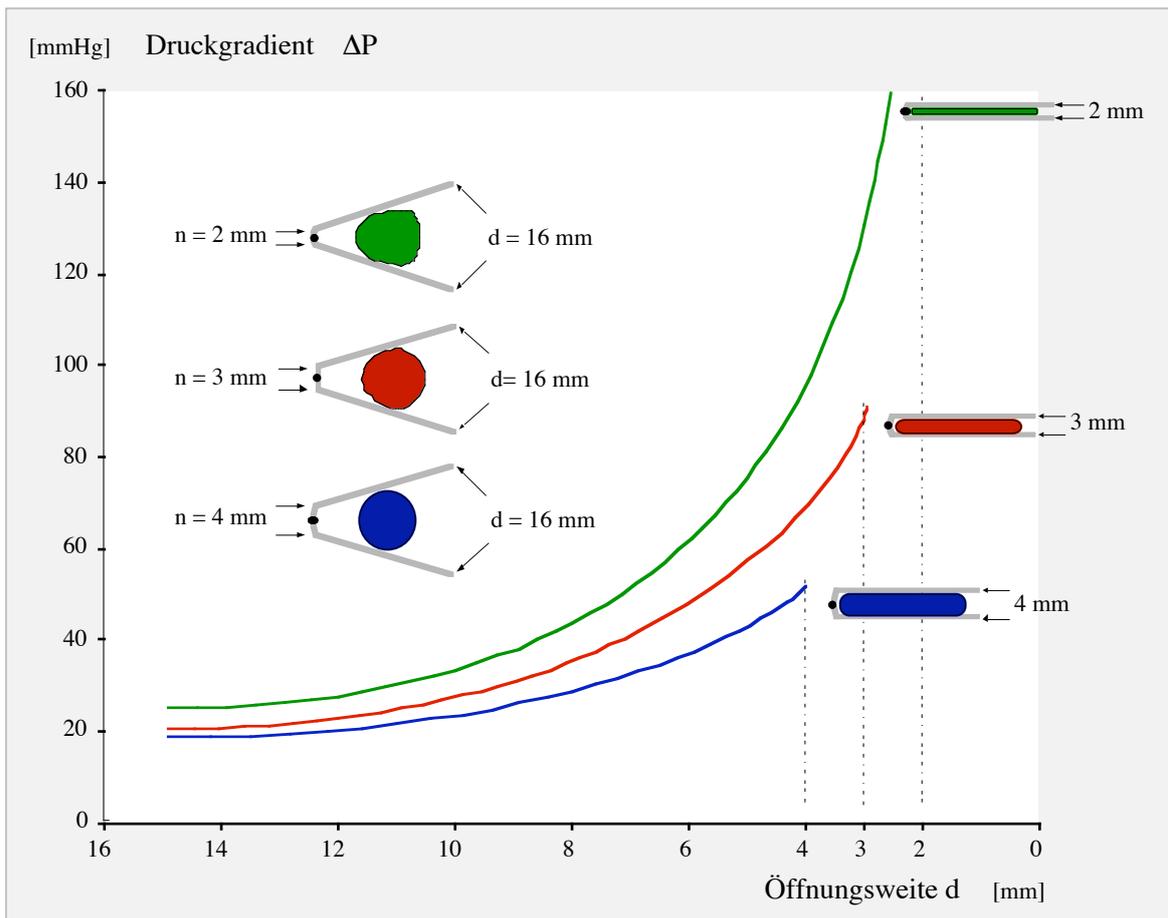


Abb. 19 Spaltförmige Konstriktion: theoretisches Verhältnis Öffnungsweite / Druckgradient

Öffnungsweiten-Druck-Kurven bei einem angenommenen Gefäßdurchmesser von 12 mm und der maximalen Konstriktion bis zu parallel stehenden Konstriktorschenkeln demonstrieren, dass bei dem fiktiven Konstriktor mit $n = 2$ mm der angestrebte Druckgradient von 100 mmHg bei einer Öffnungsweite um 4 mm erreicht wird, während bei $n = 3$ bzw. $n = 4$ mm die Konstriktion des Gefäßes nicht ausreichend ist. Der steile Anstieg des Druckgradienten ab 100 mmHg veranschaulicht, dass für die Steuerbarkeit der Konstriktion ab

diesem Niveau geringste Änderungen der Öffnungsweite zu einem erheblichen Druckgradienten führen und daher die technische Konstruktion des Steuermechanismus einer exakten Feinregulierung Rechnung tragen muss.

2.2 Flussmodell

Anhand des in Abbildung 20 dargestellten Flussmodells wurden die Strömungsverhältnisse in-vitro untersucht sowie die Änderung der Drucke während der Konstriktion gemessen. Dazu wurde ein offenes Schlauchsystem mittels einer Rollerpumpe mit einstellbarem Minutenvolumen (l/min) mit Kochsalzlösung perfundiert.

