

4. Ergebnisse

4.1 Vergleich der theoretischen mit den in-vitro gemessenen Druckveränderungen während Konstriktion

Die ermittelten Druckwerte in Abhängigkeit von der jeweiligen Öffnungsweite des Konstriktors von 5 repetitiven in-vitro Messungen am offenen Flussmodell (Abbildung 20) bei einem Minutenvolumen von 2,5 l sind in Abbildung 35 dargestellt.

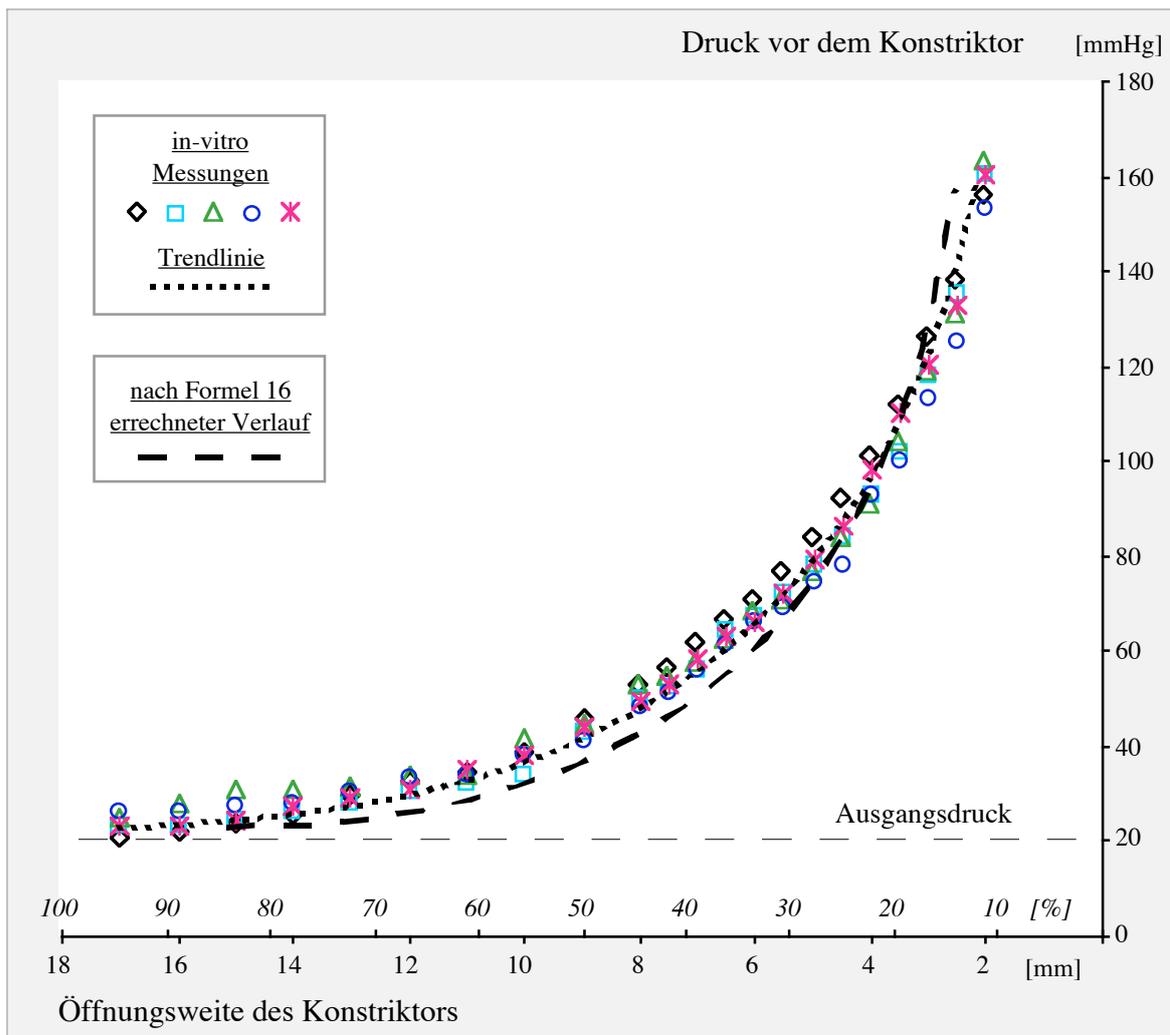


Abb. 35 Übereinstimmung des Druckanstiegverhaltens der in-vitro-Messungen am Flussmodell (Abb. 20) und der theoretischen Druckanstiegskurve (nach Formel 16 errechnet)

Der Verlauf der Kurve basiert auf einer Potenzfunktion (Bestimmtheitsmaß $r^2=0,99$) und beschreibt den Effekt, dass es erst ab einer Reduktion des Gefäßquerschnitts von 50% zu einem relevanten Anstieg des Druckgradienten am Konstriktor um 20 mmHg kommt. Der für die klinische Anwendung angestrebte Gradient um 80 mmHg, der dem proximal der

Konstriktion anliegenden Druck von 100 mmHg entspricht, wird bei einer Querschnittsreduktion auf 20 bis 25 % des Ausgangswertes erreicht. Anhand der im methodischen Abschnitt hergeleiteten Formeln (8, 16) lässt sich der theoretische Verlauf der Druck-Öffnungsweiten-Kurve an einem spaltförmig konstringierten Gefäß berechnen und ist in Abbildung 35 als gestrichelte Kurve dargestellt. Vergleicht man die statistisch ermittelte Trendlinie der in-vitro Werte mit dem theoretischen, formelbasierten Kurvenverlauf, so ergibt sich eine gute Übereinstimmung und somit ein reproduzierbares Verhältnis von Konstriktion zu Druckanstieg.

Das für die klinische Fragestellung relevante Ergebnis der in-vitro Versuche bestand darin, dass das Maß der Nachlasterhöhung mit dem Konstriktor gezielt justierbar war.

