

**Aus dem
Institut für Veterinär-Anatomie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin**

**Computertomographisch gestützte Makro- und Mikromorphometrie von
Blutgefäßen des Göttingen Minipigs®**

Ein Beitrag zum Refinement biomedizinischer Forschungsansätze

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
Christine Müller
Tierärztin aus Kyritz**

**Berlin 2010
Journal-Nr.:3455**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.- Prof. Dr. L. Brunnberg
Erster Gutachter: Univ.- Prof. Dr. J. Plendl
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. F. Jung
Dritter Gutachter: Prof. Dr. R. Berg

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

miniature pigs, blood vessels, computed tomography, morphometrics, arteries,
veins

Tag der Promotion: 09.02.2011

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-86664-935-4

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2010

Dissertation, Freie Universität Berlin

D 188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2011

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung und Ziel.....	1
2 Literaturteil.....	2
2.1 Das Schwein als Tiermodell für die Humanmedizin	2
2.2 Minipigs in der biomedizinischen Forschung	3
2.2.1 Hanford Miniature Pig	4
2.2.2 Yukatan Miniature Pig und Yukatan Micro Pig.....	5
2.2.3 Sinclair Miniature Pig	5
2.2.4 Göttingen Minipig	6
2.3 Besonderheiten in Haltung und Zucht des Göttingen Minipigs.....	7
2.4 Anatomische und physiologische Besonderheiten des Herzkreislaufsystems des Göttingen Minipigs	11
2.5 Anatomische Studien zum Blutgefäßsystem des Göttingen Minipigs.....	13
3 Tiere, Material und Methoden	15
3.1 Tiere	15
3.1.1 Alters- und Körpermassenentwicklung.....	15
3.1.2 Narkose.....	16
3.1.3 Präparative Darstellung der Blutgefäße	16
3.2 CT-gestützte Morphometrie der Blutgefäße	17
3.2.1 Blutgefäßinnendurchmesser	17
3.2.2 Blutgefäßlängen	20
3.2.3 Blutgefäßvarianten	23
3.3 Histologie.....	23
3.4 Statistik	24
4 Ergebnisse	25
4.1 Alters- und Körpermassenentwicklung	25
4.2 Präparative Darstellung der Blutgefäße.....	25
4.3 CT-gestützte Morphometrie der Blutgefäße	30
4.3.1 Blutgefäßinnendurchmesser	30
4.3.1.1 Zeitliche Entwicklung zwischen dem 12. und 17./21. Monat	30
4.3.1.2 Vergleich Bauch- und Rückenlage	34
4.3.1.3 Vergleich Venen und Arterien.....	44
4.3.1.4 Vergleich herznaher und herzferner Blutgefäße.....	45
4.3.2 Blutgefäßlängen	48
4.3.2.1 Zeitliche Entwicklung zwischen dem 12. und 17./21. Monat	48
4.3.2.2 Vergleich Bauch- und Rückenlage	49

4.3.2.3	Vergleich linker und rechter Körperhälfte	51
4.3.3	Lagebeziehungen der Blutgefäße im Halsbereich	53
4.3.4	Blutgefäßvarianten	53
4.3.4.1	V. subclavia	53
4.3.4.2	V. renalis.....	56
4.3.4.3	A. renalis.....	58
4.3.4.4	Venöse Inselbildungen	60
4.4	Histologie.....	64
5	Diskussion.....	69
5.1	Alters- und Körpermassenentwicklung	70
5.2	Präparative Darstellung der Blutgefäße.....	71
5.3	CT-gestützte Morphometrie der Blutgefäße	71
5.3.1	Zeitliche Entwicklung zwischen dem 12. sowie 17.-21. Monat	71
5.3.2	Vergleich Bauch- und Rückenlage.....	74
5.3.3	Blutgefäßinnendurchmesser	76
5.3.4	Blutgefäßlängen	79
5.3.5	Blutgefäßvarianten	80
5.3.5.1	V. subclavia	81
5.3.5.2	V. renalis.....	81
5.3.5.3	A. renalis.....	82
5.3.5.4	Venöse Inselbildungen	83
5.4	Histologie.....	90
5.5	Synopsis	91
6	Zusammenfassung	92
7	Summary	94
8	Literaturverzeichnis.....	96
9	Anhang	107
9.1	Anhang 1: kleinster (min) und größter (max) Innendurchmesser eines jeden Messpunktes des ausgereiften Blutgefäßsystems beim Göttingen Minipig (17.-21. Monat)	107
9.2	Anhang 2: Querschnittsflächen und Innendurchmesser des ausgereiften Blutgefäßsystems beim Göttingen Minipig (17.-21. Monat).....	112
9.3	Anhang 3: Längen des ausgereiften Blutgefäßsystems beim Göttingen Minipig (17.-21. Monat)	115
9.4	Anhang 4: Blutgefäßinnendurchmesser von Gruppe 1 (12. Monat) und Gruppe 2-3 (17.-21. Monat) in Bauch- und Rückenlage beim Göttingen Minipig	117

9.5 Anhang 5: Blutgefäßlängen von Gruppe 1 (12. Monat) und Gruppe 2-3 (17.-21. Monat) in Bauch- und Rückenlage beim Göttingen Minipig.....	122
9.6 Alters- und Körpermassenangaben des Einzeltieres zu Beginn und zum Ende der Studie	126
10 Publikationsverzeichnis.....	127
11 Danksagung	128
12 Selbstständigkeitserklärung.....	129

Abkürzungsverzeichnis:

a	Jahr
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
AID	Landwirtschaftlicher Auswertungs- und Informationsdienst
BL	Bauchlage
BMELV	Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz
ca.	circa
caud.	caudalis
com.	communis
cran.	cranialis
CTA	CT-Angiographie
CT	Computertomographie
d	Tag
dex.	dextra
et al.	et alii/aliae
etc.	et cetera
ext.	externa
fem.	femoralis
Gött.	Göttingen
Gr.	Gruppe
h	Stunde
HE	Hämatoxylin-Eosin
Hg	Quecksilber
i.m.	intramuskulär
int.	interna
i.v.	intravenös
jug.	jugularis
kaud.	kaudal
kran.	kranial
m	männlich
max	größter Wert zum CT-Untersuchungstag
Max	Maximum
min	kleinster Wert zum CT-Untersuchungstag
Min	Minimum

Mini.	Minipig
mittl.	mittlerer
Mo	Monat
n	Anzahl
prof.	profundus
prox.	proximal
PSS	Porcine Stress Syndrom
Rec.	Recessus
ren.	renalis
RL	Rückenlage
sin.	sinistra
SPF	specific pathogen free
Stabw.	Standardabweichung
supf.	superficialis
Tab.	Tabelle
Tr.	Truncus
V.	Vena
Vv.	Venae
v.a.	vor allem
vs.	versus
w	weiblich
Wo	Woche
z.B.	zum Beispiel
zit. v.	zitiert von
zw.	zwischen

1 Einleitung und Ziel

In Deutschland stellt das Schwein das am häufigsten in der biomedizinischen Forschung verwendete Großtiermodell dar (Tierversuchszahlen 2009; www.bmelv.de, 2010), wobei etwa die Hälfte der Tiere (Tierversuchszahlen 2009: 43 %; www.bmelv.de, 2010) in der Erforschung und Entwicklung von Medizinprodukten (z.B. Blutgefäßprothesen und Herzschrittmacher) eingesetzt werden. Für Fragestellungen in der Herzkreislaufforschung haben sich insbesondere Minipigs als geeignet erwiesen, da sie bereits mit 20 Monaten als voll ausgereift gelten (Großschweinerassen erst nach ca. 2,5-3 Jahren) und in ihren anatomisch-physiologischen Merkmalen des Herzkreislaufsystems dem Menschen sehr ähnlich sind.

Trotz der zunehmenden Verbreitung des Tiermodells Minipig sind derzeit insbesondere für die in Europa am häufigsten eingesetzte Zuchtlinie "Göttingen Minipig" keinerlei systematische Daten zur Anatomie und Histologie des Blutgefäßsystems verfügbar. Diese Daten sind allerdings essentiell für eine Tierversuchsplanung, die der Forderung nach einem Refinement im Sinne der 3 R nach RUSSEL und BURCH (1959) gerecht werden soll.

Ziel dieser Arbeit war es daher, in einem grundlagenorientierten, hauptsächlich anatomisch-makroskopischen sowie unterstützend in einem histologischen Ansatz biomedizinisch bedeutsame arterielle und venöse Blutgefäße des Göttingen Minipigs sowohl in der Länge wie auch im Innendurchmesser im Zeitverlauf mittels kontrastmittelgestützter Computertomographie (CT) zu charakterisieren.

2 Literaturteil

2.1 Das Schwein als Tiermodell für die Humanmedizin

Das Schwein zeichnet sich durch eine weitgehende Übereinstimmung zahlreicher physiologischer und anatomischer Parameter mit denen des Menschen aus und eignet sich daher besonders als Modelltier in der biomedizinischen Forschung. 2009 wurden 13637 Schweine in Deutschland zu Versuchszwecken eingesetzt, davon 5840 Tiere zur Erforschung und Entwicklung von Medizinprodukten (Tierversuchszahlen 2009; www.bmelv.de, 2010).

Ähnlichkeiten zwischen Schwein und Mensch sind insbesondere für folgende Organe und Organsysteme feststellbar: Magen, Darm, Pankreas, Niere, Haut, Skelett und Herzkreislaufsystem (Kirkman 1989; Havenaar, Meijer et al. 1995).

Die Physiologie des Verdauungssystems des Schweines weist größere Übereinstimmungen zum Menschen auf als die anderer Labortiere (Beglinger, Becker et al. 1975). Zudem besitzt das Schwein wie auch der Mensch einen unverzweigten Ductus pancreaticus und eignet sich aus diesem Grund für Untersuchungen der Pankreassekretion (Bollen, Hansen et al. 2000 a).

Auch in anderen Organsystemen konnte eine vergleichbare Morphologie zwischen Schwein und Mensch dargestellt werden. Es wurde gezeigt, dass das Schwein den gleichen morphologischen Aufbau der Niere aufweist wie der Mensch (Bollen, Hansen et al. 2000 a). Außerdem ähneln sich anatomische als auch metabolische Eigenschaften der Haut und deren Zellerneuerung von Mensch und Schwein. Aus diesem Grund wird das Schwein bevorzugt in Studien zur perkutanen Absorption, Wundheilung und Toxikologie der Haut eingesetzt (Haring, Gruhn et al. 1963; Mahl, Vogel et al. 2006; Küchler, Radowski et al. 2009).

Die Regenerationsfähigkeit des Knochens und vergleichbare Elektrolytwerte machen es zudem zu einem geeigneten Tiermodell im Bereich Osteosynthese- und Anästhesieforschung (Becker, Beglinger et al. 1976; Oldigs 1981; Becker 1986; Schmelzeisen, Boetel et al. 1991).

Neben den anatomisch-morphologischen Übereinstimmungen zwischen Schwein und Mensch stellt sich auch die Ausprägung vieler metabolischer und biochemischer Prozesse funktionell identisch zwischen beiden Spezies dar. Das Göttingen Minipig neigt, wie auch der Mensch, zum Übergewicht (Bollen, Madsen et al. 2005), weshalb es sich zur Metabolismus- und Endokrinologieforschung eignet (Haring, Gruhn et al. 1967; Bellinger, Merricks et al. 2006). Da die Ausprägung der metabolischen Funktionen denen des Menschen sehr nahe kommt, prädisponiert dies das Schwein für präklinische pharmazeutische Forschungen (Haring, Gruhn et al. 1967; Mahl, Vogel et al. 2006).

Die Transplantation von tierischen Organen in den menschlichen Organismus wird zunehmend als Alternative zur Organspende diskutiert (Gonzalez Martin, Garcia Buitron et al. 2008; Meltzer, Weiss et al. 2008). Bereits in den 60iger Jahren beschrieben allerdings HARING et al. (1963), dass Mensch und Schwein ein ähnliches Erregerspektrum besitzen. FRAZIER (1985) fand im Blut mehrerer Minipiglinien das Typ-C-Retrovirus, welches bei Organtransplantationen mit übertragen werden kann (Blusch, Patience et al. 2002; Denner 2010). PATIENCE et al. (1997) konnten in einer weiteren Studie nachweisen, dass porcine Retroviren humane Zelllinien infizieren können. Hierin spiegeln sich unter anderem die Limitationen der Versuchstierart Schwein als Spenderorganismus für Xenotransplantationen wider (Bollen, Hansen et al. 2000 b).

Im Fokus dieser Studie steht vornehmlich die Charakterisierung des Kreislaufsystems des Göttingen Minipigs, da insbesondere diese Zuchtlinie aufgrund seiner humanäquivalenten kardiovaskulären Eigenschaften in der Herzkreislaufforschung als Tiermodell genutzt wird. Erkrankungen des Herzkreislaufsystems sind bislang die häufigste Todesursache in Deutschland. Im Jahr 2009 erlag mit 42 % nahezu jeder zweite Deutsche einem Tod, deren Ursache eine Herzkreislauferkrankung zugrunde lag (www.gbe-bund.de/glossar/Todesursachenstatistik.html, 2010). Aus diesem Grund ist die Erforschung des Kreislaufsystems ein bedeutsamer Schwerpunkt der Wissenschaft.

2.2 Minipigs in der biomedizinischen Forschung

In der biomedizinischen Forschung wurden bis Mitte des 20. Jahrhunderts vorwiegend die traditionellen großen Hausschweinerassen (z.B. Deutsche Landrasse, Pietrain, Duroc, Yorkshire) eingesetzt, die primär als lebensmittelliefernde Tiere mit dem züchterischen Ziel einer hohen Mastleistung produziert werden (Beglinger, Becker et al. 1975). Um den Erfordernissen einer Labortierhaltung gerecht werden zu können, wurden Mitte des 20. Jahrhunderts in zunehmendem Maße systematisch kleinwüchsige Schweine gezüchtet.

Als Minipigs werden die durch Züchtung entstandenen, kleinwüchsigen Versuchsschweine bezeichnet. Es handelt sich hierbei nicht um einen hypophysären Zwergwuchs (Oldigs 1970) und auch nicht um die in der freien Wildbahn vorkommenden Zwergschweine (Georgiev und Schoen 1973). Das Minipig entstand durch Einkreuzung verschiedener Rassen mit anschließender Selektion auf Kleinwüchsigkeit.

Für die meisten Minipigs existieren bislang keine einheitlichen Zuchtstandards wie sie bei den traditionellen Hausschweinerassen in Form von Herdbuchprogrammen bekannt sind. Aus diesem Grund wird das Minipig nicht als eigenständige Rasse, sondern als Zuchtlinie bezeichnet.

Für den Forschungsbereich stehen mittlerweile eine Reihe sehr gut charakterisierter Minipig-Zuchtlinien auch in SPF-Qualität (specific pathogen free) zur Verfügung, von denen im angelsächsischen Bereich vor allem das Hanford, Yukatan und Sinclair Miniature Pig etabliert sind. Im europäischen Raum sind insbesondere die Göttingen Minipigs von Bedeutung.