An dem distal der Pumpe vertikal aufsteigenden Schenkel wurde eine Goretex-Gefäßprothese (Durchmesser 16 mm) eingesetzt, deren Querschnittsfläche vom Konstriktor

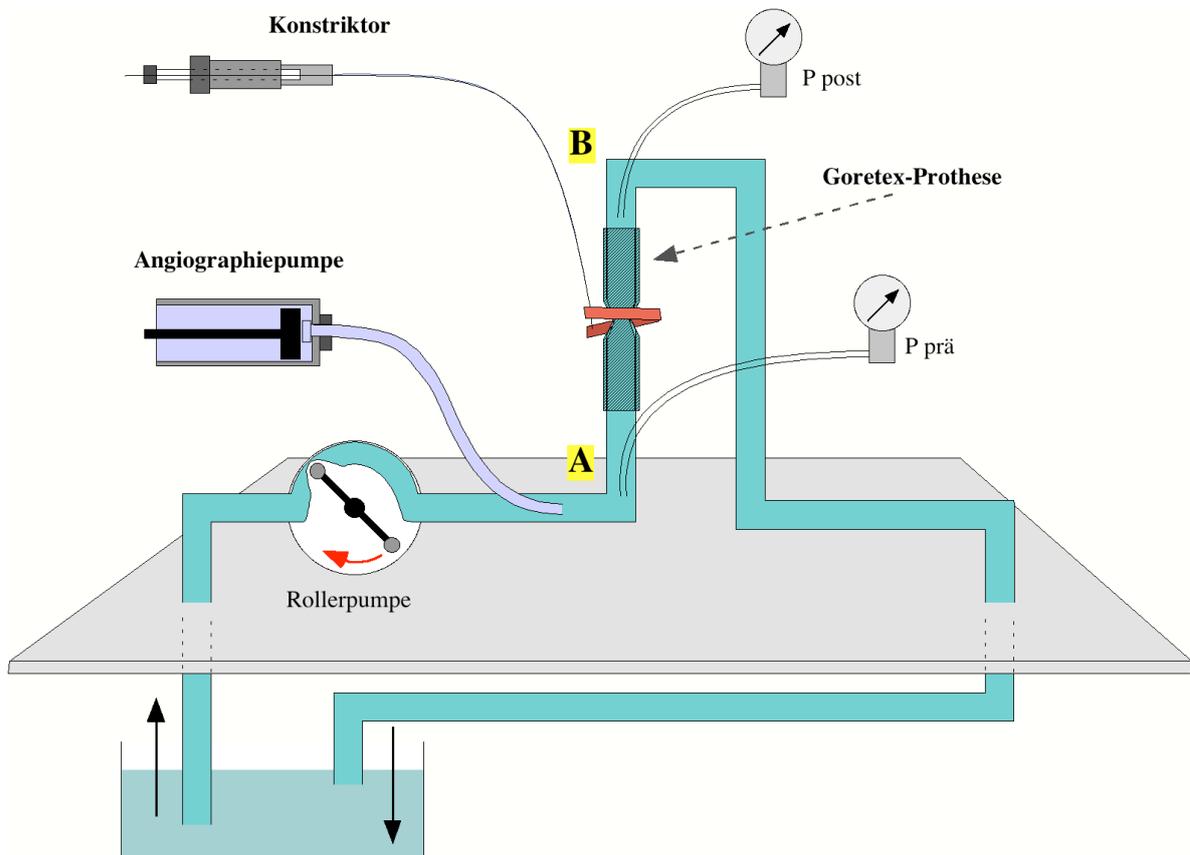


Abb. 20 offenes Flussmodell zur in-vitro Testung des Konstriktors

eine Rollerpumpe erzeugt ein regulierbares Minutenvolumen im offenen Flusssystem; durch vertikale Justierung des Punktes B wird ein Ausgangsdruck im Bereich der eingespannten Gefäßprothese eingestellt, der dem pulmonalarteriellen Druck entspricht und am Drucksensor P_{post} messbar ist; der an der Gefäßprothese angebrachte Konstriktor bewirkt eine exakt steuerbare spaltförmige Verringerung der Querschnittsfläche, die zu einem Druckanstieg vor dem Konstriktor führt und mit dem Drucksensor $P_{prä}$ messbar ist. Durch Kontrastmittelgabe über eine Angiographiepumpe lassen sich die Flussphänomene am Konstriktor im biplanen Strahlengang aufzeichnen.

tor stufenlos verringert werden konnte. Proximal und distal davon mündeten Kanülen mit Anschluß an je einen Druckwandler (P_{prox} und P_{dist}). Ebenfalls proximal des Interponats mündete ein Rohr zur Injektion des Kontrastmittels über eine Angiographiepumpe.