4.2 Strömungsverhältnisse am in-vitro Flussmodell

4.2.1 Kontrastcinegraphie: zirkuläre versus spaltförmige Konstriktion

Die angiographische Darstellung der Flussphänomene an der zirkulären sowie der spaltförmigen Enge sind in Abbildung 36 und 37 dargestellt. Dem jeweiligen Glasrohr sind die beiden Projektionen (anterior-posterior „AP“ und lateral „LAT“) während des Kontrastmitteldurchtritts durch die Engstelle zugeordnet. Die Kontrastcinegraphien zeigen bei zirkulärer Konstriktion am Austritt aus der Querschnittsverringering Turbulenzen, welche wie um einen zentralen Strahl angeordnete Wirbel aussahen und weit in das distale Lumen reichten (Abbildung 34). Im Gegensatz dazu bewirkte die Spaltform einen homogenen

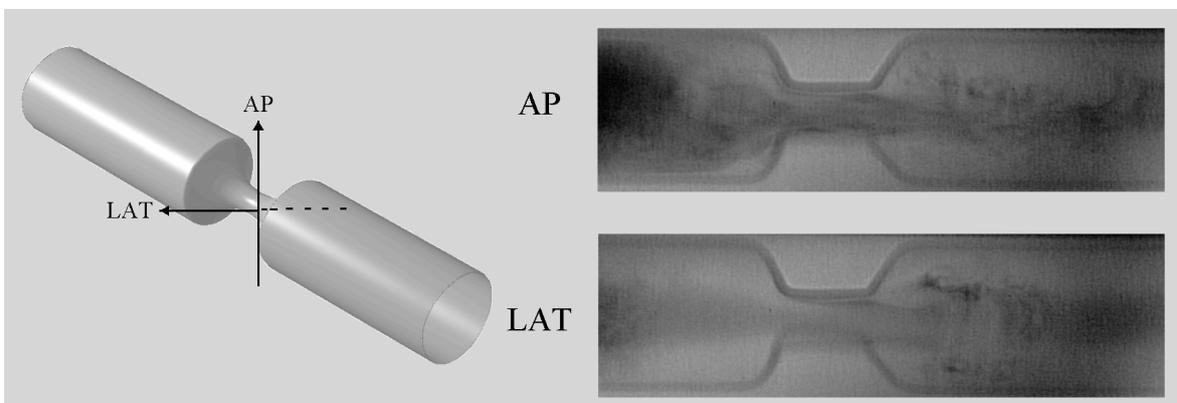


Abb. 36 Cinegraphie am Glasmodell: turbulentes Flussprofil bei zirkulärer Konstriktion (anterior-posteriore Projektion „AP“, laterale Projektion „LAT“)

Kontrastmitteldurchtritt über den gesamten Querschnitt mit geringen, unmittelbar hinter der Spaltkante endenden Verwirbelungen (Abbildung 37).

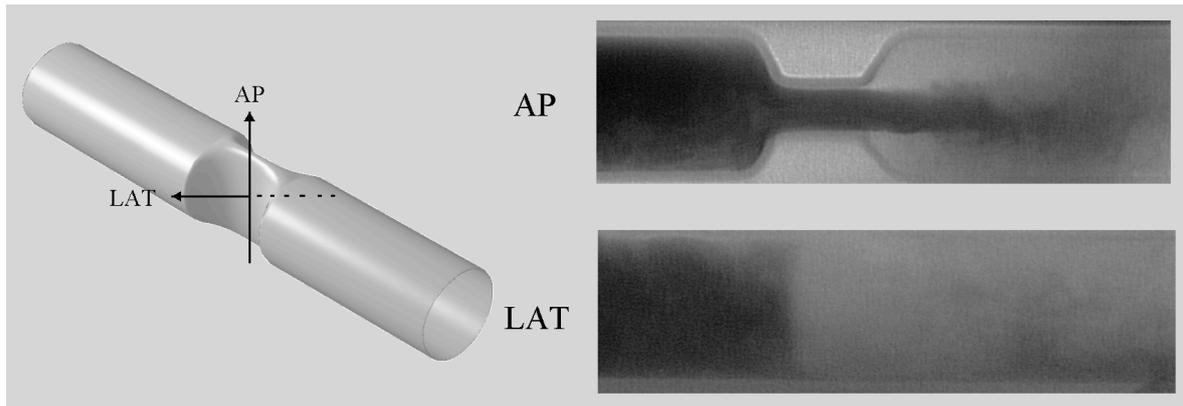


Abb. 37 Cinegraphie am Glasmodell: laminares Flussprofil bei spaltförmiger Konstriktion (anterior-posteriore Projektion „AP“, laterale Projektion „LAT“)

Um im zweiten Schritt den zusätzlichen Einfluss der Fältelungen oder Einstülpungen der Gefäßwand darzustellen, fertigten wir Kontrastcinegraphien von den Perfusionsverhältnissen im offenen Flussmodell an. Dieses platzierten wir im Strahlengang der biplanen Röntgenanlage des Herzkatheterlabors und führten Kontrastmittel proximal des Konstriktors über eine großkalibrige Kanüle ein. Die Gegenüberstellung der resultierenden

Turbulenzen und Kontrastmittelverteilungen (Abbildung 38) zeigen, dass die mit der Gore-texprothese imitierte Fältelung bei zirkulärer Konstriktion zu einer ungleichen Perfusion führte. Es bildeten sich Areale, an denen die Wände der Gefäßprothese einander anlagen und Aussparungen der Kontrastmittelanfärbung entstanden. Die