An dieser Stelle soll des Weiteren auf den Unterschied zwischen Körpermasse und Körpergewicht hingewiesen werden. Die Körpermasse eines Tieres wird in der physikalischen Einheit Kilogramm (kg) angegeben. Das Gewicht demgegenüber ist die Kraft, mit der ein Körper einer bestimmten Masse von der Erde infolge der Erdanziehungskraft angezogen wird. Dementsprechend ist das Körpergewicht im Vergleich zur Körpermasse ortsabhängig und verringert sich mit zunehmender Entfernung zum Erdmittelpunkt, da die Erdanziehungskraft und damit Fallbeschleunigung abnimmt. Eine handelsübliche Waage ermittelt das Gewicht eines Körpers. Wird jedoch eine Waage benutzt, bei der die Anziehung einer Masse mit anderen geeichten Massestücken verglichen wird, also eine Waage mit zwei sich balancierenden Wägestücken, so wird die Masse des Körpers ermittelt (Margaretha 2002; Nagel 2002; Rostock 2003). Die auf diese Weise erfasste Körpermasse ist unabhängig von örtlichen Gravitations- und Höhenlagenunterschieden auf der Erde an jedem Ort identisch.

2.2.1 Hanford Miniature Pig

Das Hanford Miniature Pig wurde vorrangig für den Einsatz in der radiologischen und dermatologischen Forschung gezüchtet mit dem Ziel, ein Tier mit weißer Haut- und Haarfarbe hervorzubringen. Die Zuchtlinie wurde an den Hanford Laboratories in Richland, Washington, USA entwickelt (Bustad, Horstman et al. 1966).

Es wurden in dieser Zuchtlinie weiße Palouse-Sauen mit einem kleinwüchsigen Pitman-Moore-Eber vereint und zusätzlich hellhäutige Sumpfeber aus Luisiana eingekreuzt (Bustad, Horstman et al. 1966; Bustad 1968; England 1968; Friedrich 1968; Panepinto 1996).

Hanford Miniature Pigs erreichen eine Körpermasse von ca. 70 kg. Vorrangige Zuchtziele sind Größe, Körpermasse, Körperbau, gute Fruchtbarkeit und frühe Geschlechtsreife, Haut- und Haarfarbe, Haardichte, Umgänglichkeit und Widerstandsfähigkeit. Es ähnelt in seinem äußeren Erscheinungsbild dem Hausschwein, ist aber sehr viel kleiner. Die Hanford Miniature Pigs zeichnen sich durch besonders gute Muttereigenschaften aus, sie haben wenige Geburtskomplikationen und nur selten Milchmangel (Leucht, Gregor et al. 1982).

2.2.2 Yukatan Miniature Pig und Yukatan Micro Pig

Das Yukatan Miniature Pig hat seinen Ursprung in Mexiko, wo es vom dort beheimateten Yukatan Peninsula abstammt. Die weitere genetische Entwicklung und Selektion erfolgte seit 1972/73 an den Swine Laboratories der Colorado State University (Panepinto und Phillips 1986).

Die Tiere besitzen eine nackte, faltige Haut mit schiefergrauer Hautfarbe. Sie weisen große Stehohren und eine kurze Schnauze auf. Eine Yukatan Miniaturesau erreicht eine Körpermasse von 70 kg, ein Eber kann bis zu 83 kg schwer werden. Diese Tiere zeichnen sich durch ein besonders ruhiges und verträgliches Wesen aus. Sie erreichen eine Schulterhöhe von 57 cm (Leucht, Gregor et al. 1982; Panepinto und Phillips 1986; Panepinto 1996).

Mittlerweile gibt es das Yukatan Miniature Pig auch in Mikroversion, welche in Colorado 1978 entwickelt wurde. Es erreicht dann eine Körpermasse von 39 bis 54 kg und eine Schulterhöhe von 40 cm (Panepinto und Phillips 1981; Panepinto und Phillips 1986).

Dieses Minipig wird insbesondere für Metabolismus- und Diabetesstudien sowie für ophthalmologische Studien eingesetzt. Es wurden für diese Zuchtlinie spezielle Zuchtprogramme etabliert, um Tiere mit diabetogener Tendenz zu selektieren und in der Diabetesforschung einzusetzen. Zudem wurden ophthalmologische Studien zur Evaluierung physiologisch-anatomischer, okulärer Strukturen durchgeführt, um in toxikologischen Studien pharmakokinetische Einflüsse differenzieren zu können (Phillips, Panepinto et al. 1979; Panepinto, Phillips et al. 1982; Panepinto und Phillips 1986; Saint-Macary und Berthoux 1994; Bellinger, Merricks et al. 2006).

2.2.3 Sinclair Miniature Pig

Die Ausgangszucht des Sinclair Miniature Pigs hat seinen Ursprung im Bundesstaat Minnesota, USA. 1949 begann am Hormel Institute der University of Minnesota in Austin durch Prof. Winters das Minnesota Miniature Pig-Zuchtprogramm, von dem sich das Sinclair Miniature Pig unmittelbar ableitet (Bouchard, McLaughlin et al. 1995; Panepinto 1996).

Die Basiszucht dieses Minipigs umfasst das schwarze Guinea-Schwein aus Alabama, verwilderte Eber von der Pazifik-Insel Catalina und Piney Wood-Schweine aus Louisiana. Zusätzlich wurde 1957 noch das Ras-n-Lansa-Schwein von Guam eingekreuzt, welches einen ausgeprägten Zwergwuchs einbrachte (Dettmers und Rempel 1968; Beglinger, Becker et al. 1975) und Yorkshires, um eine weiße Hautfarbe in die Linie einzuführen (Bouchard, McLaughlin et al. 1995; Panepinto 1996).

Es sind behaarte Minipigs mit weißer oder farbiger Haut und guten Muttereigenschaften (England 1968; Beglinger, Becker et al. 1975). Die Ausgangszucht verschiedener

Minipiglinien, wie auch die des Göttingen Minipigs, geht auf das Minnesota Miniature Pig zurück (Bouchard, McLaughlin et al. 1995; Panepinto 1996).

Die weitere Entwicklung zum heutigen Sinclair Miniature Pig erfolgte seit 1965 an der Sinclair Comparative Medicine Research Farm an der University of Missouri. Es erreicht mit etwa 10 Monaten eine Körpermasse von 42 bis 60 kg (Tumbleson, Middleton et al. 1969; Bouchard, McLaughlin et al. 1995).

Das Sinclair Miniature Pig wird vorrangig für Alkoholstudien und zur Erforschung des kutanen malignen Melanoms eingesetzt. Auf diesem Gebiet hat es große Relevanz, da Melanome bei dieser Zuchtlinie ebenso wie beim Menschen in der Epidermis entstehen (Panepinto 1996; Becker 2006). Von besonderem Interesse ist das Sinclair Miniature Pig, da es spontane Regressionen vieler maligner Melanome aufweist, die unter anderem mit dem Auftreten von Anti-Melanom-Antikörpern im Blut einhergehen (Cui, Chen et al. 1995).

2.2.4 Göttingen Minipig

Die Nachfrage nach Schweinen für humanäquivalente Tierversuche führte 1960 zur Züchtung des Göttingen Minipigs durch Prof. Dr. F. Haring am Institut für Tierzucht und Haustiergenetik der Universität Göttingen auf der Versuchswirtschaft Friedland (Glodek 1981).

Es stellte eine Kreuzung aus zwei kleinwüchsigen Schweinen dar, dem Minnesota Miniature Pig und dem Vietnamesischen Hängebauchschwein. Die Göttingen Minipigs zeichnen sich durch einen kurzen, gedrungenen Körper mit kräftigem Fundament aus. Die Körpermasse einer erwachsenen Sau liegt durchschnittlich bei $35 \pm 7,3$ kg (Glodek, Bruns et al. 1977). Es besitzt weiterhin eine Sattelnase, einen kurzen Rüssel und kleine stehende Ohren.

Das Göttingen Minipig vereinte Typ und Temperament des Minnesota Miniature Pigs mit der Kleinwüchsigkeit und guten Fruchtbarkeit des Vietnamesischen Hängebauchschweins (Sambraus 2001).

Das kleinwüchsige Vietnamesische Hängebauchschwein stammt vom südostasiatischen Bindenschwein (*Sus scrofa vittatus*) ab und zeichnet sich durch einen Senkrücken, einen bis zum Boden reichenden Hängebauch, einen kurzen, breiten Kopf mit verkürztem Rüssel, Stehohren und feingliedrigen Extremitäten aus. Es neigt zum starken Fettansatz. Es gibt zwei Farbvarianten vom Vietnamesischen Hängebauchschwein; einfarbig grau-schwarz oder schwarz-weiß gescheckt (Sambraus 2001).

Um für den dermatologischen und radiologischen Forschungsbereich den rein weißen Tieren Rechnung zu tragen, wurde eine weitere Einkreuzung mit der Deutschen Landrasse vorgenommen, wodurch eine weiß-dominante Linie der Göttingen Minipigs entstand (England 1968; Abd El-Nabi 1975; Sambraus 2001). Man unterscheidet daher eine „bunte“ von einer „weißen Linie“.

1969 wurde eine SPF-Zuchtanlage auf der Versuchswirtschaft Relliehausen der Universität Göttingen errichtet, in der seither die Basiszuchtpopulation gezüchtet wird (Pedigree-Auszucht) (Svendsen 2006). Die Lizenz für diese Zuchtlinie wurde später an Fa. Ellegaard Göttingen Minipigs[®] aus Dänemark/Dalmoose übertragen.

Es hat sich gezeigt, dass das Schwein viele morphologische und physiologische Ähnlichkeiten zum Herz- und Kreislaufsystem des Menschen besitzt (Beglinger und Becker 1981; Grabitz, Neuss et al. 1996; Bushi, Assaf et al. 2008). Das Göttingen Minipig kommt dabei in verschiedensten Forschungsbereichen zur Anwendung, unter anderem im kardiovaskulären Bereich (Schulz, Rose et al. 1995; Webb 1997; Schulz, Niederer et al. 2000; Voss, Thielmann et al. 2000), als Modell für die Knochenheilung (Büchter, Wiechmann et al. 2006; Spies, Schnurer et al. 2008), in der dermatologischen (Jacobsen, Mohammadi-Tabrasi et al. 2007) und radiologischen Forschung (van den Aardweg, Arnold et al. 1990; Vogel und Singer 1997), für pharmakologisch-toxikologische Studien (Seidenkranz, Holtz et al. 1975; Grote, Schulz et al. 1977; Becker und Beglinger 1979; Becker, Beglinger et al. 1984; Bollen und Ellegaard 1997; Skaanild und Friis 1997; Svendsen 1997) und in der Transplantationschirurgie (Lange, Erhard et al. 1997; Gotterbarm, Reitzel et al. 2003).

2.3 Besonderheiten in Haltung und Zucht des Göttingen Minipigs

Im Gegensatz zu den konventionellen Hausschweinerassen, deren Entwicklungsstadien vom Neonaten zum adulten Tier zeitlich und begrifflich eindeutig definiert sind, ist bei den Minipigs eine derartige Zuordnung zu Entwicklungsabschnitten nur bedingt möglich. Dies liegt daran, dass die Zucht des Göttingen Minipigs erst 50 Jahre alt ist und die Charakterisierung dieses Tiermodells noch nicht vollständig abgeschlossen ist. So fehlen bislang beispielsweise Zeitangaben zum Epiphysenfugenschluss (Tsutsumi, Katagiri et al. 2004) und Ausreifung des Blutgefäßsystems.

In der Gegenüberstellung der einzelnen Lebensphasen der Deutschen Landrasse als Vertreter der konventionellen Hausschweinerassen und dem Göttingen Minipig wird deutlich, dass insbesondere die Präadultphase beim Göttingen Minipig bisher anatomisch wenig charakterisiert ist (Tab. 1).

Da verschiedene Autoren in ihrer Zuordnung vom Göttingen Minipig zur juvenilen, präadulten und adulten Lebensphase voneinander differieren, ist es zu empfehlen, sich vorerst an den Lebensabschnitten der klassischen Hausschweinerassen nach Tabelle 1 zu orientieren. Demnach sind die Juvenilphase bis zum Absetzalter, die Präadultphase vom Absetzalter bis zum Erreichen der maximalen Körpermasse und die Adultphase als Zeitabschnitt nach Er-

reichen der maximalen Körpermasse definiert. Es müssten weitere anatomische Merkmale charakterisiert werden, welche auf zeitlich bedingte Veränderungen untersucht wurden, um andere Einteilungskriterien zu schaffen. Es sei demnach an dieser Stelle nicht ausgeschlossen, dass sich derartige zeitliche Zuordnungen an anderen Eigenschaften als der Körpermasse orientieren können. Tabelle 1 soll lediglich dem Verständnis von Altersangaben wie juvenil, präadult und adult dienen.

Tab. 1: Einteilungskriterien des Lebenszyklus der Deutschen Landrasse und des Göttingen Minipigs (1 (Richtlinien für die Haltung von Schweinen), 2 (AID-Nutztierhaltung, CD-ROM), 3 (Walstra 1980), 4 (Abd El-Nabi 1975), 5 (Glodek 1981), 6 (Köhn, Sharifi et al. 2007 b), 7 (Bollen und Ellegaard 1997), 8 (Holtz und Bollen 2001), 9 (Smidt und Kather 1975), 10 (Sambraus 2001), 11 (König und Liebich 2008), 12 (Tsutsumi, Katagiri et al. 2004))

		Deutsche Landrasse ^{1, 2, 3}		Göttingen Minipig ^{4, 5, 6}	
Lebensphase	Einteilungskriterien	Körpermasse	Alter	Körpermasse	Alter
Juvenil	Geburt	1-1,5 kg	1. d	0,45 kg ⁷	1. d ⁷
	Saugferkel	bis 6-9 kg	bis 3.-5. Wo		
Präadult	Absetzen	6-9 kg	3.-5. Wo	3-5 kg	6.-8. Wo
	Absetzferkel	bis 25-30 kg	bis 11.-12. Wo		
	Läufer	25-30 kg	11.-12. Wo		
	Geschlechtsreife: w	70-80 kg ⁸	5.-6. Mo ⁸	7-9 kg ^{7, 9}	3.-4. Mo ^{7, 9}
	Geschlechtsreife: m	80-90 kg ⁸	5. Mo ⁸	9-11 kg ^{7, 9}	4.-5. Mo ^{7, 9}
	Mastdauer	25 bis 110 kg	110-130 d		
	Tageszunahme	700-800 g/d		2 kg/Mo	
	Schlachtung	110 kg	25.-28. Wo		
Adult	maximale Körpermasse	w: 250 kg ¹⁰	w: 2,5 a	w: 35 kg	20.-24. Mo
		m: 300 kg ¹⁰	m: 3 a	m: 45 kg	20.-24. Mo
	Fugenschluss prox. Femur		3 a ¹¹		42. Mo ¹²

In der Gegenüberstellung des altersabhängigen Körpermassenverlaufes eines Göttingen Minipigs mit dem eines Deutschen Landrasse-Tieres (Abb. 1) wird deutlich, dass die Deutsche Landrasse ihre Endmasse von 200 bis 300 kg in einem Alter von 2,5 bis 3 Jahren erreicht (Bollen, Hansen et al. 2000 a). Demgegenüber erreicht ein Göttingen Minipig der weißen Linie bereits mit 20 bis 24 Monaten seine Endmasse von 35 bis 45 kg (Glodek, Bruns et al. 1977; Holtz und Bollen 2001; Köhn, Sharifi et al. 2007 b). Dies bedeutet, dass das Wachstum eines Göttingen Minipigs in wesentlich kürzerer Zeit abgeschlossen ist als bei der Deutschen Landrasse.