Im Lungenkreislauf ist der systolische, pulmonalarterielle Druck die konstante Regelgröße. Im Flussmodell entspricht diesem Druck der distal vom Konstriktor gemessene Ausgangsdruck, der sich hydrostatisch über die Distanz A zu B sowie über das von der Rollerpumpe erbrachte Minutenvolumen (siehe Formel 16) justieren ließ und unabhängig vom Ausmaß der Konstriktion konstant blieb (P_{dist}). Der proximal der Einengung gemessene Druck P_{prox} entspricht dem rechtsventrikulären systolischen Druck (RVSP) und ist die Summe aus dem Gradienten über der Stenose und dem Ausgangsdruck P_{dist} . Die Änderungen der Drucke P_{prox} und P_{dist} wurden im Herzkatheterlabor über zwei Druckwandler registriert und protokolliert. Mit variablen Minutenvolumina (2,0 - 3,0 l/min) wurden Kennlinien der Konstriktion (Öffnungsweite zu P_{prox}) in verschiedenen Messreihen ermittelt.

2.3 Entwicklung des Konstriktors am in-vitro Modell

Grundlegend für die Entwicklung des Konstriktors war die Entscheidung für die Spaltform. Die Unterschiede der Strömungsverhältnisse von spaltförmiger versus zirkulärer Konstriktion wurden daher zunächst am in-vitro Modell untersucht. Die Strömungsphänomene am Ort der Konstriktion werden einerseits durch die Geometrie – zirkulär oder spaltförmig – und andererseits durch die resultierenden Fältelungen der Gefäßwand hervorgerufen.

2.3.1 Spaltförmige versus zirkuläre Konstriktion: Kontrastcinographie am in-vitro Modell

Um zunächst die durch die Querschnittsgeometrie bedingten Phänomene untersuchen und den Einfluss der Fältelung außer Acht lassen zu können, ließen wir zwei Serien von Glaszylindern (Länge 150 mm, innerer Durchmesser 20 mm) anfertigen (Abbildung 21). Die Simulation der Konstriktion wurde in der Zylindermitte bei einer Serie (1) als zirkuläre, bei der zweiten Serie als spaltförmige Kalibereinengung durch thermische Verformung eingearbeitet. Die Zylinder wurden im Flussmodell anstelle der Gefäßprothese montiert und Kontrastcinographien mit einer Angiographiepumpe durchgeführt (Volumen 20 ml, Fließgeschwindigkeit 20 ml/s, Druck 1000 psi, Substanz: Ultravist® 370). Im nächsten Schritt wurde der zusätzliche Einfluss der Fältelungen der Gefäßwand dargestellt. Dazu fertigten

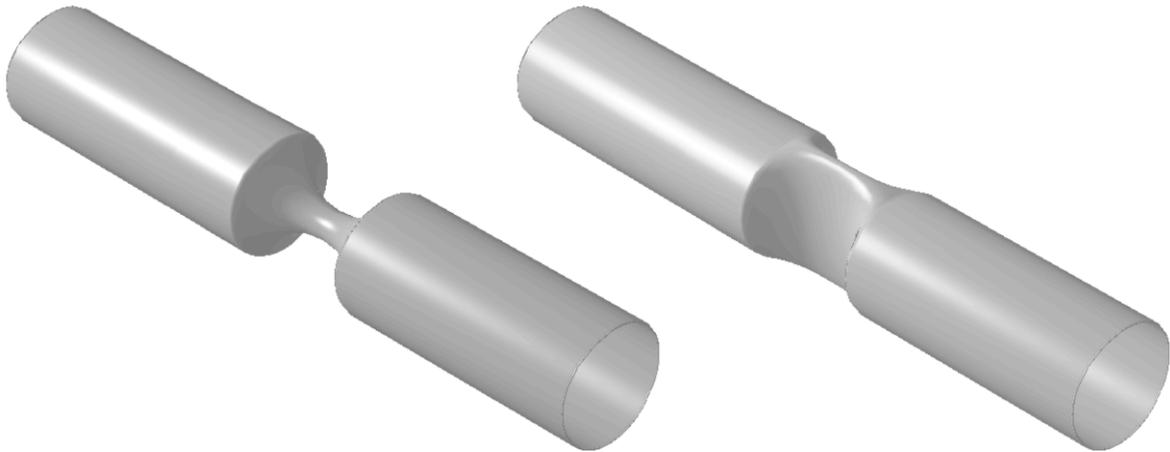


Abb. 21 Glaszylinder zur Simulation zirkulärer und spaltförmiger Querschnittseinengung

wir Kontrastceinegraphien von den Perfusionsverhältnissen im Flussmodell mit zirkulärer bzw. spaltförmiger Konstriktion der Goretex-Gefäßprothese (20 mm Durchmesser) an.