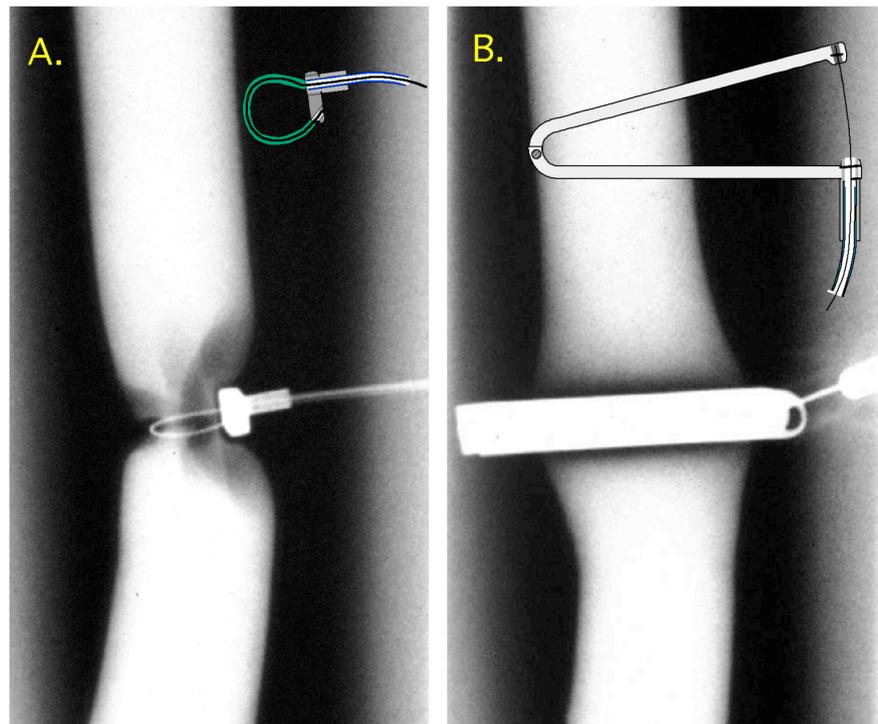


Abb. 38 angiographischer in-vitro Vergleich der zirkulären (A.) versus spaltförmigen (B.) Konstriktion an einer Gefäßprothese: bei gleicher Querschnittsfläche d.h. gleichem Gradienten kommt es bei zirkulärer Konstriktion zur ausgeprägten Fältelung der Gefäßwand und damit im Vergleich zur Spaltkonstriktion zu einer inhomogenen Perfusion des Gefäßes

schottenrockartige Fältelung des Lumens ließ sich eindrucksvoll darstellen. Übertragen auf einen in-vivo Gefäßabschnitt lässt sich postulieren, dass die nicht perfundierten Spalträume aufgrund der Stase ein erhöhtes Risiko für Thrombembolien bedeuten. Verwachsungen der anliegenden Gefäßwandanteile sind wahrscheinlich, so dass nach Beendigung der Konstriktionsperiode eine operative Erweiterung des stenotisch geworden Gefäßabschnitts notwendig ist, wie dies z.B. nach der Anlage eines Teflonbändchens (Abbildung 6) zur Drosselung des Lungenblutflusses häufig der Fall ist.

Das Perfusionsmuster bei spaltförmiger Konstriktion zeigt eine homogene Kontrastmittelverteilung ohne Aussparung von Teilen der Gefäßwand. Eine dadurch verminderte Thromboserate ist anzunehmen.

4.3 Hämodynamische Ergebnisse der Akutversuche

Von insgesamt 25 Schweinen mit einem mittleren Körpergewicht von 16,5 kg (SD $\pm 0,9$ kg) zu Versuchsbeginn durchliefen 17 Tiere einen Akutversuch.

Die reproduzierbare Steuerbarkeit des Spaltkonstriktors mit gezielter Nachlastanhebung des rechten Ventrikels während akuter Konstriktion im Rahmen von 15 Akutversuchen ist

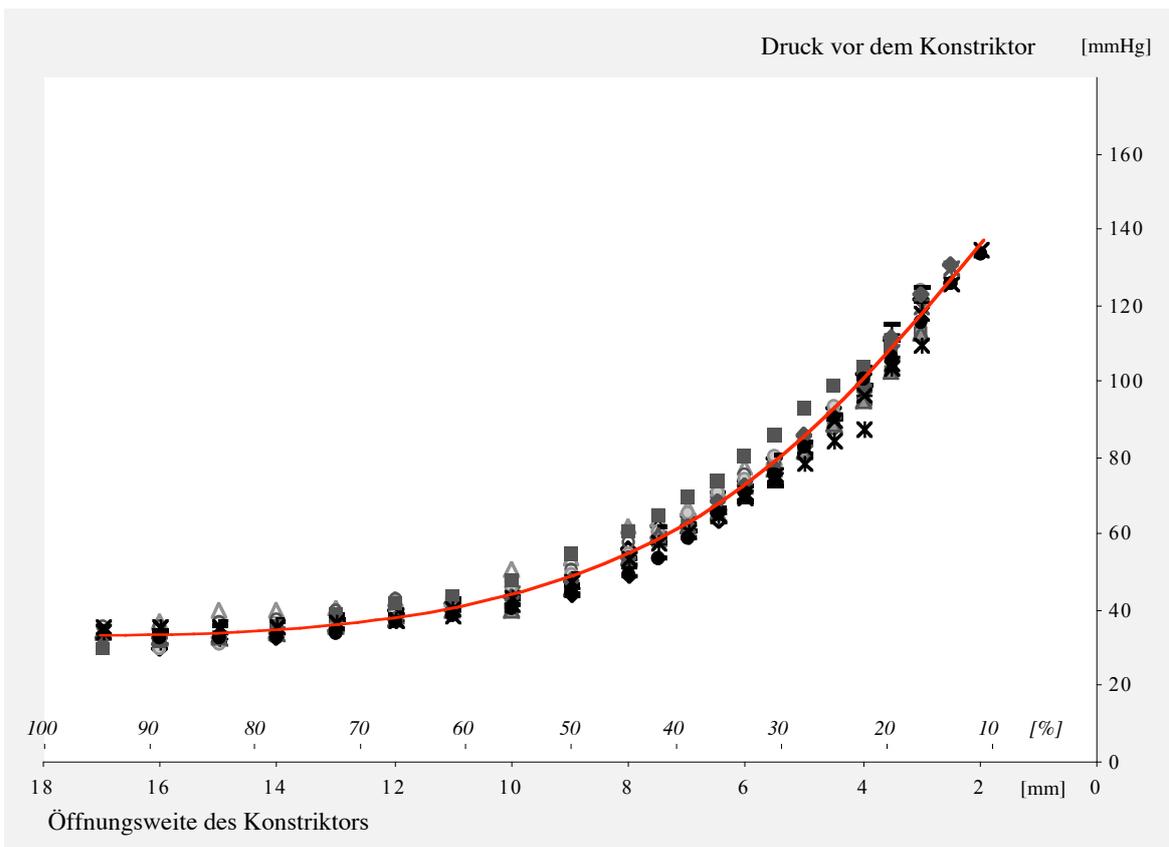


Abb. 39 Druckanstiegskurve der 15 Akutversuche:

die Darstellung der Einzelmessungen des Druckanstiegs zeigt die gut reproduzierbare Steuerbarkeit bei spaltförmiger Konstriktion im Tiermodell

in Abbildung 39 dargestellt. Der Verlauf der Druckänderung entspricht den Verhältnissen bei den in-vitro Messungen am Flussmodell (Abbildung 35).