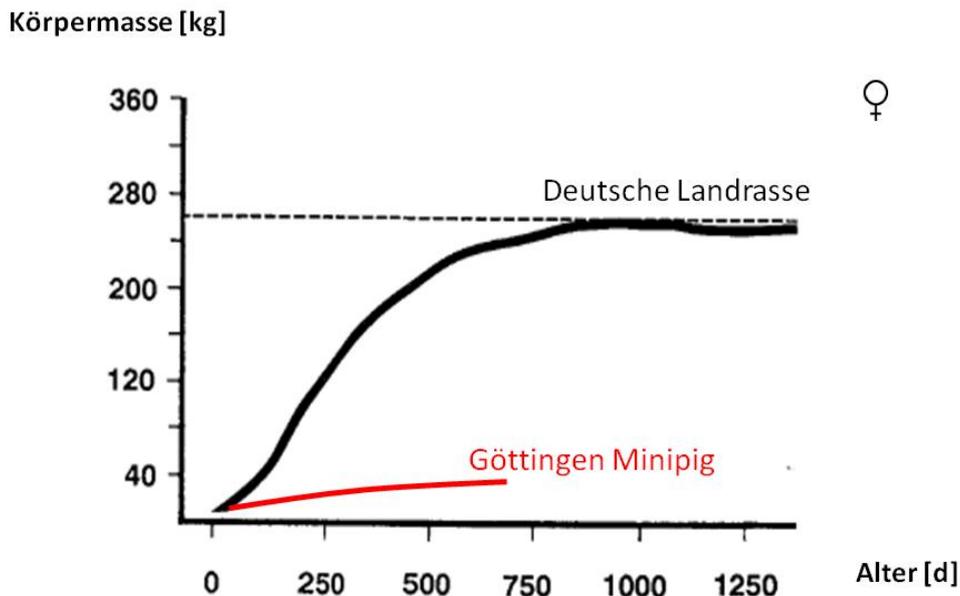


Abb. 1: Körpermassenentwicklung der Deutschen Landrasse und des Göttingen Minipigs (Walstra 1980; Köhn, Sharifi et al. 2007 b), modifiziert

Die Körpermasse eines ausgewachsenen Göttingen Minipigs entspricht 1/6 der Endmasse der Deutschen Landrasse (Glodek, Bruns et al. 1977).

KÖHN et al. (2007 b) verglichen die Wachstumskurven vom Göttingen Minipig mit denen vom Hausschwein (Abb. 1) und stellten dabei fest, dass das Göttingen Minipig von der Geburt bis zum 160. Lebenstag einer nahezu linearen Körpermassenentwicklung folgt. Das Hausschwein hingegen zeigt in den ersten 7 Lebenswochen nur geringe Massenzunahmen und danach einen stärkeren Körpermassenanstieg, der ab ca. 2,5 Jahren in eine Körpermassenstagnation übergeht (Walstra 1980) (Abb. 1). Dadurch nimmt die Körpermassenkurve einen sigmoidalen Verlauf an (Köhn, Sharifi et al. 2007 b).

Eine nicht lineare Körpermassenzunahme bedeutet eine stärkere Belastung des Herz-Kreislaufsystems, da das relative Herzwachstum beim Hausschwein bereits mit 4 Wochen (Holub, Filka et al. 1966) abgeschlossen ist.

KÖHN et al. (2007 a) untersuchten desweiteren die Zuchtparameter für eine niedrige Körpermasse am Göttingen Minipig. Die Heritabilität für Kleinwüchsigkeit liegt beim Göttingen Minipig bei 0,2.

Das Göttingen Minipig wird als Tiermodell in der Forschung zunehmend wegen seiner vorteilhaften Charaktereigenschaften, die durch Einkreuzung des Minnesota Miniature Pigs erzieht wurden (Gregor und Leucht 1976; Lehmann 1998), und aufgrund seiner geringen Größe und dem damit einhergehenden niedrigen Futter- und Platzbedarf eingesetzt (Beglinger, Becker et al. 1975; Glodek 1981; Beynen, Coates et al. 1993).

2.4 Anatomische und physiologische Besonderheiten des Herzkreislaufsystems des Göttingen Minipigs

Das Göttingen Minipig weist aufgrund seines limitierten Wachstums im Vergleich zum konventionellen Hausschwein ein belastbareres Herzkreislaufsystem auf (Georgiev und Schoen 1973).

So besitzen Göttingen Minipigs eine höhere relative Herzmasse als konventionelle Hausschweine. Sie liegt bei den Tieren bei 0,33 % der Körpermasse im Alter von 205 Tagen (Rühl 1971) und nimmt mit zunehmender Körpermasse und Alter ab (Hesse 1921; Glodek 1981).

So ergab sich bei präadulten Göttingen Minipigs mit einer Körpermasse von 22 kg eine absolute Herzmasse von 81 ± 19 g (Glodek 1981) und bei Tieren mit einer Körpermasse von 38 kg (205 d) ergab sich ein Wert von 122 ± 20 g (Rühl 1971); die relative Herzmasse sank in diesem Vergleich entsprechend von 0,37 % auf 0,33 % mit steigender Körpermasse und Alter (Rühl 1971; Glodek 1981).

Ein relativ größeres Herz ist leistungsfähiger, da es in der Lage ist, mehr Blut pro Zeiteinheit auszustoßen, das zur peripheren Durchblutung zur Verfügung steht (Reindell, Kiefer et al. 1967; Holt, Rhode et al. 1968).

Beim Göttingen Minipig beträgt das relative Herzminutenvolumen von präadulten (21,5 kg) Tieren 14,6 ml/100 g Körpermasse (Wyler, Kaeslin et al. 1979; Glodek 1981) und das von juvenilen (3 kg) Tieren 23,3 ml/100 g Körpermasse (Wyler, Kaeslin et al. 1979). Das Herzschlagvolumen des Göttingen Minipigs (21,5 kg) beträgt durchschnittlich 24,7 ml (Glodek 1981) und steigt mit zunehmendem Alter und Körpermasse auf 44,7 ml an (49,8 kg) (Aleman, Gomez et al. 2008). Diese Werte stimmen mit denen des Menschen überein (Wyler, Kaeslin et al. 1979). Auffällig hierbei ist die starke Differenz des relativen Herzminutenvolumens zwischen juvenilen und präadulten Tieren, was durch eine nicht lineare Abhängigkeit zwischen Herz- und Körperwachstum zu erklären ist, da die relative Herzmasse ebenso mit zunehmendem Alter und Körpermasse sinkt (Rühl 1971).

Ein im Vergleich zu den traditionellen Hausschweinerassen leistungsstarkes, relativ größeres Herz beim Göttingen Minipig spiegelt sich auch in einer stabileren Herzfrequenz wider. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass diese Tiere umgänglicher und zutraulicher sind als die traditionellen Hausschweinerassen und sich daher schnell an den Umgang mit dem Menschen und an Versuchsabläufe gewöhnen (Glodek 1981). Aus diesem Grund reagieren die Tiere weniger gestresst auf Manipulationen und besitzen eine stabilere Herzfrequenz.

STUBHAN et al. (2008) untersuchten im Tagesprofil Herzkreislauf-Parameter am frei laufenden, präadulten Göttingen Minipig (1 Jahr alt, 22-32 kg) mittels Telemetrie und stellten dabei eine Herzfrequenz von nur 56/min fest. Vergleichend dazu liegt die Herzfrequenz von Hausschweinen zwischen 99/min (140-240 kg) und 118/min (30-45 kg) (Spörri 1954; Hannon, Bossone et al. 1990) und ist damit doppelt so hoch wie beim Göttingen Minipig.

Die stabilere Herzfrequenz äußert sich beim Göttingen Minipig auch in einem beständigen Diastolen-Systolen-Quotienten größer 1. Der Diastolen-Systolen-Quotient in Ruhe liegt beim Göttingen Minipig (125 d; 17,5 kg) bei durchschnittlich 1,2 (Beglinger, Becker et al. 1975). Bei traditionellen Hausschweinerassen (45-95 kg) beträgt dieser 1,19 bis 1,2 (Engelhardt 1963; Kronberger 1966). In Ruhe scheint sich der Diastolen-Systolen-Quotient zwischen Miniatur- und Hausschwein nicht wesentlich zu unterscheiden, jedoch gaben einige Autoren für das Hausschwein einen Quotienten unter 1 an (Spörri 1954). Es ist schwierig, den wahren Ruhewert zu ermitteln, da das Hausschwein bereits nach kleinsten Belastungen beziehungsweise Manipulationen mit einer starken Erhöhung der Herzfrequenz reagiert (Engelhardt 1963). Nach Belastung bei gleichzeitiger Erhöhung der Herzfrequenz sinkt der Quotient beim Hausschwein (45-95 kg) sehr schnell auf Werte um 0,8 (Engelhardt 1963), wodurch das Arbeiten mit diesen Tieren aufgrund einer möglichen Kreislaufinsuffizienz (Spörri 1954; Spörri 1966) unter Belastung erschwert wird.

Bei den Minipigs konnte auch bei starken körperlichen Belastungen nie eine Herzinsuffizienz beobachtet werden (Beglinger, Becker et al. 1975) und eine adäquate Durchblutung des Myocards kann gewährleistet werden (Sanders, White et al. 1977).

Der stabilere Diastolen-Systolen-Quotient beim Göttingen Minipig begründet sich daher vor allem auf eine stabilere, niedrigere Herzfrequenz.

Vergleicht man die mittleren arteriellen Blutdrücke von Göttingen Minipig und Hausschwein miteinander, so geben HANNON et al. (1990) für das präadulte Hausschwein (20-25 kg) einen mittleren arteriellen Blutdruck von $102 \pm 9,3$ mmHg an; mit zunehmendem Alter besitzt das Hausschwein (45-95 kg) einen Blutdruck von 133 mmHg in Ruhe (Engelhardt 1963). Das präadulte Göttingen Minipig (24 kg) besitzt dahingegen einen Blutdruck von 97 ± 14 mmHg (Svendsen und Carter 1989). STUBHAHN et al. (2008) geben unter stressfreien Telemetriebedingungen für das präadulte Göttingen Minipig (22-32 kg) einen mittleren Blutdruck von 105 mmHg an. Der Blutdruck steigt mit zunehmendem Alter und Körpermasse (Georgiev und Schoen 1973; Glodek 1981).

Ein weiterer Parameter, welcher sich positiv auf das Herzkreislaufsystem des Göttingen Minipigs auswirkt, ist der Durchmesser der Herzmuskelfasern. Dieser fällt beim Göttingen Minipig kleiner aus als beim Hausschwein (Unshelm 1971), was über einen kürzeren Diffusionsweg wiederum mit einer besseren Versorgung des Myocards für diese Zuchtlinie einhergeht.

Das präadulte Göttingen Minipig besitzt zudem einen Hämoglobingehalt von 15-17 g/dl Blutvolumen (Seidenkranz 1974; Seidenkranz, Holtz et al. 1975; Grote, Schulz et al. 1977). Diese Werte liegen deutlich über dem Hämoglobingehalt von 12-13 g/dl der Hausschweinerassen (Wachtel 1963; Kolb 1989), weshalb die Sauerstofftransportkapazität des Blutes beim Göttingen Minipig größer ist. Das Hausschwein ist demzufolge in Stresssituationen

gezwungen, einem erhöhten Sauerstoffbedarf durch Erhöhung der Herzfrequenz gerecht zu werden (Lyhs und Wachtel 1966).

Auch genetisch bedingte Defekte wie das Porcine Stress Syndrom, eine Erkrankung, die bei den Hausschweinerassen wie Pietrain und Deutsche Landrasse noch regelmäßig beobachtet wird (Ernst 1989), konnten bisher bei den Minipigs nicht festgestellt werden (Swindle 2007 c).

Insgesamt prädisponieren die Vorteile in Zucht, Haltung und Herzkreislaufsystem des Göttingen Minipigs im Vergleich zur konventionellen Hausschweinerasse diese Zuchtlinie für den Einsatz insbesondere im kardiovaskulären Forschungsbereich.

2.5 Anatomische Studien zum Blutgefäßsystem des Göttingen Minipigs

Viele Kreislaufparameter wurden beim Göttingen Minipig bereits charakterisiert, jedoch bestehen hinsichtlich anatomischer, makro- und mikromorphometrischer Charakterisierung des Blutgefäßsystems noch Lücken. Es wurden bisher nur einzelne Blutgefäße ausschnitthaft im Rahmen von präklinischen, kardiovaskulären Studien beschrieben (Georgieva, Koch et al. 1973; Glodek 1981).

Für die Projektplanung und -durchführung von vaskulären Studien ist es jedoch von essentieller Bedeutung, die physiologischen Parameter (z.B. Durchmesser und Länge eines Blutgefäßes, Aufbau und Größe einzelner Blutgefäßwandschichten) und die anatomischen Charakteristika (z.B. häufig auftretende Blutgefäßvarianten) zu kennen, um Reaktionen des Blutgefäßes nach interventionellen oder operativen Eingriffen von einer ermittelten Bezugsgröße differenzieren zu können (Rickert, Scheithauer et al. 2007).

In der folgenden Tabelle 2 sind alle anatomisch-makroskopischen Arbeiten über verschiedene Blutgefäßbereiche aufgelistet, welche für das Göttingen Minipig bisher detaillierter beschrieben wurden. Systematische anatomisch-histologische Studien zur Charakterisierung und Zusammensetzung einzelner Blutgefäßwandschichten fehlen bislang zum Göttingen Minipig.