2.4 Weiterentwicklung des Konstriktors im Tierexperiment

Nach der Erprobung des Prototypen im Strömungsmodell wurde die weitere Entwicklung des Gefäßkonstriktors im experimentellen Tierversuch an jungen Schweinen durchgeführt. Die Spezies Schwein bietet hinsichtlich der kardialen Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie eine relativ gute Übereinstimmung mit dem Menschen, wengleich die echokardiographische Darstellung der Anatomie angesichts des hohen und schmalen Schweinethorax schwierig ist. Bei Schweinen um 15 bis 18 kg Körpergewicht liegt der Durchmesser der Pulmonalarterie bei 16 bis 20 mm.

Die tierexperimentelle Phase bestand für jede Veränderung am Konstriktor aus mehrstündigen Akutversuchen, denen sich je nach Auswertung und gegebenenfalls weiteren Modifikationen Langzeitversuche von bis zu 3 wöchiger Dauer anschlossen.

2.4.1 Intention der Akutversuche

Im Rahmen der Akutversuche sollte die unmittelbare Funktionalität nach den bereits erwähnten Kriterien (siehe oben, 1.1-1.3) sowie die Möglichkeiten und Grenzen der operativen Implantation des Gefäßkonstriktors geprüft werden. Weiterhin galt es, potentielle Risiken wie die Gefahr der Gefäßverletzung, der Induktion von Herzrhythmusstörungen oder des Abknickens der Pulmonalarterie zu untersuchen. Das Design des Konstriktors musste dem geringen Implantationsbereich zwischen Pulmonalklappe und Bifurkation von ca. 15 mm Rechnung tragen. Seine Form sollte so konzipiert sein, dass Verletzungsmög-

lichkeiten von benachbarten Strukturen durch Abrundung scharfer Kanten, Schrauben, Gelenke oder Drähte (Gefäßarosion mit Blutungsrisiko, Irritation des linken Herzhohrs mit konsekutiven Rhythmusstörungen, etc.) verhindert werden. Die Ausleitung des Steuerzuges sollte ebenso das Gewebe schonen als auch antiinfektiös konzipiert sein und der Entstehung eines Pneumothorax vorbeugen.

Nach erfolgreich verlaufener operativer Implantation des Gefäßkonstriktors um die Pulmonalarterie sollten die folgenden Aspekte untersucht werden:

1. *Lagebeziehung* des Konstriktors zu den umgebenden Strukturen;
2. mögliche Wege der transthorakalen *Tunnelung* des Steuerzuges nach extern und auftretende Reibungskräfte;
3. *Ansprechverhalten* der Konstriktoreinheit und *Reversibilität* der Konstriktion;
4. *Reproduzierbarkeit* und Verlauf der durch Konstriktion der Pulmonalarterie induzierten Druckänderung im rechten Ventrikel.

Die progressiv induzierte, akute rechtsventrikuläre Druckbelastung wurde durch invasive Druckmessungen (rechtsventrikulärer systolischer bzw. enddiastolischer Druck, pulmonalarterieller Druck, Herzzeitvolumen), Angiokardiographie sowie Echokardiographie untersucht.

2.4.2 Intention der Langzeitversuche

Hatte die Konstriktoreinheit in ihrer jeweiligen Version die Akutversuche erfolgreich durchlaufen, begannen die Langzeitversuche. Durch *chronisch progressive Konstriktion der Pulmonalarterie* über vier Wochen sollte der rechte Ventrikel progressiv in 3 Wochen auf das fünffache seines ursprünglichen Druckniveaus - entsprechend den Systemdruckverhältnissen - trainiert werden. Der Erhalt der Funktionalität sowie die Qualität der Myokardhypertrophie über diesen Zeitraum standen im Mittelpunkt der Langzeitversuche. Abgesehen von den Zeitpunkten der echokardiographischen und Herzkatheteruntersuchungen konnten sich die Schweine im Tierstall frei bewegen.

Die Aufarbeitung der während der Herzkatheterisierung entnommenen Myokardbiopsien sollte die histologische Qualität der induzierten Myokardhypertrophie ermitteln.