Der typische zeitliche Verlauf der während der Konstriktion invasiv im Rahmen der Herzkatheteruntersuchungen gemessenen Parameter (rechtsventrikulärer Druck (RVP), femoralarterieller Druck bzw. Systemdruck (ABP)) ist exemplarisch in Abbildung 40 dargestellt. Die initial maximale Öffnung des Konstriktors (I.) markiert die Ausgangsposition nach Implantation des Konstriktors und Thoraxverschluß (ABP: 110/75 mmHg (Skala 0-100 mmHg), RVP 38/0-14 mmHg Skala 0-200 mmHg)). Die Herzfrequenz (110 /min) und das Herzminutenvolumen (Cardiac Index: 2,4 l/min/m²) waren im physiologischen Bereich. Der Säurebasenstatus in der Blutgasanalyse war ebenfalls unauffällig. Mit zunehmender Verringerung der Schenkeldistanz durch Drehen an dem Rändel der extrakorporalen Stellschraube nahm die durchströmte Querschnittsfläche der Pulmonalarterie ab, so dass es zum kontinuierlichen Nachlastanstieg kam. Dieser wurde bis zu einem

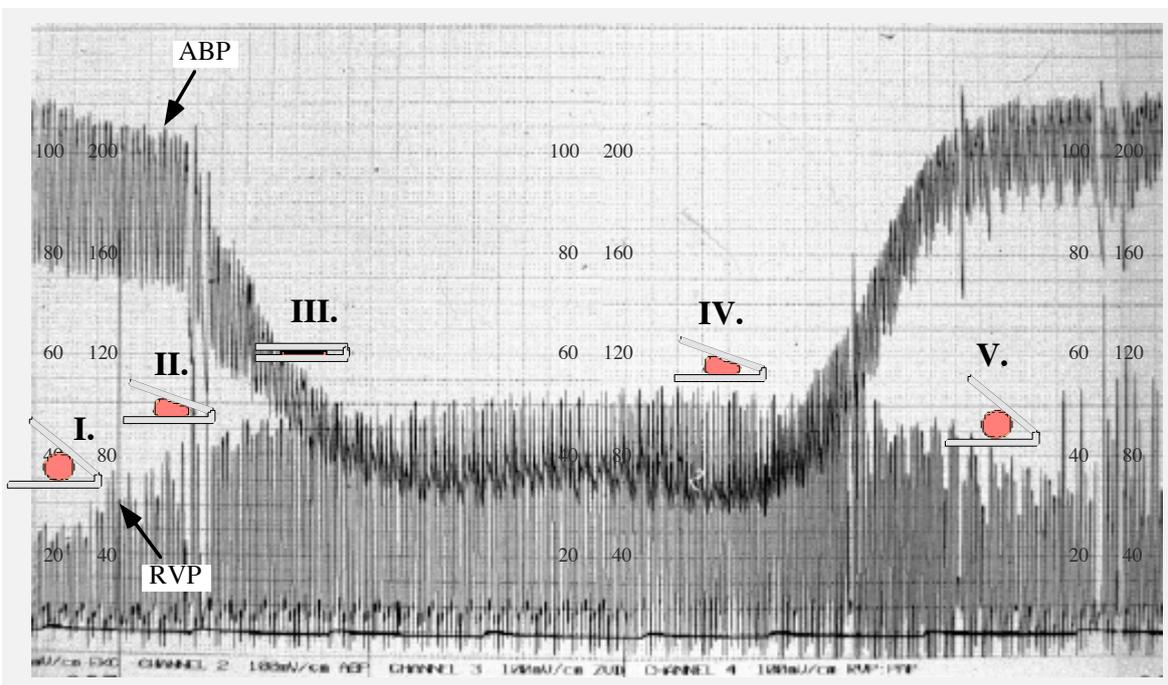


Abb. 40 akute Konstriktion: Abfall des systemarteriellen Drucks (ABP) unter akuter maximaler Konstriktion (II.-III.) und Rekompensation nach Entlastung (IV.-V.) im Vergleich zum Verlauf des rechtsventrikulären systolischen Drucks (RVP)

systolischen, rechtsventrikulären Druck von 85 mmHg (II.) unter Anstieg des enddiastolischen Drucks um 8 mmHg gut toleriert und kompensiert. Diese Position entsprach dem im klinischen Einsatz angestrebten Endstadium, an dem der rechtsventrikuläre Druck 90% des linksventrikulären betrug. Bei weiterer Konstriktion (III.) bis zur Maximalokklusion kam es zum einem rapiden Einbruch des systemarteriellen Drucks (ABP). Die Minderperfusion

der Lunge führte zu einem Füllungsdefizit des linken Ventrikels und damit zu einer nicht mehr aufrecht zu erhaltenden, systemarteriellen Perfusion mit einem Cardiac Index um $0,6 \text{ l/min/m}^2$. Nach Maximalkonstriktion wurde die Konstriktion vor der drohenden Dekompensation des rechten Ventrikels wieder reduziert (IV.). Das Minutenvolumen normalisierte sich unter dem Wiederanstieg des systemarteriellen Drucks.

Bei zwei Versuchstieren kam es unter Maximalkonstriktion zu einem passageren AV Block III. Grades mit einem ventrikulären Ersatzrhythmus. Darunter sank das Herzminutenvolumen (Cardiac Index) um 30%, was mit dem als „atrial Kick“ bezeichneten Phänomen durch den Verlust der Vorhof-Kammer-Synchronizität erklärt werden kann. Die ausbleibende atriale Komponente an der diastolischen Füllung des Ventrikels machte sich unter der noch kompensierten Nachlasterhöhung als reduziertes Minutenvolumen im Sinne einer geringeren diastolischen Vordehnung nach dem Frank-Starling-Mechanismus bemerkbar. Nach Reduktion der Konstriktion kam es zum Wiedereinsetzen des Sinusrhythmus und zur Normalisierung des Minutenvolumens mit einem Anstieg um 25%.