Tab. 2: Überblick der anatomischen Studien zu verschiedenen Blutgefäßen beim Göttingen Minipig

Blutgefäß	Quelle
Blutgefäßversorgung der Baueingeweide	(Engelmann 1971)
Angioarchitektur des Magens	(Trixl 1973)
Kopfblutgefäße, v.a. Venenplexus und Anastomosen	(Holtermann 1975)
Ohrblutgefäße	(Georgieva, Koch et al. 1973)
Mikrozirkulation der Netzhaut	(Tsacopoulos, Babel et al. 1974)
Hautarterien von Hals, Rumpf und Extremitäten	(Sajitz 1973)
Vaskularisierung des Hüftknochens	(Schmelzeisen, Boetel et al. 1991)
Korrosionsmodell Aa./Vv. pulmonales	(Vollmerhaus, Roos et al. 1999)
Korrosionsmodell Endstrombahn des Klauenbettes	(Vollmerhaus 1972)
Herz und Herzeigengefäße	(Mühlenbruch 1970)
Koronarien	(Georgieva, Koch et al. 1973)
	(Swindle 2007 a)
	(Swindle 2007 b)
Aorta	(Swindle 2007 a)
	(Konrad, Weber et al. 2000)
	(Holtz und Kallweit 1981)
A. carotis	(Swindle 2007 a)
A. iliaca interna	(Swindle 2007 a)
Aa. iliacae	(Froelich, Hoppe et al. 1997)

3 Tiere, Material und Methoden

Die in-vivo Experimente wurden vom Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin (LaGeSo) genehmigt und in der Forschungseinrichtung für experimentelle Chirurgie der Medizinischen Fakultät, Charité Campus Virchow-Klinikum, der Humboldt-Universität zu Berlin durchgeführt (ISO 9001 zertifiziert).

3.1 Tiere

Die Untersuchungen erfolgten an 18 weiblichen Tieren, die von Ellegaard, Göttingen Minipig[®] (Dalmose, Dänemark) im Alter von 12 (n=12) und 17 Monaten (n=6) bezogen wurden.

Die Tiere wurden entsprechend der Guidelines of the European Societies of Laboratory Animal Sciences in konventioneller Haltung in Buchten und Gruppen von 6 Tieren bei einem Tag-Nacht-Rhythmus von 12/12 Stunden, einer relativen Luftfeuchtigkeit von 55±10 % und Temperaturen zwischen 15-24 °C gehalten. Sie erhielten ein Diätfutter für Minipigs (Ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Germany) bei restriktiver Fütterung, um der Obesitas vorzubeugen (Ritskes-Hoitinga und Bollen 1997; Bollen, Madsen et al. 2005).

3.1.1 Alters- und Körpermassenentwicklung

Die insgesamt 18 Tiere setzten sich zusammen aus 6 Tieren, welche im 12. Lebensmonat (357±39 d) computertomographisch untersucht wurden (Gruppe 1) und 12 Tieren, welche im 17. und 21. Lebensmonat (511±24 d und 620±37 d) untersucht wurden. Die Messungen an diesen Tieren wurden entsprechend dem Alter der Tiere zum jeweiligen Messzeitpunkt in die Gruppen 2 und 3 eingeteilt (Tab. 3). Die Körpermasse wurde mit Hilfe einer Dezimalwaage erfasst.

Tab. 3: Alter und Körpermasse der Tiere (n=18)

	n	Status	Alter [Monat]	Körpermasse [kg]
Gruppe 1	6	präadult	12±1	29,4±4,5
Gruppe 2	12	Ende präadult	17±1	28,3±3,0
Gruppe 3	12	adult	21±1	34,7±4,5

Innerhalb dieser Studie wurden die Präadultphase (Gruppe 1 und 2) vom Absetzalter bis zum Erreichen der maximalen Körpermasse und die Adultphase (Gruppe 3) als Zeitabschnitt nach Erreichen der maximalen Körpermasse definiert.

Zur Untersuchung des Blutgefäßsystems wurden von den Tieren der Gruppe 1 über einen Untersuchungszeitraum von 27 Tagen (ca. 1 Monat) durchschnittlich 2 computertomographische Ganzkörperaufnahmen jeweils in Bauch- und Rückenlage angefertigt.

Von den Tieren der Gruppe 2 und 3 wurden über einen Untersuchungszeitraum von 111 Tagen (ca. 4 Monate) durchschnittlich 5 computertomographische Ganzkörperaufnahmen jeweils in Bauch- und Rückenlage angefertigt.

3.1.2 Narkose

Um die Tiere computertomographisch zu untersuchen und vor der Blutgefäßentnahme, wurden die Tiere anästhesiert. Dazu wurde ihnen 24 Stunden zuvor das Futter entzogen, bei freiem Zugang zu Wasser.

Die Tiere erhielten eine Prämedikation mit 0,5 ml Atropin intramuskulär (i.m.) (Atropinum sulfuricum, 1 mg/ml, Eifelfango, Bad Neuenahr-Ahrweiler, Germany).

Die Tiere wurden anästhesiert mit Ketamin i.m. (27 mg/kg, Ursotamin™, 100 mg/ml, Serumwerk Bernburg, Germany), Xylazin i.m. (3,5 mg/kg, Rompun™ TS, 20 mg/ml, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Germany) und Azaperon i.m. (3 ml/Tier; Stresnil™, 40 mg/ml, Janssen Animal Health, Neuss, Germany). Zusätzlich wurden die Tiere kontinuierlich mit einer Elektrolytlösung intravenös (i.v.) infundiert (Ionosteril™, Fresenius, Bad Homburg v.d.H., Germany).

3.1.3 Präparative Darstellung der Blutgefäße

Drei Tiere der Gruppe 3 wurden in Narkose durch Ausbluten getötet, um die Blutgefäße präparativ untersuchen zu können. Es erfolgte unmittelbar nach dem Tod eine am Institut für Veterinär-Anatomie entwickelte Salzfixierung beziehungsweise -konservierung (Janczyk, Weigner et al. 2010), um alle drei Tiere vergleichend darstellen zu können. Dazu wurde zunächst die Salzlösung über die A. carotis communis in das Blutgefäßsystem injiziert und anschließend der gesamte Tierkörper in die Salzlösung gelegt.

Nach Fixierung (1 Woche) der Tierkörper wurden zur besseren Darstellung des Blutgefäßsystems 300 ml einer Latexmilch (Neotex FA, weiß, Karl Treske GmbH, Berlin, Germany), welche mit rotem Granulatfarbstoff (BASF, Ludwigshafen, Germany) eingefärbt wurde, ebenfalls über die A. carotis communis des Tieres injiziert. Nach Aushärtung der Latexmilch (ca. 6-10 h) wurden die Blutgefäße stumpf präpariert und anschließend fotografisch dokumentiert.

3.2 CT-gestützte Morphometrie der Blutgefäße

Zur Untersuchung des Blutgefäßsystems wurde den Tieren im Standardbolus-Verfahren ein nichtionisches, iodhaltiges Kontrastmittel (120 ml/Tier, XenetiX[®] 350, Guerbet GmbH, Sulzbach, Germany, 350 mg/ml Iod) über die V. auricularis lateralis injiziert. Der Standardbolus ermöglicht aufgrund seiner fixen Läufe und einer zeitlich konstanten Injektionsrate den Start der CT-Messung nach einer definierten Zeitverzögerung (Scandelay 60-70 s). Auf diese Weise wurde das Blutgefäßsystem monophasisch gemischt arteriovenös gescannt.

Die Datenakquisition erfolgte an einem 64-Zeilen-Mehrschicht-CT (Light Speed 64[®]; GE Medical Systems, Milwaukee, USA) bei 120 kV und Auto mA (noise index 15, 300-500 mA).

Während der CT-Untersuchung wurde mit einem Rotationsvorschub von 55 mm bei einer Kollimation von 64×0,625 mm und einer Gesamtschichtdicke von 55 mm (Pitch=1) gearbeitet. Die Rotationszeit betrug 0,4 s bei einer Scandauer von ca. 3 s für eine Länge von 30 cm entlang der z-Achse. Die Positionierung des Tieres und die anschließende computer-tomographische Untersuchung benötigten pro Tier wenige Minuten.

Das Tierbildarchiv wurde durch Herrn Dr. S. Niehues angefertigt. Die Bildanalyse erfolgte unter Verwendung der Advantage Windows 4.2-Software (GE Medical Systems, Milwaukee, USA). Es wurde mit einer Matrix von 512×512 Pixel gearbeitet. Das Rekonstruktionsintervall betrug 1,25 mm.

Es erfolgte die Vermessung der Längen und Innendurchmesser von Blutgefäßen des Hals-, Körperstamm-, und proximalen Gliedmaßenbereichs beim Göttingen Minipig in Bauch- und Rückenlage anhand der akquirierten Bilddaten. Die Blutgefäße wurden aufgrund des begrenzten Auflösungsvermögens des CT ab einem Innendurchmesser größer 1 mm erfasst. Bei paarig angelegten Blutgefäßen erfolgte die Vermessung bilateral.

Einige ausgewählte Blutgefäße wurden mit Hilfe der Bildbearbeitungssoftware Amira[®] (Amira 5.2, Visage Imaging GmbH, Berlin, Germany) graphisch dargestellt.

3.2.1 Blutgefäßinnendurchmesser

Der Blutgefäßdurchmesser wurde als Innendurchmesser an mehreren, definierten Messpunkten des jeweiligen Blutgefäßes bestimmt. Die Messpunkte für die einzelnen Blutgefäße sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Die Erfassung der Durchmesser orientierte sich an der Kontrastmittelsäule im Blutgefäßlumen ohne Einbeziehung der Blutgefäßwandstärke. Es wurde zunächst der Blutgefäßquerschnitt in der Schichtebene senkrecht zur Blutgefäßlängsachse aufgesucht. In dieser Ansicht wurden zwei gegenüberliegende Punkte der Blutgefäßwandung definiert, zwischen denen sich eine Linie aufspannte, die durch den Mittelpunkt des Blutgefäßes verlief (Abb. 2). Die Länge der so definierten Strecke wurde als Innendurchmesser des Blutgefäßes

an diesem Messpunkt ermittelt. Aufgrund des nicht kreisrunden Durchmessers der Blutgefäße wurden dazu der größte und kleinste Innendurchmesser erfasst (Abb. 2).

Aus dem kleinsten und größten Innendurchmesser wurde mit Hilfe einer Ellipsenformel die Querschnittsfläche in mm² an jedem Messpunkt eines Blutgefäßes berechnet.

Mit dieser Fläche konnte anschließend der gemittelte Innendurchmesser der Kreisfläche berechnet werden.

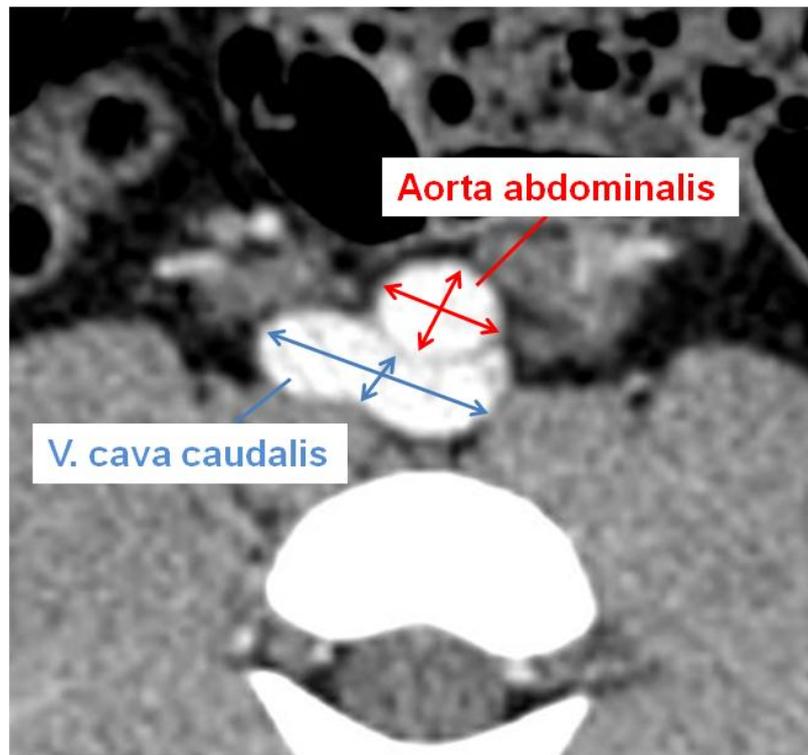


Abb. 2: CT-Vermessung des kleinsten und größten Durchmessers (Pfeile) von der Aorta abdominalis und der V. cava caudalis am kaudalen Messpunkt (kurz nach Zusammenfluss der Vv. iliaca communes), axiale CT-Ebene

Tab. 4: Anatomische Messpunkte der Innendurchmesser

Blutgefäß	Messpunkte der Innendurchmesser
Aorta ascendens	über dem Bulbus aortae
Arcus aortae	Querschnittsansicht im Axialbild
Aorta thoracica	1. Bifurcatio tracheae
	2. V. cava caudalis Atrium dextrum-Eintritt
	3. zw. V. cava caudalis Atrium dextrum-Eintritt und dorsalem Rec. costodiaphragmaticus
Aorta abdominalis	1. zw. Hiatus aorticus und Abgang A. coeliaca
	2. Höhe der Aa. renales
	3. vor Abgang A. iliaca interna

A. coeliaca	nach Abgang aus Aorta
A. mesenterica cranialis	nach Abgang aus Aorta
A./V. renalis	1. nach Abgang aus Aorta/V. cava caudalis
	2. vor Nierenhilus
A. mesenterica caudalis	nach Abgang aus Aorta
A. iliaca externa	1. nach Abgang aus Aorta
	2. Höhe des Iliosacralgelenks
V. iliaca externa	1. vor Zufluss in V. iliaca communis
	2. Höhe des Iliosacralgelenks
A. iliaca interna	nach Abgang aus Aorta
V. iliaca interna	vor Zufluss in V. iliaca communis
A./V. femoralis	1. nach Abgang A./V. profunda femoris
	2. vor Abgang A. saphena/V. saphena medialis
A. sacralis mediana	nach Abgang aus Aorta
V. iliaca communis	vor Zusammenfluss Vv. iliaca communes
V. cava caudalis	1. vor Atrium dextrum-Eintritt
	2. intrahepatisch
	3. 2 cm nach Zusammenfluss Vv. iliaca communes
	4. nach Zusammenfluss Vv. iliaca communes
V. portae	intrahepatisch
Truncus pulmonalis	vor Aufteilung in Aa. pulmonales
Truncus brachiocephalicus	nach Abgang aus Arcus aortae
A. subclavia sinistra	nach Abgang aus Arcus aortae
A. subclavia dextra	nach Abgang aus Tr. brachiocephalicus
A./V. thoracica interna	Höhe Leberkuppe (kranialster Punkt der Leber)
A. epigastrica cranialis	Nabelhöhe
V. epigastrica cran. supf.	Nabelhöhe
V. cava cranialis	nach Zusammenfluss Vv. brachiocephalicae
V. brachiocephalica	am V. subclavia-Zufluss
V. subclavia (doppelt)	vor Zufluss in V. brachiocephalica
Truncus bicaroticus	vor Aufteilung in Aa. carotides communes
A. carotis communis	1. nach Abgang aus Tr. bicaroticus
	2. Halsmitte
A. carotis externa	nach Abgang aus A. carotis communis
A. carotis interna	nach Abgang aus A. carotis communis
V. jugularis externa	1. vor Zufluss der V. subclavia

	2. Halsmitte
V. jugularis interna	1. vor Zufluss in V. jugularis externa
	2. Halsmitte
V. cephalica	vor Zufluss in V. jugularis externa

3.2.2 Blutgefäßlängen

Zur Längenmessung wurden der anatomische Anfangs- und Endpunkt eines jeden Blutgefäßes unter Zuhilfenahme anatomischer Literatur (Nickel, Schummer et al. 2004) definiert und in Tabelle 5 zusammengefasst.