2.5 Ablauf der Akutversuche

Die Versuche wurden im Forschungshaus des Universitätsklinikums Rudolf Virchow der Humboldt Universität Berlin (PD Dr. vet. Große-Systrup) durchgeführt. Die Hausschweine

wurden im Alter von acht Wochen bei einem Körpergewicht von 15 - 18 kg aus der landwirtschaftlichen Nahrungsproduktion eines Bauernhofs im Land Brandenburg rekrutiert und zum Forschungshaus überführt. Dort erfolgte die weitere Pflege und Haltung durch ausgebildete Tierpfleger sowie Veterinärmediziner. Die operative Implantation des Gefäßkonstriktors um die Pulmonalarterie wurde zusammen mit einem ausgebildeten Kardiochirurgen der Abteilung für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Deutschen Herzzentrum Berlin (Prof. Dr. Hetzer) nach den verbindlichen Kautelen der modernen chirurgischen Operationstechnik (Sterilität, Methodik, Asepsis etc.) durchgeführt.

2.5.1 Narkose und perioperatives Management

Die Prämedikation des Schweins erfolgte im Tierstall durch intramuskuläre Injektion von Stressnil (0,1 ml/kg) und Atropin (0,1 mg/kg). Zur Narkoseeinleitung wurde das bereits schlafende Schwein in den Einleitungsraum gebracht und auf dem Operationstisch in Rückenlage an allen vier Extremitäten fixiert. Nach Legen eines peripheren, intravenösen Zugangs in eine retroauriculär verlaufende Vene erfolgte die Narkoseeinleitung mit Hypnodil (0,1 - 0,2 ml/kg) und die Muskelrelaxation mit Pancuronium (0,1 - 0,2 ml/kg) intravenös. Nach orotrachealer Intubation (Tubusgröße 7,5 - 8,5) wurde das Tier volumenkontrolliert beatmet (Servo 900 D, Firma Siemens). Zur Aufrechterhaltung der Narkose bzw. intraoperativen Schmerztherapie wurden Fentanyl (3 - 10 µg/ml), Brevimytal (10 µg/ml) und Pancuronium (0,2 - 0,5 mg/kg) über Perfusoren kontinuierlich gegeben. Blutgasanalysen in halbstündigen Abständen (bei Bedarf auch öfter) dienten der Überwachung des metabolisch-respiratorischen Status. Während der Eingriffs wurde das Tier entsprechend seinem Bedarf (20 - 30 ml/kg/h Ringerlösung) parenteral mit Flüssigkeit und je nach Blutzuckerspiegel mit Kohlenhydraten versorgt. Die Kontrolle der Vitalparameter umfasste die kontinuierliche EKG-Ableitung, die invasive Messung des arteriellen, des zentral venösen und des rechtsventrikulären Drucks, die transkutane Registrierung der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung und die kontinuierliche Messung der Atemgase (P_{CO_2} und P_{O_2}) und des Säure-Basen-Haushaltes.

2.5.2 Präoperative Diagnostik

Echokardiographie

Das in Intubationsnarkose auf dem Operationstisch in Rückenlage fixierte Schwein wurde zunächst transthorakal echokardiographisch untersucht. Nach dem Ausschluß einer kardia-

len Fehlbildung wurden folgende Parameter gemessen:

1. mittels Pulsdoppler (PW) das Flussmuster über der Trikuspidalklappe,
2. mittels Continuousdoppler (CW) der rechtsventrikuläre Spitzendruck über die Trikuspidalinsuffizienz sowie der Gradient über der konstringierten Pulmonalarterie,
3. im 2D-Bild die enddiastolische und endsystolische Fläche des rechten Ventrikels zur Berechnung der Flächenejektionsfraktion
4. sowie enddiastolisch die vom Epikard des rechten Ventrikels begrenzte Fläche zur Berechnung der Muskelfläche.

Herzkatheteruntersuchung

Unter sterilen Bedingungen wurde ein femoralarterieller Zugang (22 G Verweilkanüle) durch Seldinger-Technik zur invasiven Blutdruckmessung sowie eine 4 French Schleuse in der vena femoralis zur *Rechtsherzkatheterisierung* platziert.

Es wurden

5. der arterielle Blutdruck gemessen,
6. Druckmessungen im rechten Vorhof und Ventrikel sowie der Pulmonalarterie (4 French Wedge-Katheter) vorgenommen,
7. eine Angiokardiographie des rechten Ventrikels und der Pulmonalarterie (4 French Pigtail-Katheter, 20 - 40 ml Ultravist Kontrastmittel) angefertigt,
8. das Herzminutenvolumens durch Thermodilution (Swan-Ganz-Katheter) bestimmt
9. sowie bei Langzeitversuchen Biopsien aus dem rechten Ventrikel entnommen.