4.4 Hämodynamische Ergebnisse der Langzeitversuche

Neben den beschriebenen 17 Akutversuchen wurden 8 Tiere in Langzeitversuchen hinsichtlich der Tauglichkeit des Konstriktors sowie der induzierbaren Myokardhypertrophie unter Kontrolle der rechtsventrikulären Funktionsparameter untersucht. Bei 2 Tieren kam es durch Pneumonie bzw. idiopathisches Kammerflimmern zu einem nicht Konstruktions bedingten vorzeitigen Versuchsabbruch. Bei den verbleibenden Tieren betrug die mittlere Versuchsdauer 16 Tage. Es erreichten 3 Tiere eine Versuchsdauer von mehr als 2 Wochen. Die medizintechnischen Aspekte der einzelnen Entwicklungsstufen sowie die interindividuellen und auch iatrogenen Probleme wurden oben (Abschnitt 3.) geschildert. Die Effekte der Konstriktion bezüglich der rechtsventrikulären Drucke, der echokardiographischen Befunde als auch der Biopsien sollen im Folgenden anhand der Langzeitversuche II, V und VIII mit einer Versuchsdauer und Nachlasterhöhung über mehr als 2 Wochen dargestellt werden. Über diese Zeitspanne waren der Verlauf der Nachlasterhöhung sowie die resultierende Myokardhypertrophie anhand der unten aufgeführten Parameter messbar.

4.4.1 Rechtsventrikuläre Drucke

Der systolische rechtsventrikuläre Druck (RVSP) ist das Maß für die Nachlasterhöhung und damit die Zielgröße der Konstriktion. Die Messung des RVSP erfolgte invasiv über

einen bis zum Versuchsende im rechtsventrikulären Apex liegenden und zum Nacken des Tieres ausgeleiteten Katheter. Über die katheterbedingte Trikuspidalinsuffizienz ließ sich der invasiv gemessene systolische RV-Druck mittels Continuous-Wave-Doppler-Messungen nach der Bernoulli-Gleichung (Formel 4) validieren.

Abbildung 41 veranschaulicht das Verhältnis systolischer rechtsventrikulärer / systemarterieller Blutdruck im Vergleich des Ausgangswertes zum Versuchsbeginn mit dem Endwert am Versuchsende. Dabei zeigt das Verhältnis RVSP / ABP einen Zuwachs von 0,26 auf

0,85 (Versuch II), 0,27 auf 0,71 (Versuch V) bzw. 0,20 auf 0,74 (Versuch VIII).

In Abbildung 42 ist der Verlauf des rechtsventrikulären systolischen sowie enddiastolischen Drucks (RV_{SP} bzw.) zur Restöffnung des Konstriktors am Beispiel der Langzeitversuche II, V und VIII dargestellt. Durch die progressive Nachlasterhöhung über 15 Tage (Versuch II), 20 Tage (Versuch V) bzw. 23 Tage (Versuch VIII) stieg der unter Sedierung gemessene rechtsventrikuläre Spitzendruck RVSP von 32 auf 120 mmHg (Versuch II), 28 auf 78 mmHg (Versuch V) bzw. 22 auf 75 mmHg (Versuch VIII). Der enddiastolische rechtsventrikuläre Druck RVEDP zeigte einen Anstieg von 10 auf 18 mmHg (Versuch II), 9 auf 20 mmHg (Versuch V) bzw. 9 auf 17 mmHg (Versuch VIII). In Abbildung 38 ist dem zeitlichen Verlauf der rechtsventrikulären Drucke die Veränderung der echokardiographisch gemessenen Ejektionsfraktion der Flächen (Flächen-EF, s.u. „Echokardiographie“) unterlegt, um anhand dieses Maßes der Kontraktilität den Erhalt der RV Funktion parallel zum Verlauf des enddiastolischen Drucks zu demonstrieren. Unter progressiver Nachlasterhöhung auf 80% des Systemdrucks kam es nicht zu einer Abnahme der Auswurfleistung, wie sie im Akutversuch anhand des drastisch reduzierten Minutenvolumens zu erkennen war, sondern sogar zu einer deutlichen Steigerung angesichts der