Zunächst wurde der Verlauf des Blutgefäßes durch mehrere Orientierungspunkte im Mittelpunkt des Blutgefäßquerschnittes dargestellt.

Das Bildbearbeitungsprogramm rekonstruierte aus den einzelnen Orientierungspunkten einen kontinuierlichen, mittleren Verlauf des Blutgefäßes im 3D-Raum (xy-, xz- sowie yz-Richtung).

In einem weiteren Bearbeitungsschritt wurde nun der Anfangs- und Endpunkt des Blutgefäßes auf der Blutgefäßverlaufslinie definiert (Abb. 3), um die Längenangabe zu erhalten.

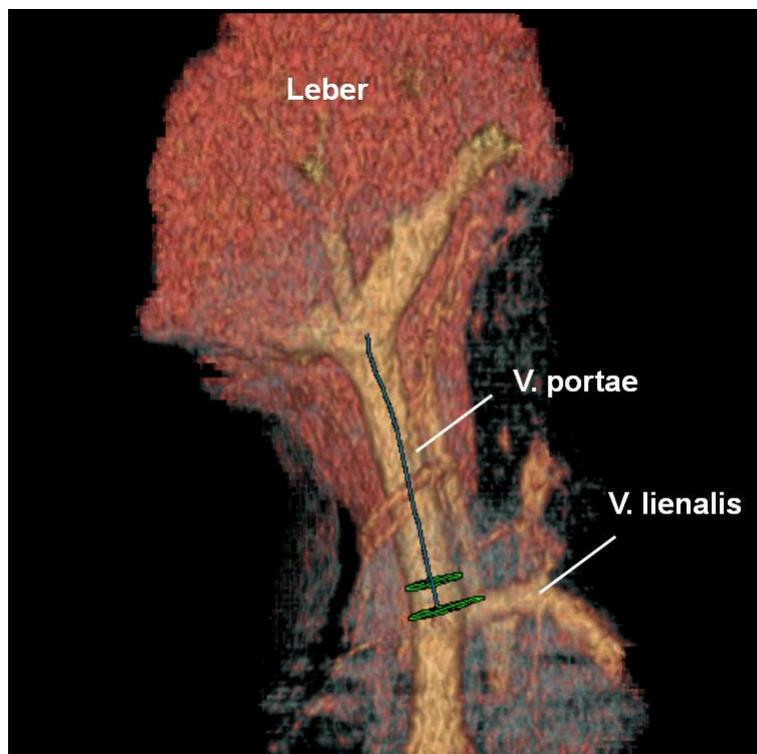


Abb. 3: CT-Längenmessung der V. portae beim Göttinger Minipig, 3D-Darstellung

Tab. 5: Anatomischer Anfangs- und Endpunkt der Blutgefäße

Blutgefäß	Längenmessung
Arcus aortae	Klappenebene bis Höhe Abgang Bronchus trachealis aus der Trachea
Aorta thoracica	Bronchus trachealis bis Hiatus aorticus
Aorta abdominalis	1. Hiatus aorticus bis Abgang A. iliaca interna
	2. Abgang A. renalis bis Abgang A. iliaca externa
V. cava caudalis	1. Zusammenfluss der Vv. iliaca comm. bis Atrium dextrum-Eintritt
	2. Zusammenfluss Vv. iliaca comm. bis Zufluss V. renalis
A./V. renalis	Abgang/Zufluss aus Aorta/V. cava caudalis bis Aufspaltung vor Nierenhilus
A. iliaca externa	Abgang aus Aorta bis Abgang A. profunda femoris
V. iliaca externa	Zufluss V. profunda femoris bis Zufluss V. iliaca interna
A./V. femoralis	Abgang A./V. profunda femoris bis Abgang A. saphena/ V. saphena medialis
V. iliaca communis	Zufluss V. iliaca interna bis V. cava caudalis
Länge Y (A. iliaca externa)	Abgang aus Aorta bis Abgang A. circumflexa ilium profunda
Länge Y (V. iliaca externa)	Zufluss V. circumflexa ilium profunda bis Zufluss V. iliaca interna
Länge X (A./V. femoralis/iliaca ext.)	Abgang A./V. circumflexa ilium profunda bis Abgang A. saphena/ V. saphena medialis
V. portae	Zufluss V. lienalis bis Aufzweigung in Leber
Truncus brachiocephalicus	Abgang aus Arcus aortae bis Abgang A. subclavia dextra
A. subclavia dextra	Abgang aus Tr. brachiocephalicus bis Umrunden der 1. Rippe
A. subclavia sinistra	Abgang aus Arcus aortae bis Umrunden der 1. Rippe
V. cava cranialis	Zusammenfluss Vv. brachiocephalicae bis Atrium dextrum-Eintritt
V. brachiocephalica	Zufluss der kranialen V. subclavia bis V. cava cranialis
V. subclavia (doppelt)	Umrunden der 1. Rippe bis Zufluss in V. brachiocephalica
Truncus bicaroticus	Abgang A. subclavia dextra bis A. carotis communis
A. carotis communis	Abgang aus Tr. bicaroticus bis A. carotis interna/externa
V. jugularis externa	Zusammenfluss V. maxillaris und V. linguofacialis bis Zufluss der kranialen V. subclavia

Zusätzlich wurden im Bereich der Halsmitte, definiert als Mitte der Distanz zwischen Manubrium sterni und Angulus mandibulae, von den wichtigsten Halsblutgefäßen (Vv. jugulares externa und interna, A. carotis communis) der Abstand der Blutgefäße zueinander und der Innendurchmesser der Blutgefäße auf Höhe der Halsmitte sowie der Abstand der V. jugularis externa zur Haut im 0°, 45°- und 90°- Winkel (Abb. 4) bestimmt (Tab. 6).

Tab. 6: Messparameter der Blutgefäße in der Halsmitte

Halsmitte	Messparameter
Abstände der Blutgefäße untereinander	1. A. carotis communis - V. jugularis interna
	2. A. carotis communis - V. jugularis externa
	3. V. jugularis externa - V. jugularis interna
Abstand der V. jugularis externa zur Haut	1. senkrecht nach ventral: 90°
	2. diagonal: 45°
	3. waagrecht nach lateral: 0°
Innendurchmesser	1. V. jugularis externa
	2. V. jugularis interna
	3. A. carotis communis

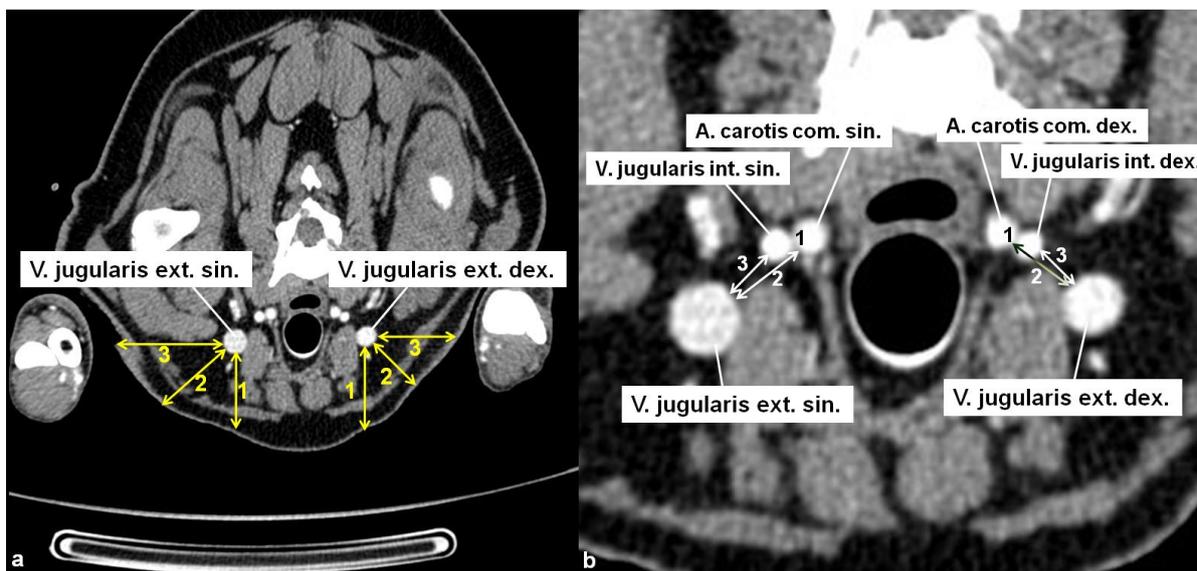


Abb. 4: CT-Messparameter in der Halsmitte a: Abstände der V. jugularis externa zur Haut (1: nach ventral, 2: diagonal, 3: nach lateral); b: Abstände der Blutgefäße untereinander (1: A. carotis communis - V. jugularis interna, 2: A. carotis communis - V. jugularis externa, 3: V. jugularis externa - V. jugularis interna), axiale CT-Ebene, Bauchlage

3.2.3 Blutgefäßvarianten

Während der Vermessungen wurden zusätzlich anatomische Besonderheiten der Blutgefäße, im Weiteren als Varianten bezeichnet, bezüglich Anzahl, Form, Abgangswinkel, Ursprung und Verlauf registriert sowie deren Häufigkeiten analysiert.

3.3 Histologie

Zur histologischen Untersuchung wurden exemplarisch aus drei zufällig ausgewählten Tieren nach der Tötung in Narkose durch Ausbluten einzelne Blutgefäße in 4 %iger Paraformaldehydlösung für mindestens 48 h fixiert und bei 5 °C gekühlt.

Die Blutgefäße wurden im Entwässerungsautomaten aufbereitet. Anschließend erfolgte die Paraffineinbettung (60 °C). Nach Abkühlen und Erhärten der Paraffinblöcke wurden 5 µm dünne histologische Schnitte (Rotationsmikrotom, Thermo Scientific HM 355S, Bonn, Germany) vom Blutgefäßquerschnitt angefertigt. Die Objektträger mit den histologischen Schnitten wurden im Trockenschrank für 20 min bei 65 °C erwärmt. Danach erfolgte eine Übersichtsfärbung mit Hämatoxylin-Eosin (HE). Nach der Färbung wurden Deckgläschen auf den Objektträgern mit einem Xylen-Klebstoff (DePeX, SERVA, Heidelberg, Germany) fixiert.

Die histologischen Schnitte wurden im Phasenkontrastmikroskop (AxioSkope 2, Zeiss, Berlin, Germany) auf pathologische Veränderungen unter besonderer Berücksichtigung von Intimaverdickungen, Duplikaturen der Lamina elastica interna, Thrombenbildung und allgemeinem Aufbau von Tunica interna, media und externa inklusive der Vasa vasorum untersucht.

Darüber hinaus wurden zusätzlich exemplarisch von drei adulten Tieren (≥ 21 Monate alt) die Tunica interna sowie die Tunica media von Arterien des elastischen und muskulären Typs und dazu lokal korrespondierenden Venen (Tab. 7) mit einer Bildbearbeitungssoftware (Axio Vision, Zeiss, Berlin, Germany) an fünf histologischen Schnitten pro Blutgefäß und an fünf unterschiedlichen Punkten pro Schnitt im Blutgefäßquerschnitt vermessen.

Tab. 7: Blutgefäße zur histologischen Vermessung der Wandschichten

Arterien	elastisch	Aorta thoracica
		Aorta abdominalis
		A. carotis communis
	muskulär	A. femoralis
		A. renalis
Venen		V. cava cranialis
		V. cava caudalis
		V. jugularis externa
		V. femoralis
		V. renalis

3.4 Statistik

Die Datenaufbereitung erfolgte mit dem Tabellenkalkulationssystem Microsoft Office Excel 2007. Die Mittelwerte mit Standardabweichungen der Wandschichtdicken sowie die Häufigkeit einer Blutgefäßvariante wurden in Form von Balkendiagrammen mit Microsoft Office Excel dargestellt. Zur statistischen Auswertung der computertomographischen Daten wurde mit der Predictive Analytic Software (PASW Statistics 18, SPSS, IBM) gearbeitet. Mit dieser Software erfolgten die Auswertungen der Messdaten als Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung sowie Signifikanztests und Diagrammdarstellungen in Form von Box-Whisker-Plots. In einem Box-Whisker-Plot kennzeichnet die schwarze horizontale Linie innerhalb einer Box die Lage des Medians (50 %-Perzentil). Die untere Grenze der Box kennzeichnet das 25 %-Perzentil und die obere Grenze das 75 %-Perzentil. Die dünnen Querstriche des Whiskers ober- und unterhalb einer Box geben den größten beziehungsweise kleinsten Wert an, welcher noch kein Ausreißer oder Extremwert ist. Ausreißer (°) sind Werte, die innerhalb von 1,5 bis 3 Boxhöhen vom unteren oder oberen Boxrand entfernt liegen. Extremwerte (*) sind mehr als 3 Boxhöhen vom oberen oder unteren Boxrand entfernt.

Da die Tiere, welche Gruppe 2 und 3 bilden, identisch sind, wurde zur Darstellung eines signifikanten Unterschiedes ($p < 0,05$) zwischen beiden Gruppen der t-Test bei verbundenen Stichproben verwendet. Um einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Gruppe 1 und 2/3 zu ermitteln, wurde der t-Test bei unverbundenen Stichproben verwendet.

Um einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) der Blutgefäße zwischen Bauch- und Rückenlage zu ermitteln, wurde der t-Test bei verbundenen Stichproben verwendet. Das 95 %-Konfidenzintervall wurde für die Differenz zwischen Bauch- und Rückenlage der Innendurchmesser beziehungsweise Längen eines Blutgefäßes angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Alters- und Körpermassenentwicklung

Bei den Tieren der Gruppe 1 ($n=6$, 12 ± 1 Monat) zeigte sich während des Untersuchungszeitraumes (ca. 1 Monat) eine Körpermassenzunahme um 7 % von $28,4\pm 3,9$ kg auf $30,3\pm 3,0$ kg. Bei den Tieren der Gruppe 2 ($n=12$, 17 ± 1 Mo), die nach 4 Monaten die Gruppe 3 ($n=12$, 21 ± 1 Mo) bildeten, zeigte sich vom 17. bis 21. Lebensmonat eine Körpermassenzunahme um 23 % von $28,3\pm 3$ kg auf $34,7\pm 4,5$ kg.

Die Tiere befanden sich demnach zu Beginn der Untersuchungen in der beginnenden Adultphase, das heißt, sie nahmen noch an Körpermasse zu. Zum Ende der Studie mit 21 Lebensmonaten erreichten die Tiere die für das Göttingen Minipig in der Literatur angegebene durchschnittliche endgültige Körpermasse und damit ihren adulten Status (Tab. 3, Abb. 5).