2.5.3 Implantation des Konstriktors (Abbildung 22)

Unter perioperativer Antibiose (Augmentan) wurde nach medianer oder lateraler Thorakotomie der kardiale Situs unter sorgfältiger Blutstillung durch Eröffnung des Perikardbeutel über dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt und dem Pulmonalarterienstamm durch y-förmige Schnittführung dargestellt. Bei augenscheinlich normalen anatomischen Verhältnissen und insbesondere keinem Anhalt für eine vorbestehende Perikarditis oder Ähnlichem wurde nun am frei liegenden, schlagenden Herz die Pulmonalarterie unter Separation von den umgebenden Gewebsschichten frei präpariert. Zwischen der Pulmonalarterie und der von ihr überkreuzten Aorta wurde durch weitere Präparation ein genügend großer Durchgang geschaffen (1,2), um einen Silikonschlauch (4 mm Durchmesser) hindurchzuführen (3). An dessen kranialem Ende wurde der Konstriktor

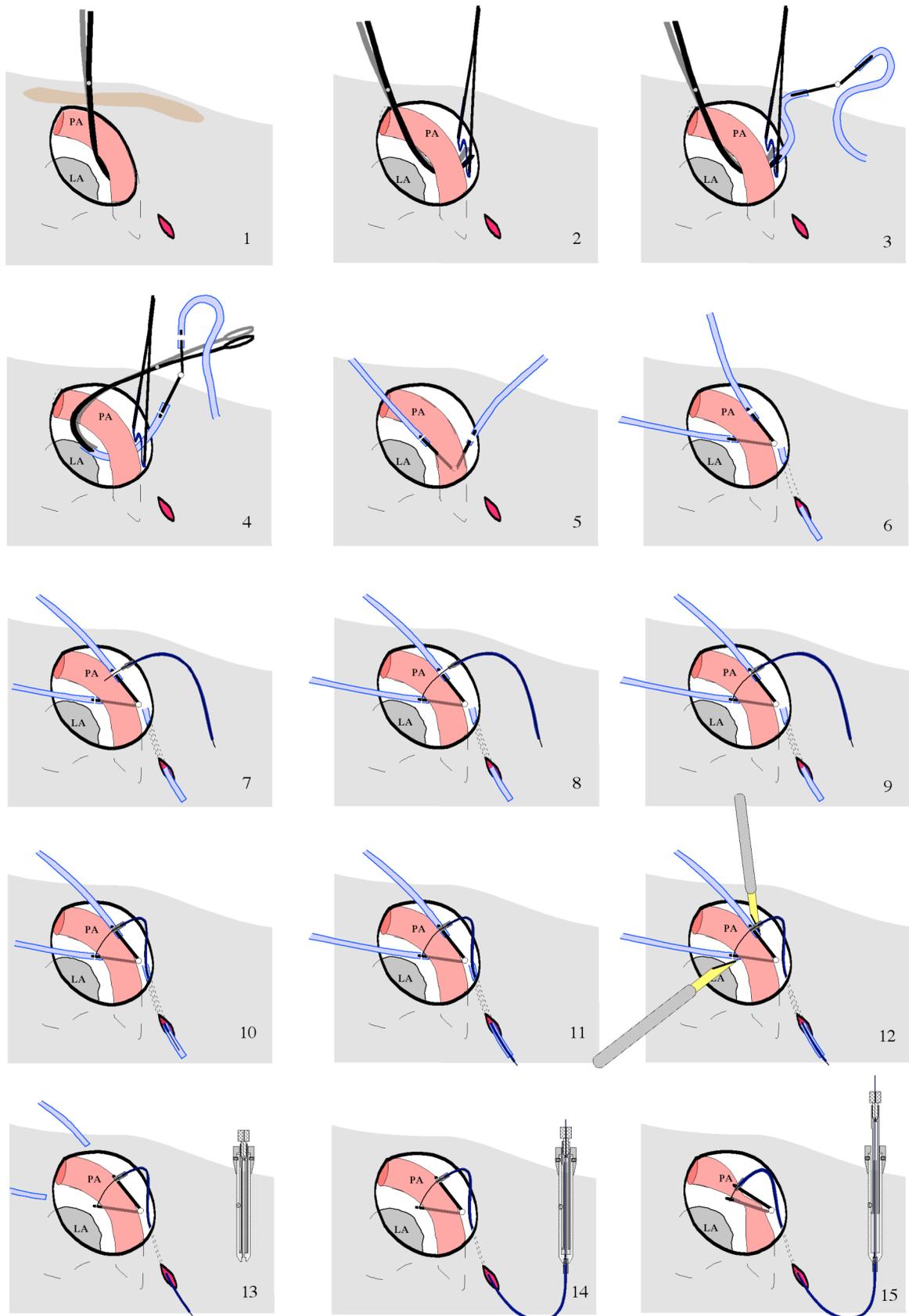


Abb. 22 Operatives Vorgehen bei der Implantation des Konstriktors

fixiert (3) und vorsichtig zwischen der Pulmonalarterie und der Aorta durchgezogen (4), bis sein dorsaler Schenkel mittig unter der Pulmonalarterie lag und die Achse des Konstriktors nach kaudal ausgerichtet war (5). Nun wurde der zweite Schenkel des Konstriktors - überzogen von einem weiteren Silikonschlauch zur besseren Führung – auf die Pulmonalarterie „geklappt“, so dass sich die Schenkelenden annäherten, ohne dass jedoch bereits eine konstringierende Wirkung entstände (6). Anschließend platzierten wir einen weiteren Silikonschlauch nach transkutaner Tunnelung als Platzhalter zur Ausleitung des Steuerzuges (6). Die Nitinol-Steuerseele wurde im nächsten Schritt mit ihrem distalen Mikrogewinde (0,8 mm) unter Sicherung des Konstriktors an dessen dorsalem Schenkel (7-8) sowie die Metallmuffe des Steuerzuges mit dem ventralen Schenkel verschraubt (9). Nach