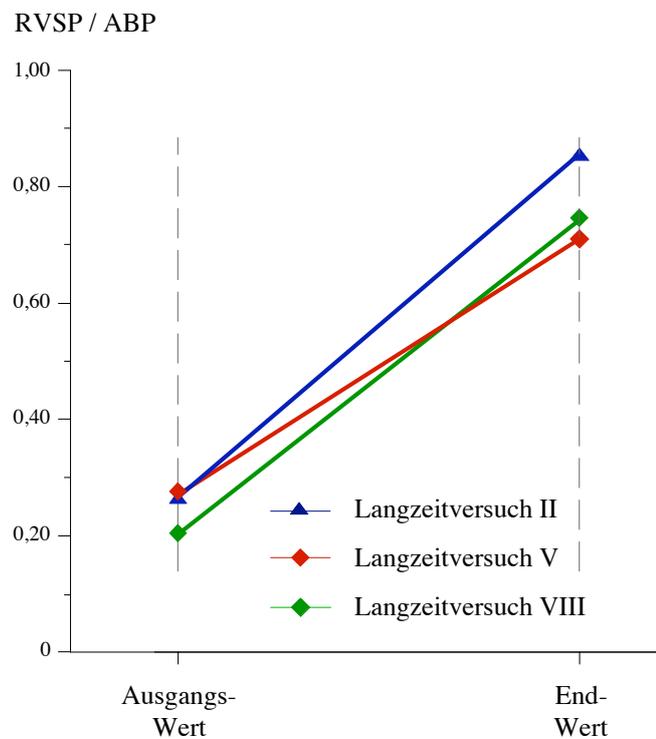
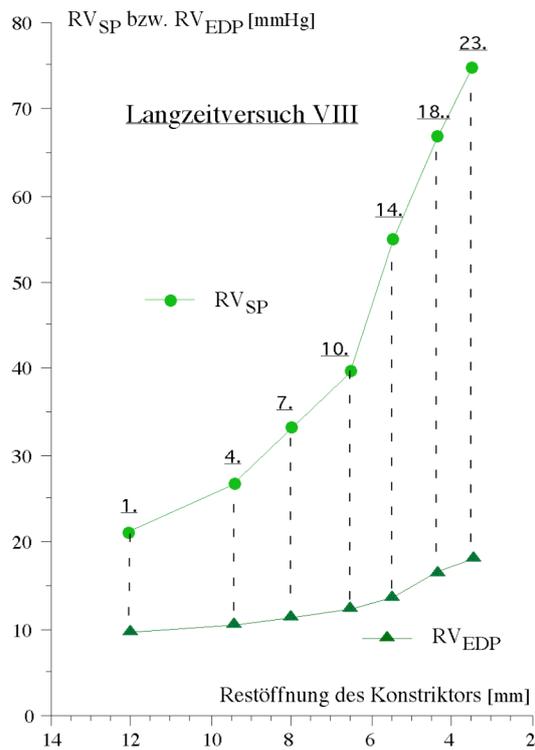
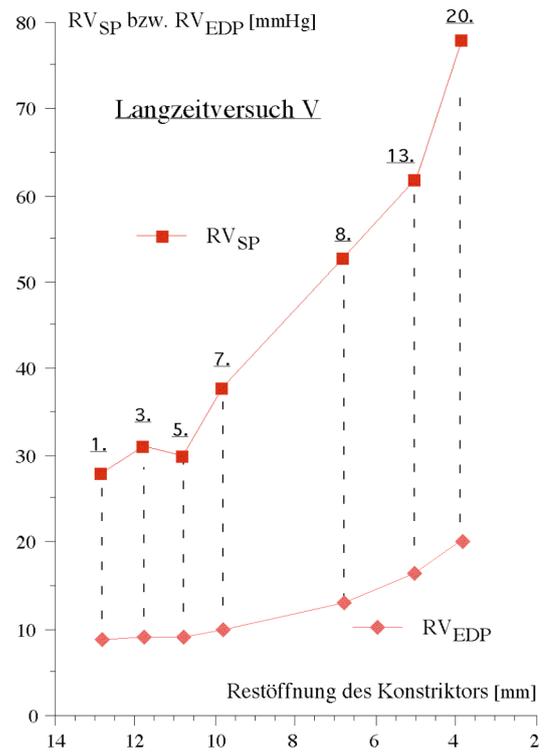
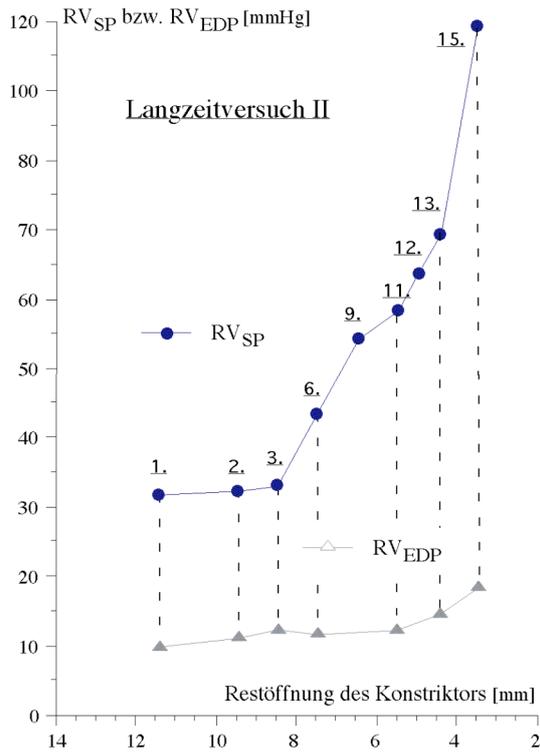


Abb. 41 Verhältnis des systolischen rechtsventrikulären (RVSP) zum systemarteriellen Druck (ABP)