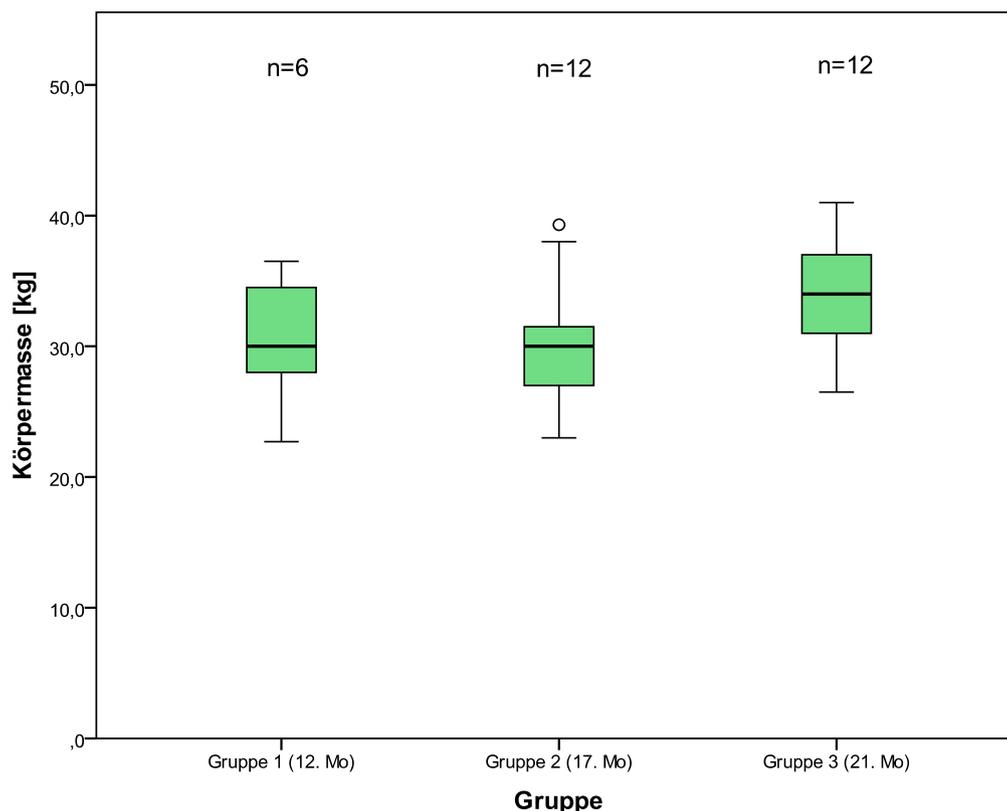


Abb. 5: Alters- und Körpermassenentwicklung der untersuchten Tiere zum 12., 17. und 21. Lebensmonat

4.2 Präparative Darstellung der Blutgefäße

Zur Orientierung im CT-Bild wurden die Blutgefäße von drei Tieren der Gruppe 3 exemplarisch präparativ dargestellt (Abb. 6-9). Dadurch war es möglich, die CT-Bilder nach 3D-Rekonstruktion mit den nativen Verhältnissen des Blutgefäßsystems vergleichend gegenüber zu stellen, um eine korrekte Lagebeschreibung unter Berücksichtigung der benachbarten Gewebestrukturen vornehmen zu können.

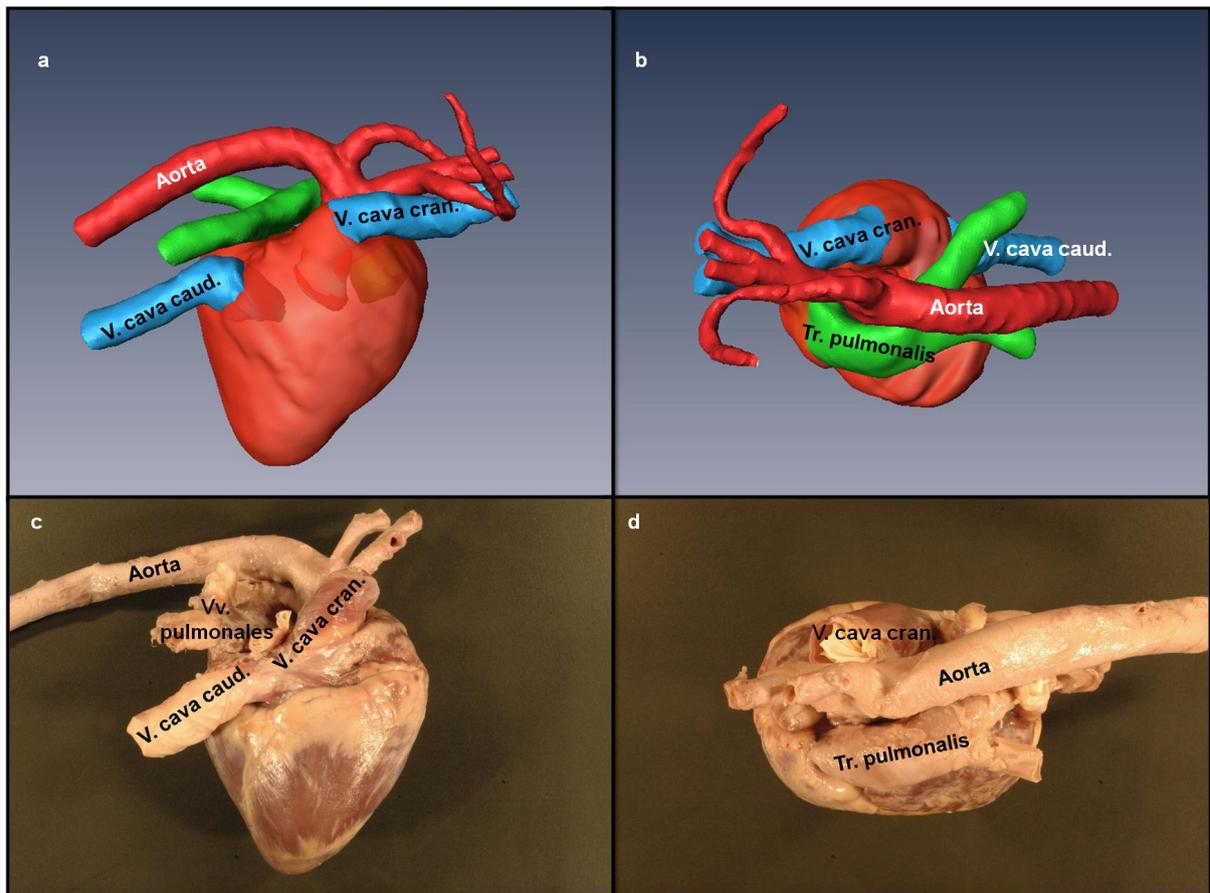


Abb. 6: Darstellung des Herzens und seiner Blutgefäße in Ansicht von rechts (a, c) und dorsaler Ansicht (b, d); a, b: Amira®-Grafik; c, d: Präparation

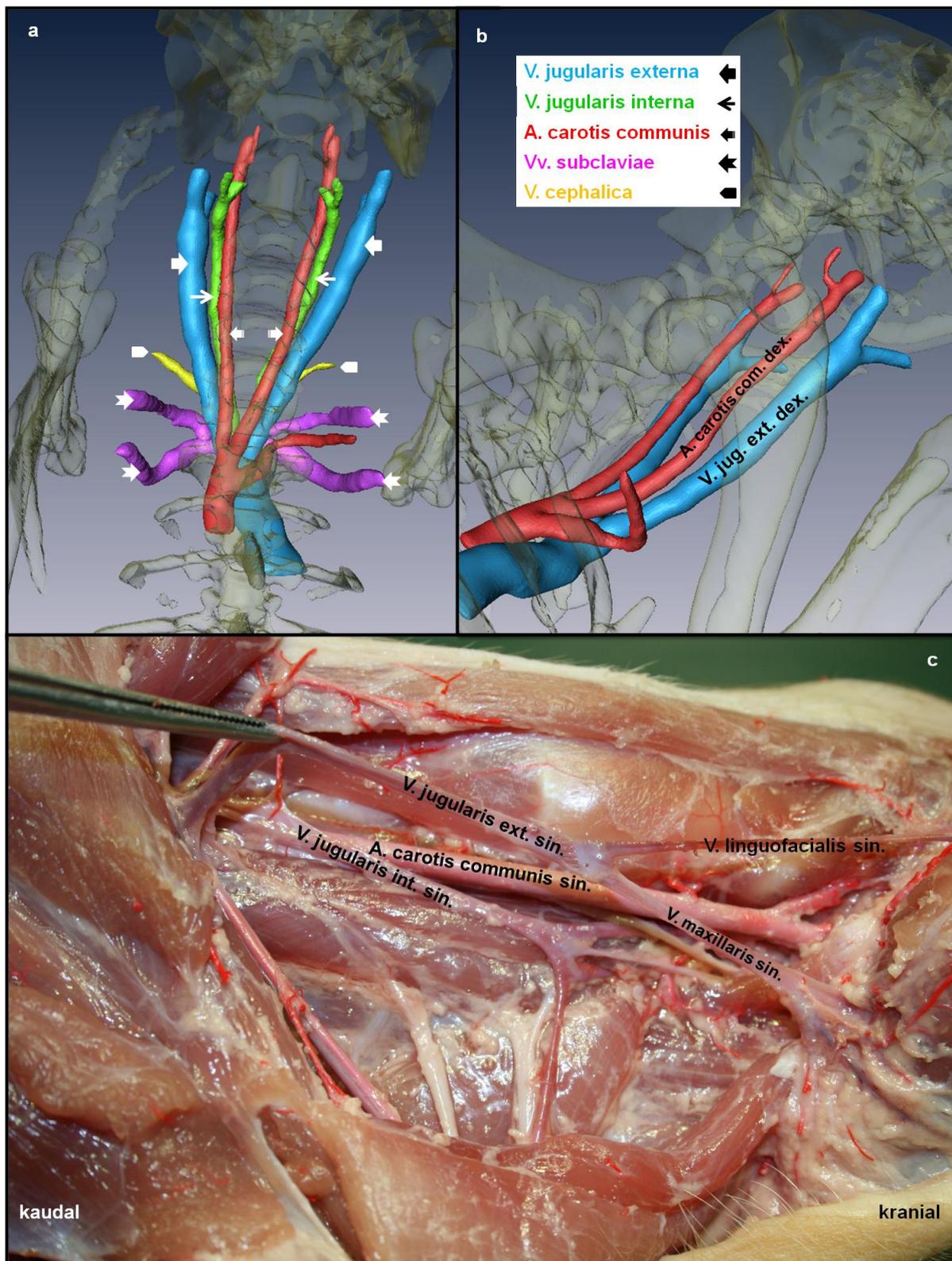


Abb. 7: Darstellung der arteriellen und venösen Halsblutgefäße in der Amira®-Grafik (a, b) und nach in-situ Präparation (c)

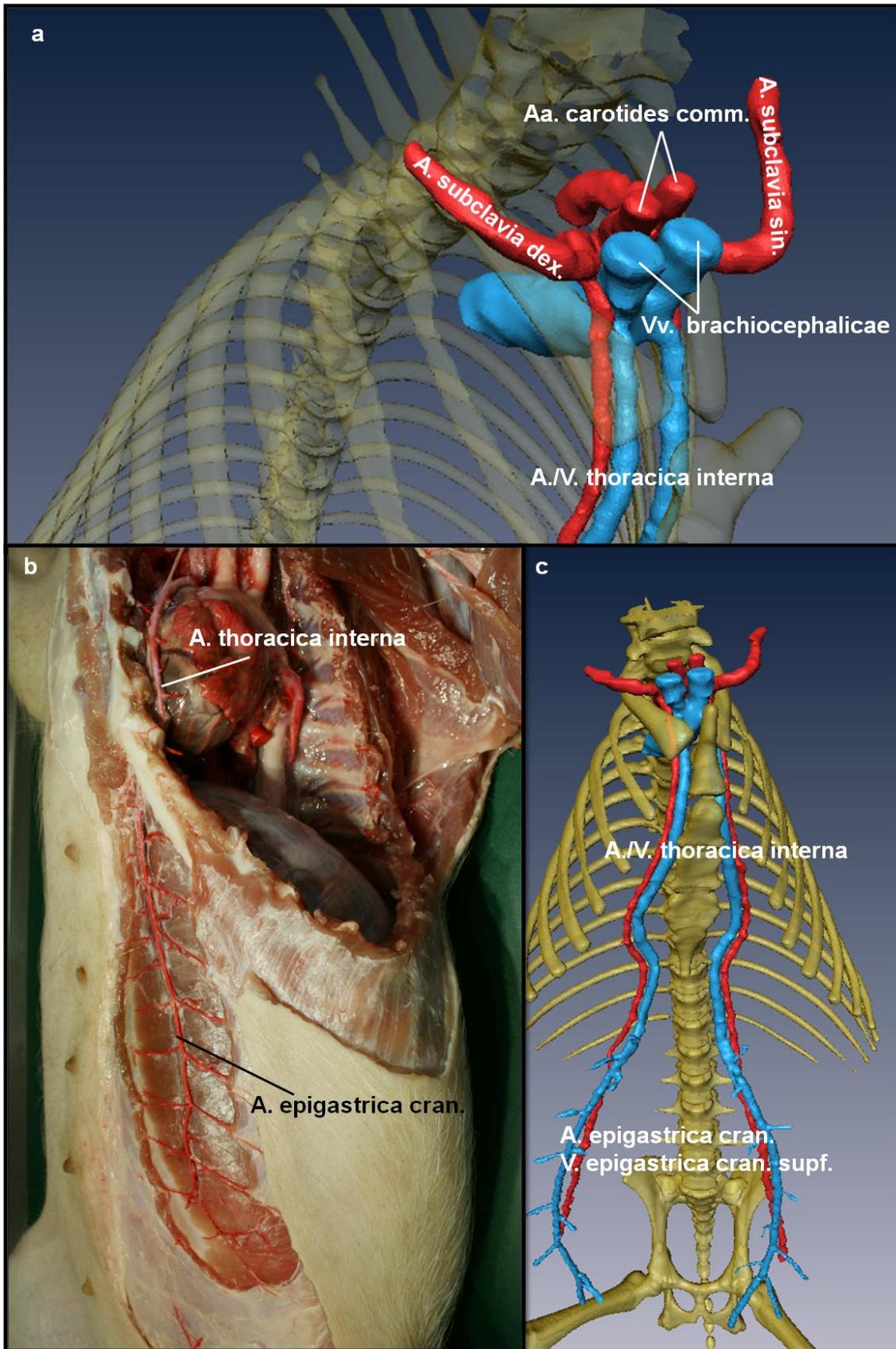


Abb. 8: Ursprung der A./V. thoracica interna (a) mit Übergang in die A. epigastrica cranialis und die V. epigastrica cranialis superficialis (b, c); a, c: Amira®-Grafik; b: in-situ Präparation