Überprüfung der Gängigkeit des Steuerzuges und Festigkeit der Schraubverbindungen wurde dieser rückwärts durch den die Hauttunnelung bahnenden Silikonschlauch geschoben (von extrapleuraleal im dritten oder vierten Intercostalraum, den musculus serratus und musculus pectoralis durchquerend nach kranioventral und weiter in subkutaner Position nach laterodorsal in Höhe des Angulus superior der Scapula (9-11)), bis er extrakorporal im Nacken des Tieres austrat und der Silikonschlauch entfernt werden konnte. In ausreichendem Abstand zur Pulmonalklappe und zur Bifurkation wurde der Konstriktor schließlich um den Pulmonalarterienstamm ausgerichtet, die Silikonschlauchenden gekappt (12-13) und eine leichte, hämodynamisch noch nicht wirksame Verringerung der Schenkeldistanz nach Konnektion des Steuerzuges mit der Stellschraube vorgenommen (14). Der luftdichte Verschluss des Steuerzuges zur Haut geschah mittels einer Tabaksbeutelnaht. Um die korrekte Lage des Konstriktors auch nach der Konnektion beurteilen und mögliche Komplikationen reduzieren zu können, wurde unter Sichtkontrolle ein Konstriktionsversuch am offenen Thorax vorgenommen (15). Gelang dieser komplikationslos, wurde der Thorax nach Einlegen einer Pleuradrainage schichtweise verschlossen.

2.5.4 Konstriktion

Während mehrerer Konstriktionszyklen wurden die Vitalparameter sowie mit einem analogen 8-Kanalschreiber die Veränderungen des rechtsventrikulären systolischen, enddiastolischen und des femoralarteriellen Drucks registriert. Solange das Restlumen der konstringierten Pulmonalarterie die Passage eines Ballonkatheters zuließ, wurde außerdem der Druck distal des Konstriktors sowie im Rückzug der Gradient zum rechten Ventrikel

gemessen. Nach jeder Konstriktionsstufe wurde der kardiale Status sowie die Stellung der Schenkel des Konstriktors echo- wie angiokardiographisch dokumentiert.