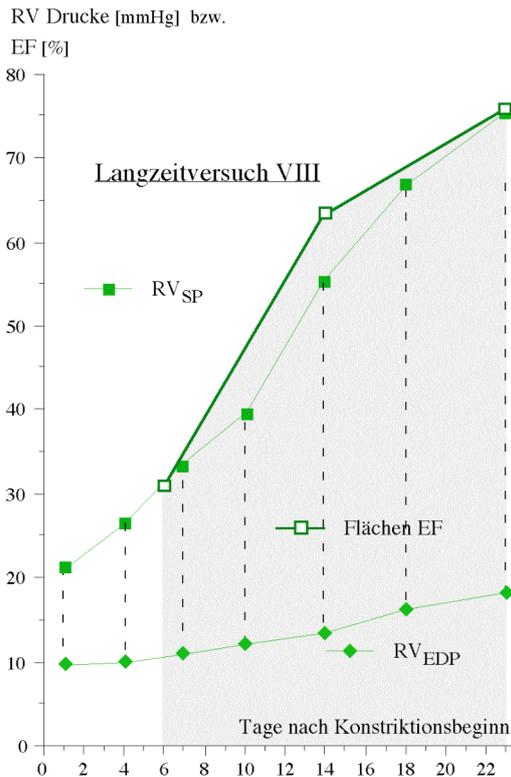
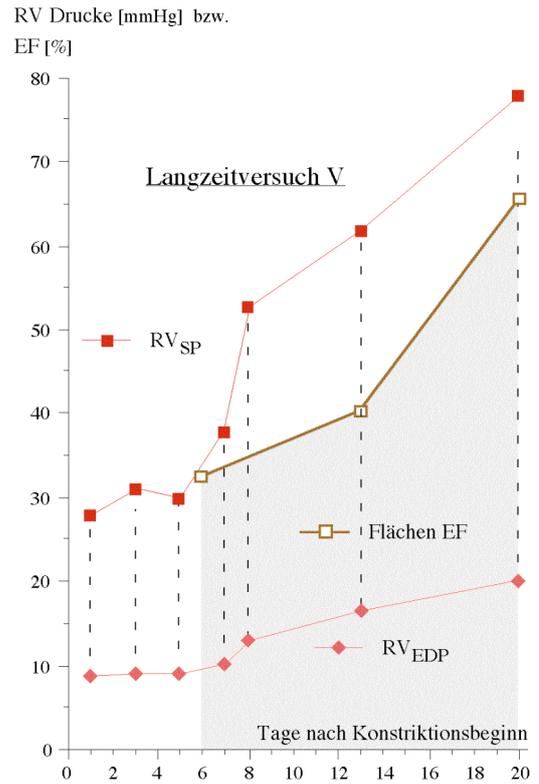
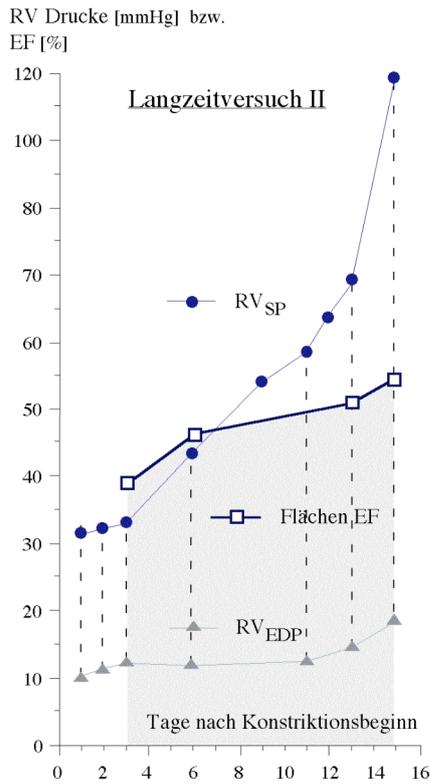
astolische rechtsventrikuläre Druck RVEDP zeigte einen Anstieg von 10 auf 18 mmHg (Versuch II), 9 auf 20 mmHg (Versuch V) bzw. 9 auf 17 mmHg (Versuch VIII). In Abbildung 38 ist dem zeitlichen Verlauf der rechtsventrikulären Drucke die Veränderung der echokardiographisch gemessenen Ejektionsfraktion der Flächen (Flächen-EF, s.u. „Echokardiographie“) unterlegt, um anhand dieses Maßes der Kontraktilität den Erhalt der RV Funktion parallel zum Verlauf des enddiastolischen Drucks zu demonstrieren. Unter progressiver Nachlasterhöhung auf 80% des Systemdrucks kam es nicht zu einer Abnahme der Auswurfleistung, wie sie im Akutversuch anhand des drastisch reduzierten Minutenvolumens zu erkennen war, sondern sogar zu einer deutlichen Steigerung angesichts der

Zunahme der Flächen-Ejektionsfraktion von 39 auf 54 % (Versuch II), 33 auf 66 % (Versuch V) bzw. 32 auf 76 % (Versuch VIII).



RV_{SP} rechtsventrikulärer systolischer Druck
 RV_{EDP} rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck
 $L.$ bis $23.$ Anzahl der Tage nach Konstriktionsbeginn

Abb. 37 Verlauf der rechtsventrikulären Drucke zur Restöffnung des Konstriktors im Langzeitversuch



RV_{SP} rechtsventrikulärer systolischer Druck
 RV_{EDP} rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck
 $Flächen EF$ Ejektionsfraktion der enddiastolischen zur endsystolischen Fläche (in %)

$$Flächen EF = 100 * \frac{Fläche\ enddiast - Fläche\ endsyst}{Fläche\ enddiast}$$

Abb. 43 zeitlicher Verlauf der rechtsventrikulären Drucke und der Flächen-Ejektionsfraktion

4.4.2 Echokardiographie

Die transthorakale Messung der echokardiographischen Parameter bei den bei den sedierten Versuchstieren erwies sich trotz Lagerung in einer speziellen Gurtkonstruktion als schwierig. Die Topographie des Schweineherzens unterscheidet sich angesichts des kielförmigen und schmalen Thorax von der des menschlichen Herzens deutlich. Außerdem bestanden erhebliche interindividuelle Variabilitäten der echokardiographischen Projektion