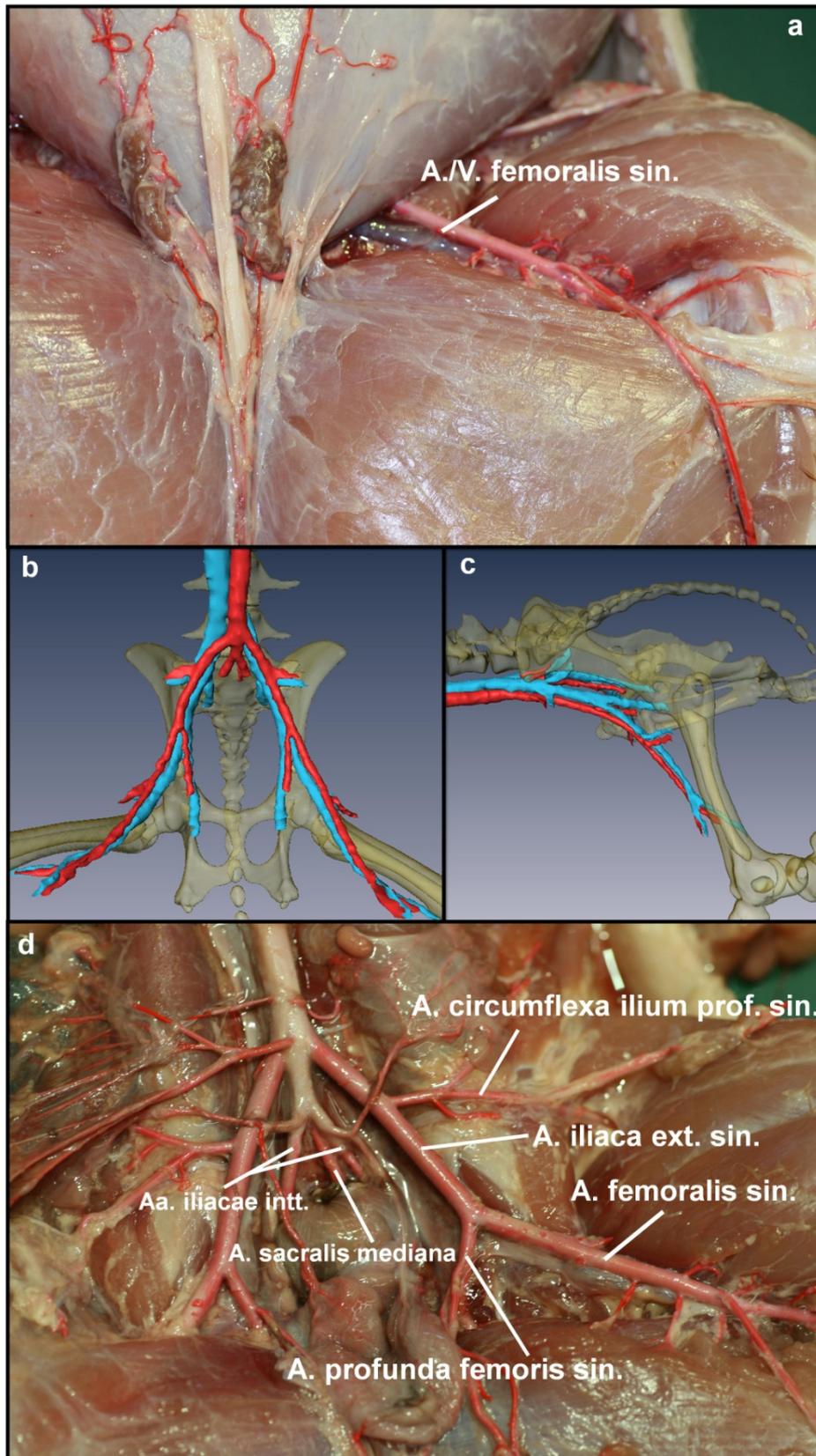


Abb. 9: a: Oberflächliche Präparation der A./V. femoralis sinistra; b,c: Endaufteilung der Aorta abdominalis und V. cava caudalis; d: Endaufteilung der Aorta abdominalis; a, d: in-situ Präparation; b, c: Amira[®]-Grafik

4.3 CT-gestützte Morphometrie der Blutgefäße

Zunächst wurde überprüft, ob signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) in den Innendurchmessern und Längen der Blutgefäße in der Zeit des Übergangs vom Ende der Präadultphase (Gruppe 2) zum vollen Adultstatus (Gruppe 3) bestehen.

Es konnten bei diesen Parametern im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede beziehungsweise Veränderungen festgestellt werden, obwohl die Körpermasse der Tiere zwischen dem 17. und 21. Lebensmonat um 23 % anstieg.

Da die untersuchten Blutgefäße von Gruppe 2 und 3 keine signifikanten Unterschiede in der Länge und im Innendurchmesser aufwiesen, wurden beide Gruppen im anschließenden Text zusammengefasst und als Gruppe 2/3 (Anhang 1-3) mit den präadulten Tieren der Gruppe 1 verglichen.

4.3.1 Blutgefäßinnendurchmesser

4.3.1.1 Zeitliche Entwicklung zwischen dem 12. und 17./21. Monat

Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) der Innendurchmesser zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2/3 konnte fast ausschließlich bei herznahen Blutgefäßen festgestellt werden. Darunter fielen die Aorta ascendens, Arcus aortae, Tr. pulmonalis, V. cava cranialis, Vv. brachiocephalicae, Vv. jugulares externae und Vv. jugulares internae als herznahe Blutgefäße sowie die V. portae. Der Innendurchmesser dieser Blutgefäße mit Ausnahme der Vv. jugulares externae war mit 17-21 Lebensmonaten (Gruppe 2/3) signifikant größer als mit 12 Lebensmonaten (Gruppe 1) (Abb. 10-12, Anhang 4).

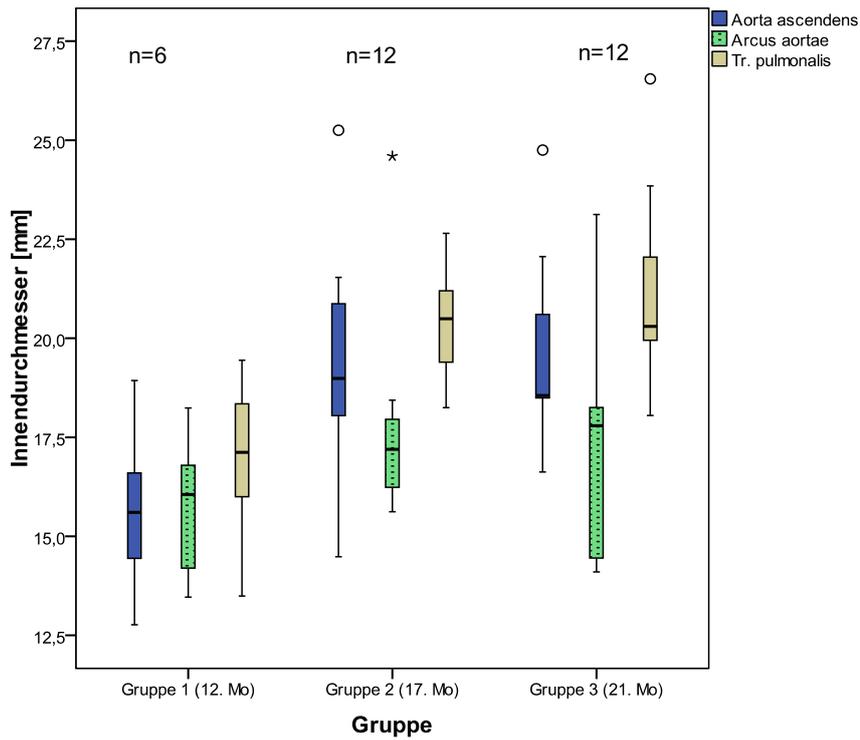


Abb. 10: Computertomographisch erfasste Innendurchmesser von Aorta ascendens, Arcus aortae (kranialer Messpunkt) und Tr. pulmonalis; Bauchlage; Anhang 4; 2 CT-Messungen/Tier (n)

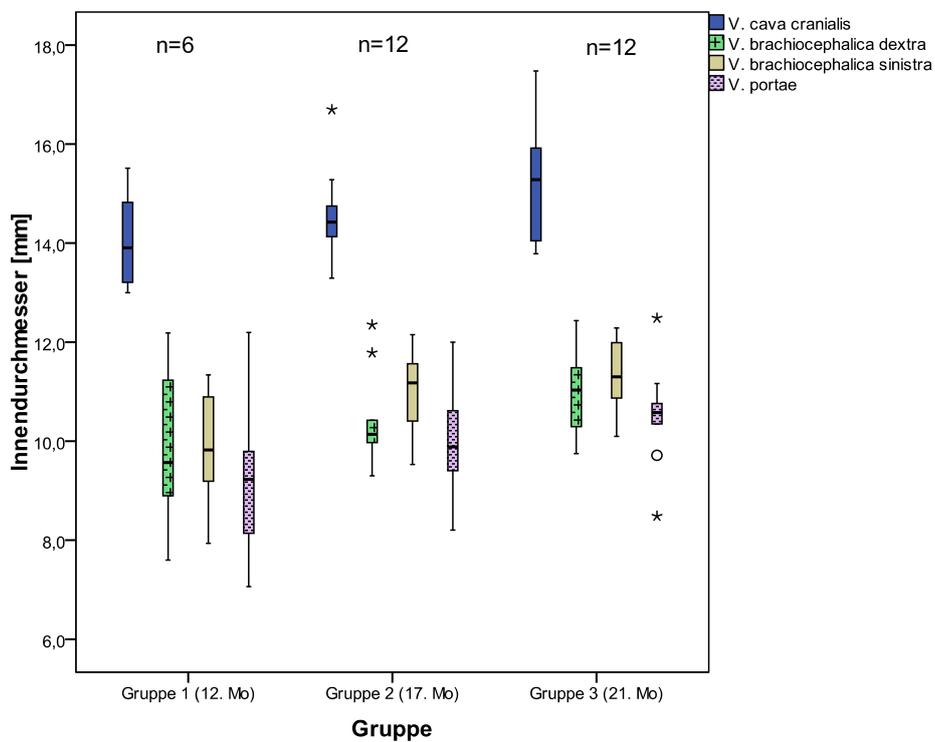


Abb. 11: Computertomographisch erfasste Innendurchmesser von V. cava cranialis, Vv. brachiocephalicae und V. portae; Bauchlage; Anhang 4; 2 CT-Messungen/Tier (n)

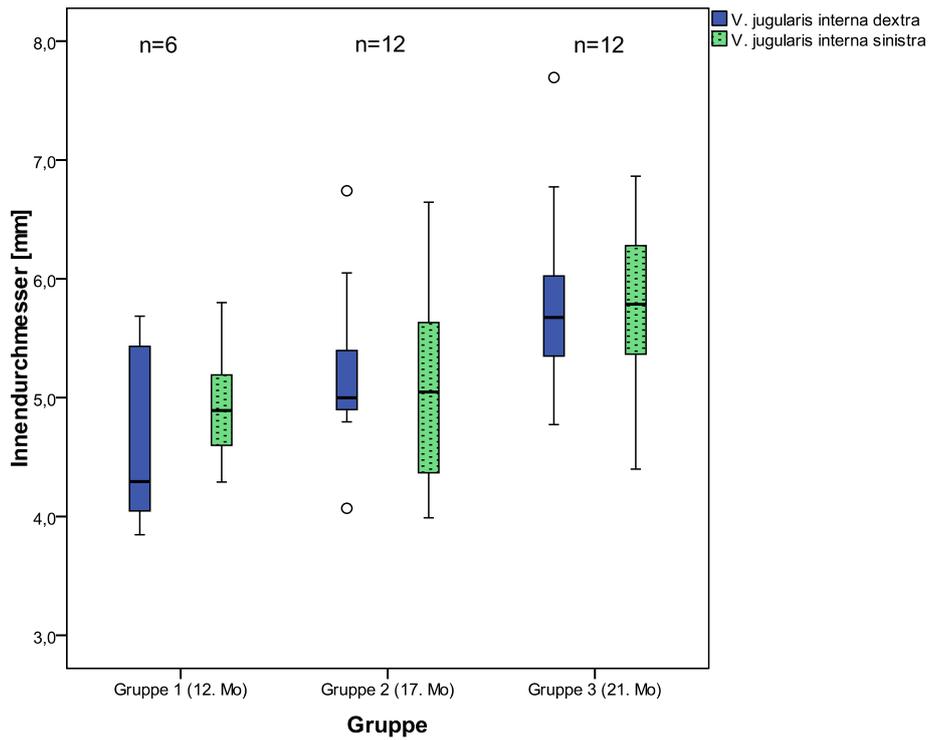


Abb. 12: Computertomographisch erfasste Innendurchmesser der Vv. jugulares internae (kaudaler Messpunkt); Bauchlage; Anhang 4; 2 CT-Messungen/Tier (n)

Bei den Vv. jugulares externaе kam es zwischen dem 12. und 17./21. Lebensmonat zu einer signifikanten ($p < 0,05$) Innendurchmesserreduktion von durchschnittlich $10,8 \pm 0,3$ mm in Gruppe 1 auf $9,1 \pm 0,4$ mm in Gruppe 2/3 (Abb. 13, Anhang 4).

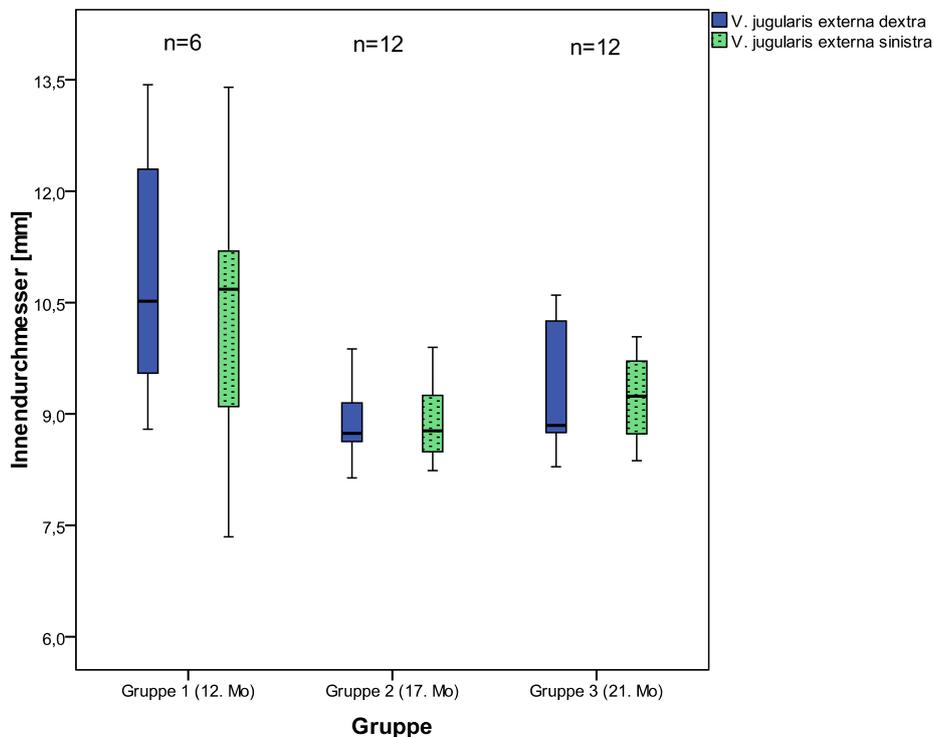


Abb. 13: Computertomographisch erfasste Innendurchmesser der Vv. jugulares externaе (kaudaler Messpunkt); Bauchlage; Anhang 4; 2 CT-Messungen/Tier (n)

Vereinzelt konnte auch bei herzfernen Blutgefäßen eine steigende Tendenz der Innendurchmesser von der Gruppe der jüngeren Tiere zur Gruppe der älteren Tiere beobachtet werden. So zum Beispiel bei einzelnen Blutgefäßen im Femoral- oder Iliacalbereich (Anhang 4). Jedoch konnte diese Tendenz zur Steigerung nicht immer auch als statistisch signifikant belegt werden, da der Gliedmaßenbereich durch eine leicht unterschiedliche Winkelung einer grossen Schwankungsbreite unterliegt.