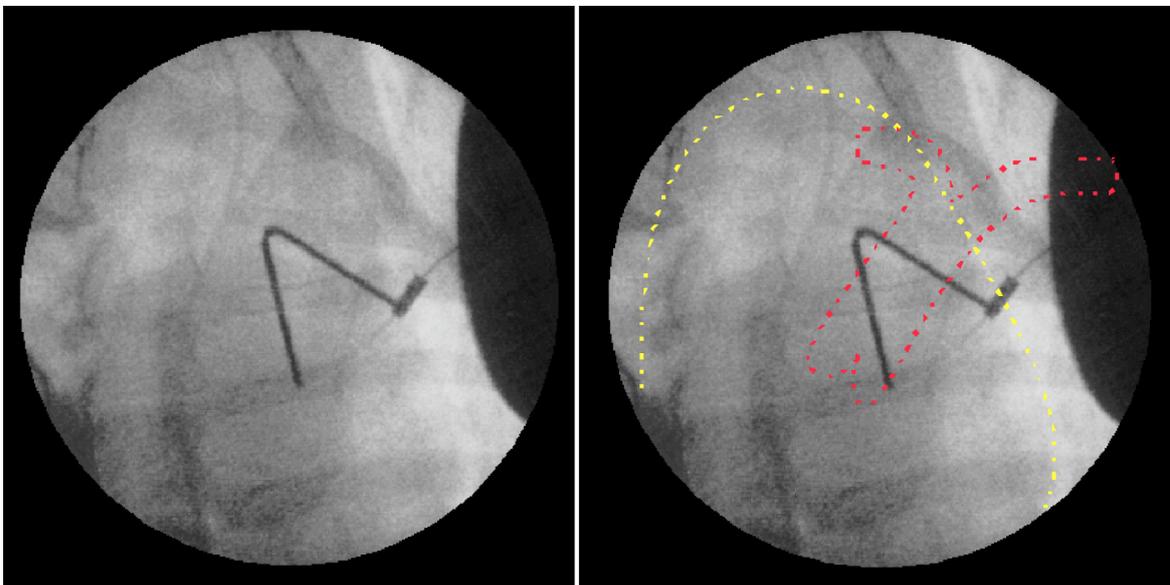
2.5.5 Versuchsende

Nach Abschluß der Versuchsreihen oder bei aus ethischer Sicht nicht verantwortbaren, vital-bedrohlichen Komplikationen wurden der Exitus letalis unter Morphinanalgesie (0,1 mg/kg) durch rasche intravenöse Kaliumchloridgabe (2 ml/kg KCL 7,45%) entsprechend tiermedizinischer Kautelen herbeigeführt.

2.6 Langzeitversuche

2.6.1 Implantation

Die Vorbereitung der Tiere sowie das operative Vorgehen bei der Implantation des Konstriktors entsprach dem Ablauf der Akutversuche (Abbildung 22). Damit jederzeit auch



*Abb. 23 Radiologische Dokumentation der Konstriktorposition (KM₁) nach Implantation
(schraffiert: Herzkontur und Pulmonalarterie mit Bifurkation)*

ohne Herzkatheteruntersuchung ein Monitoring des rechtsventrikulären Drucks möglich war, wurde ein Verweilkatheter über die vena jugularis im rechtsventrikulären Apex positioniert (Hochdruckangiographiekatheter „Pigtail“ 4 French). Nach Lagekontrolle durch eine rechtsventrikuläre Angiographie und Dokumentation der Ausgangsstellung des Konstriktors mit einer Röntgenthoraxaufnahme (Abbildung 23) wurde der Schaft subkutan zum Nacken des Tieres getunnelt und dort ausgeleitet. Über den Verweilkatheter erfolgte

die zentralvenöse Applikation der Antibiotika sowie bei Bedarf auch Sedativa. Zur Thromboseprophylaxe wurden 100 IE/kg/d Heparin appliziert. Im Gegensatz zum Akutversuch wurde nach der Implantation nur ein Konstriktionszyklus zur Prüfung der Funktion durchgeführt. Anschließend justierten wir den Konstriktor als ”Vorbändelung” auf ein Maß, welches eine milde initiale Anhebung des systolischen rechtsventrikulären Drucks von 25 auf 35 - 40 mmHg bewirkte. Nach Beendigung der Narkose wurden die femoralarteriellen und -venösen Zugänge entfernt und nach manueller Kompression bis zur Hämostase mit einem Druckverband versorgt. Unter Kontrolle der Vitalparameter wurde das Versuchstier in den Tierstall überführt.

2.6.2 Protokoll der Langzeitversuche

Das Protokoll der Langzeitversuche sah die folgenden Intervalle und Maßnahmen vor:

- täglich* : Visiten zum klinischen Status, einer möglichen Katheterinfektion oder anderer Komplikationen; Antibiotikagabe (Augmentan, 100 mg/kg in 3 Dosen intramuskulär);
- 2täglich* : unter Sedierung invasive Messung des systolischen, rechtsventrikulären Drucks über den Katheter in der vena jugularis interna und *Erhöhung um 5 mmHg durch weitere Konstriktion*; Echokardiographie mit Messung der oben genannten Parameter (2.5.2);
- wöchentlich* : unter Intubationsnarkose Herzkatheteruntersuchung nach Punktion der V. femoralis mit hämodynamischem Monitoring und Angiokardiographien (wie Akutversuche) sowie bei kardiopulmonaler Stabilität Myokardbiopsien aus dem rechten Ventrikel.

Sobald der rechtsventrikuläre Spitzendruck 80% des Systemdruckniveaus erreicht hatte, wurde das Niveau der Konstriktion nach Möglichkeit für 3 Tage beibehalten. Nach einer erneuten Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Entnahme von Biopsien aus dem rechtsventrikulären Apex erfolgte die Explantation des Konstriktors analog zu dem Implantationsvorgehen. Dabei sollte auch die lokale Gewebereaktion in der Umgebung des Konstriktors sowie der Tunnelung untersucht werden. Nach Herbeiführen des wie oben beschriebenen Exitus letalis wurde das Herz sowie die Pulmonalarterie zur histologischen Aufarbeitung entnommen.