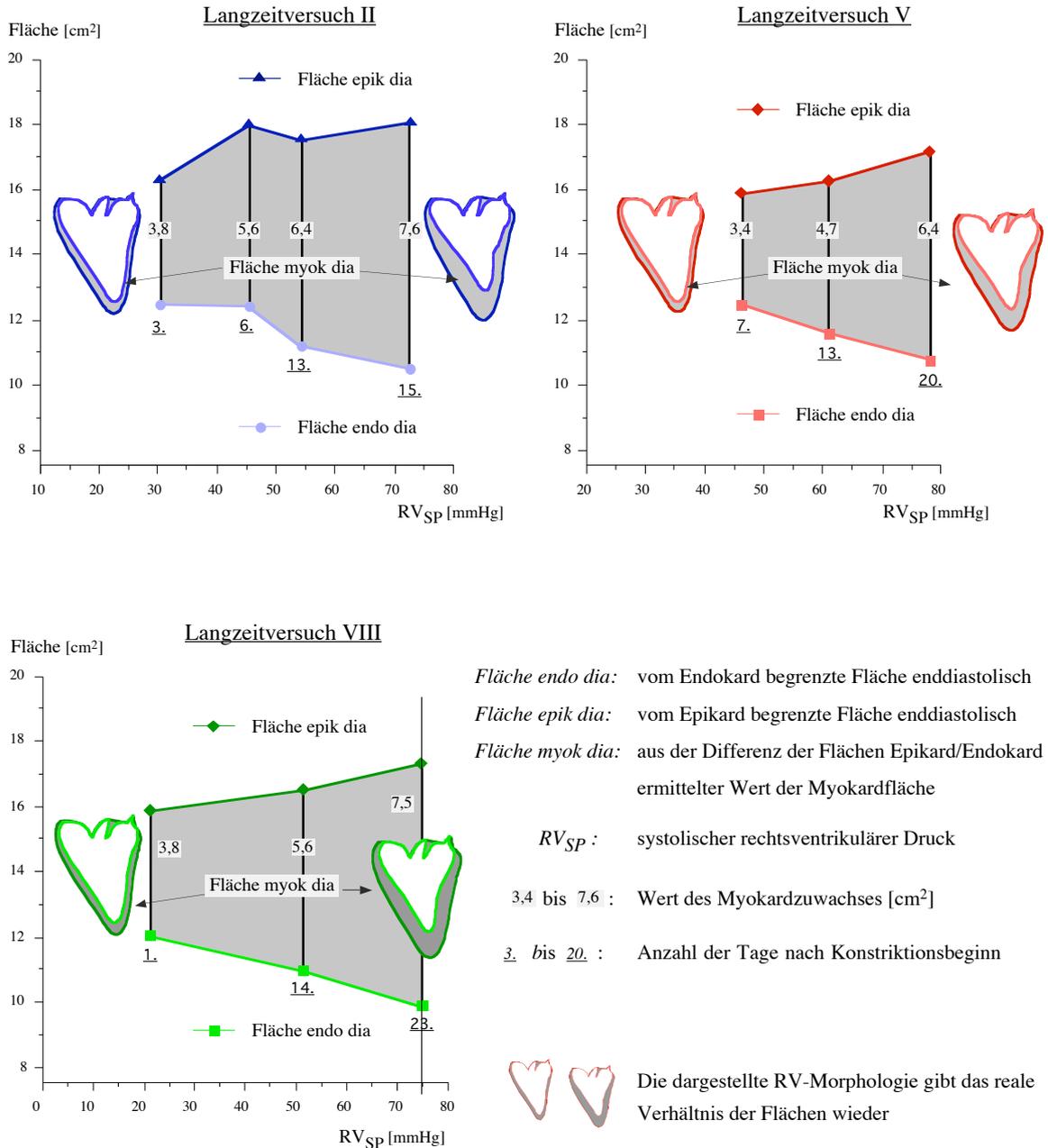


Abb. 44 Zuwachs der Myokardfläche des rechten Ventrikels unter progressiver Nachlastserhöhung (gemessen: diastolisch, 2-dimensional im Vierkammerblick)

des Schweineherzens. Und schließlich waren die transthorakalen Schallbedingungen der Tiere im postoperativen Verlauf - vergleichbar mit denen bei Patienten nach einer Herzoperation – stark artefaktverändert. Reproduzierbar erfassen ließen sich dem Vierkammerblick ähnliche Schallfenster zur Bestimmung der Flächen und Wanddicken sowie die PW- und CW-Dopplermessungen über den Klappen und großen Arterien. Die parasternale Längs- wie die kurze Achse ließen sich nicht reproduzierbar einstellen. Damit war eine valide Bestimmung der Ventrikeldiameter im M-Mode nicht möglich. Da die Berechnung der Flächen-Ejektionsfraktion zur Beurteilung der Auswurfleistung weniger anfällig für Messfehler wie die Bestimmung der Ejektionsfraktion aus den M-Modewerten ist, ließ sich der nicht erfassbare M-Mode gut kompensieren. Die Kontrolle des Druckgradienten, der am Konstriktor entstand, erfolgte invasiv im Rahmen der Katheteruntersuchungen (bis das verbliebene Restlumen keine Passage eines Katheters mehr zuließ) sowie echokardiographisch. Die Messungen mit dem CW-Doppler zeigten erneut die Problematik des echokardiographisch sich darstellenden Schweinesitus im Vergleich zu dem eines Menschen. Die konstringierte, vom Sternum des Schweines überlagerte Pulmonalarterie konnte nicht von einer hohen kurzen Achse wie beim Menschen dargestellt werden, sondern ließ sich - wie auch die Pulmonalklappe, der konstringierte Pulmonalarterienstamm und die Bifurkation - nur von einer Position tief in der Achsel des rechten Vorderlaufes einsehen. Schallschatten des Konstriktors aus Delryn sowie aus Stahl führten zu Artefakten. Die Muskelmasse wurde 2-dimensional aus der Differenz der systolischen und diastolischen Flächen errechnet. Auf eine 3-dimensionale Hochrechnung verzichteten wir bewusst zur Vermeidung sich potenzierender Fehler durch die notwendigen Korrekturfaktoren. Die Aussagen, die sich aus den echokardiographisch ermittelten Flächen der Langzeitversuche II, V und VIII ergeben, sind in Abbildung 44 dargestellt. Die rechtsventrikulären, enddiastolischen Flächen während der chronisch progressiven Nachlasterhöhung sind in realen Proportionen durch Rekonstruktion der Flächeninhalte in einem Graphikprogramm wiedergegeben. Auch ohne nähere Betrachtung der numerischen, an der y-Achse aufgetragenen sowie der als Differenz wiedergegebenen Werte veranschaulichen diese Simulationen des rechten Ventrikels das Ausmaß des Myokardzuwachses. Numerisch gesehen nahm die in der Diastole gemessene myokardiale Fläche über 15 (Versuch II), 20 (Versuch V) bzw. 23 Tage (Versuch VIII) Tage von 3,8 auf 7,6 (bzw. 3,4 auf 6,4 und 3,8 auf 7,5) cm² bei den Versuchstieren zu. Dies entspricht einem Zuwachs um 100%, 88% bzw. 97%.

4.4.3 Biopsien

Von den Langzeitversuche II, V und VIII liegen folgende Befunde der Biopsien vor (Prof. Dr. Meyer, Deutsches Herzzentrum Berlin):

Tier II Tag 15 (RV_{sp} 72 mmHg) :

Rechter Ventrikel: leichte muskuläre Hypertrophie, geringgradige diffuse perivasale und interstitielle Fibrose, Endokard zart, keine Narben.

Pulmonalarterie: diffuse Intimahypertrophie und Mediadruckbelastung proximal sowie unauffällige Intima- und Mediastruktur distal des Konstriktors.

Tier V Tag 20 (RV_{sp} 78 mmHg) :

Rechter Ventrikel: deutliche muskuläre Hypertrophie, interstitielle diffuse perivasale Fibrose, keine Narbenbildung

Pulmonalarterie: Intimahypertrophie proximal des Konstriktors, distal unauffällig.

Tier VIII Tag 22 (RV_{sp} 75 mmHg) :

Rechter Ventrikel: deutliche muskuläre Hypertrophie, geringe interstitielle diffuse perivasale Fibrose, keine Narbenbildung

Pulmonalarterie: ausgeprägte Intimahypertrophie proximal des Konstriktors, dichtere Anordnung der elastischen Fasern im Vergleich zum distalen Abschnitt.