4.3.1.2 Vergleich Bauch- und Rückenlage

Die Göttingen Minipigs wurden zu jedem CT-Untersuchungstag jeweils in Bauch- und in Rückenlage gescannt.

Bei den Arterien konnte ein Effekt von Bauch- und Rückenlage auf den Innendurchmesser nicht festgestellt werden.

Bereits bei der makroskopischen CT-Bildbetrachtung fiel allerdings eine deutliche Abhängigkeit des Blutgefäßinnendurchmessers von der Positionierung des Tieres im Bereich der venösen Halsblutgefäße auf. So konnten signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen Bauch- und Rückenlage bei den Vv. brachiocephalicae, Vv. jugulares externae und internaе, Vv. subclaviae I und II und Vv. cephalicae (Abb. 14-23, Anhang 4) festgestellt werden. Der Innendurchmesser dieser Blutgefäße wurde nach Positionierung in die Rückenlage bei den älteren Tieren (Gruppe 2/3) signifikant kleiner. Bei den jüngeren Tieren (Gruppe 1) war der Unterschied zwischen Bauch- und Rückenlage teilweise noch nicht so deutlich ausgeprägt.

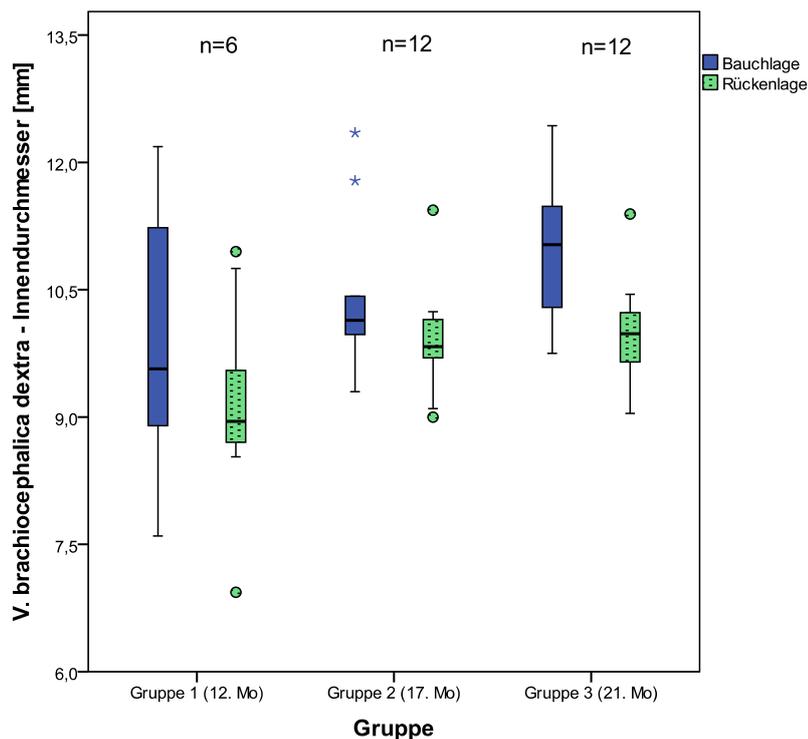


Abb. 14: Computertomographisch erfasster Innendurchmesser der V. brachiocephalica dextra in Bauch- und Rückenlage; Anhang 4; 2 CT-Messungen/Tier (n)

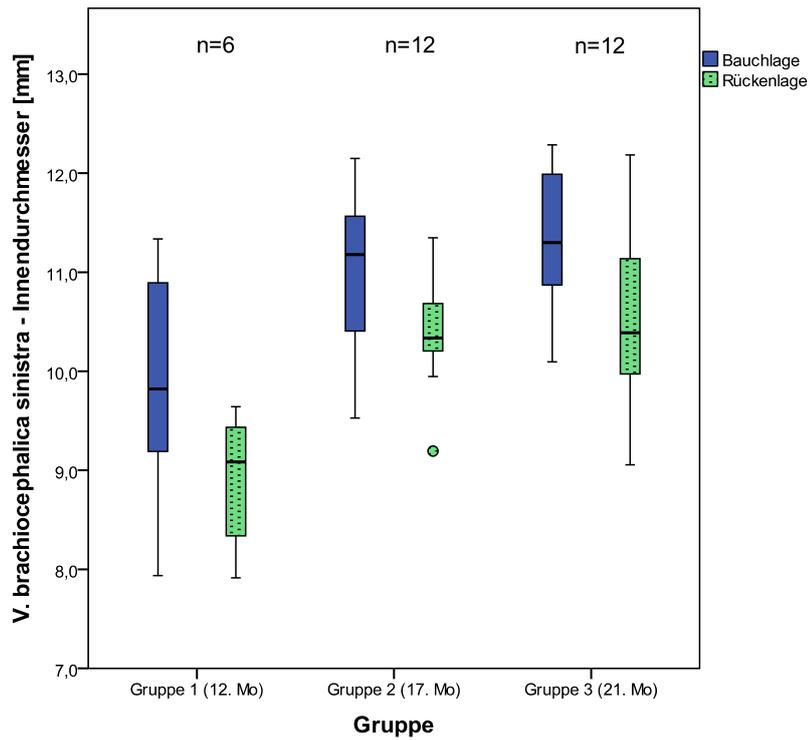


Abb. 15: Computertomographisch erfasster Innendurchmesser der V. brachiocephalica sinistra in Bauch- und Rückenlage; Anhang 4; 2 CT-Messungen/Tier (n)

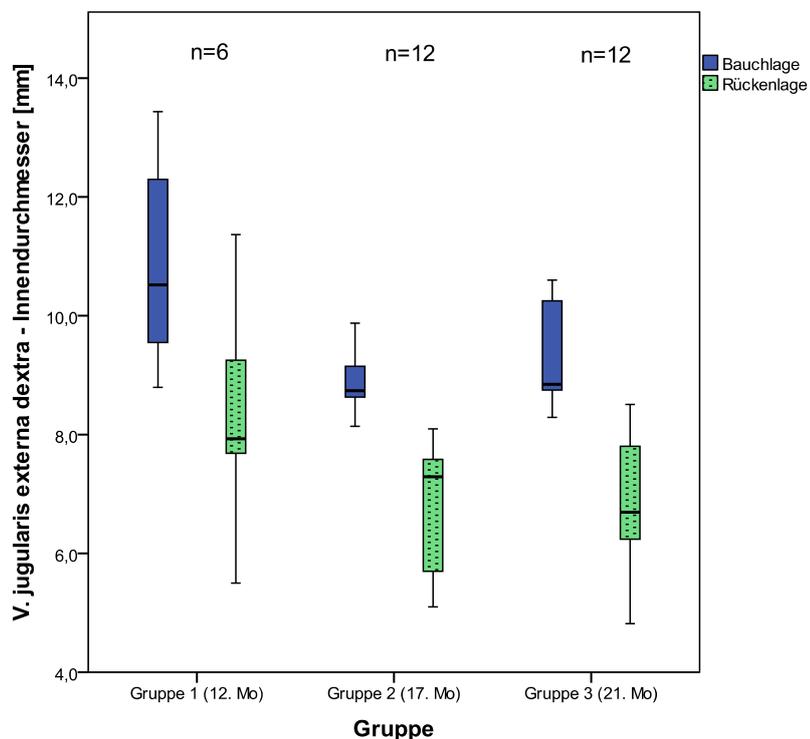


Abb. 16: Computertomographisch erfasster Innendurchmesser der V. jugularis externa dextra in Bauch- und Rückenlage (kaudaler Messpunkt); Anhang 4; 2 CT-Messungen/Tier (n)

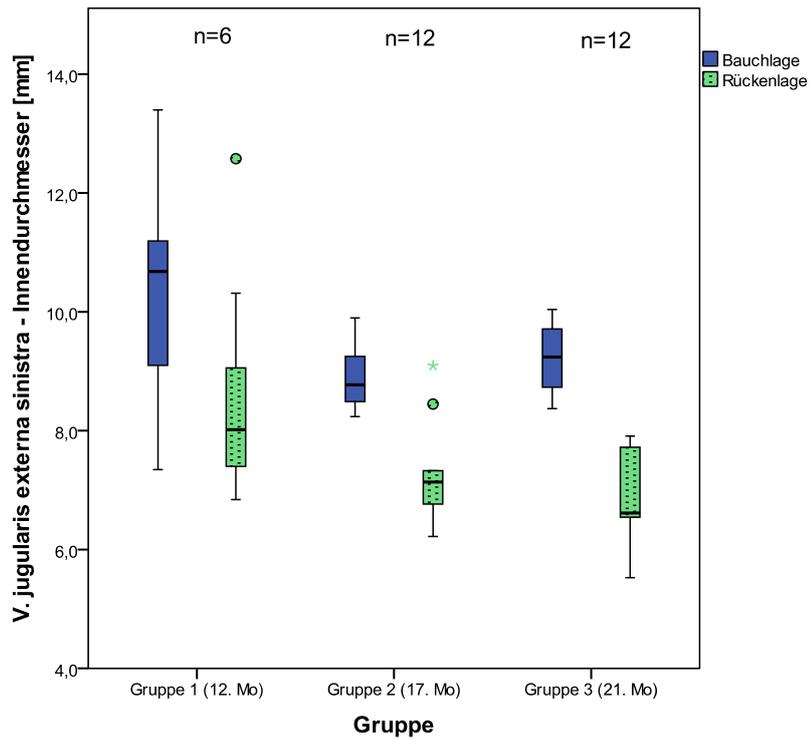


Abb. 17: Computertomographisch erfasster Innendurchmesser der V. jugularis externa sinistra in Bauch- und Rückenlage (kaudaler Messpunkt); Anhang 4; 2 CT-Messungen/Tier (n)

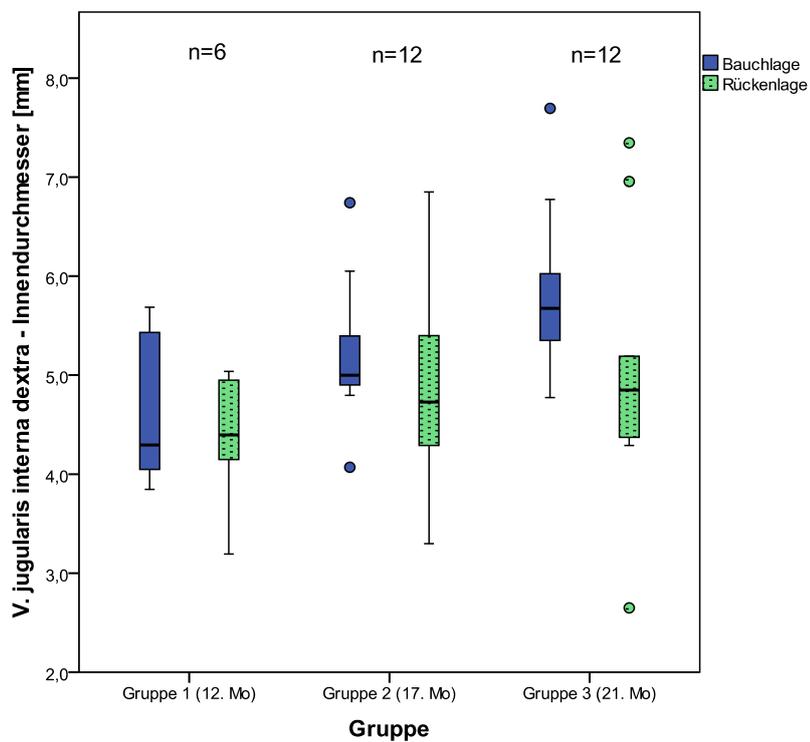


Abb. 18: Computertomographisch erfasster Innendurchmesser der V. jugularis interna dextra in Bauch- und Rückenlage (kaudaler Messpunkt); Anhang 4; 2 CT-Messungen/Tier (n)

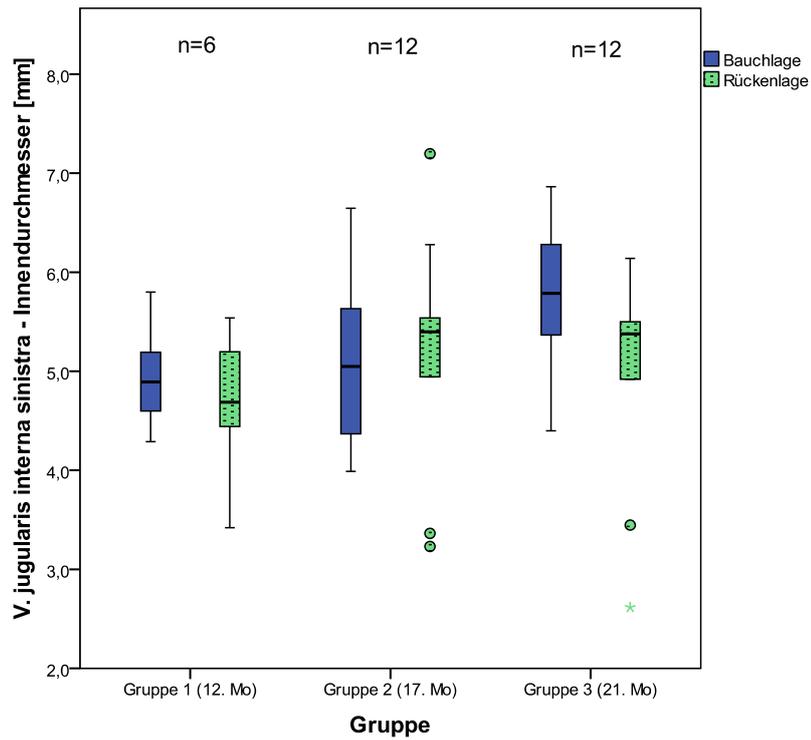


Abb. 19: Computertomographisch erfasster Innendurchmesser der V. jugularis interna sinistra in Bauch- und Rückenlage (kaudaler Messpunkt); Anhang 4; 2 CT-Messungen/Tier (n)

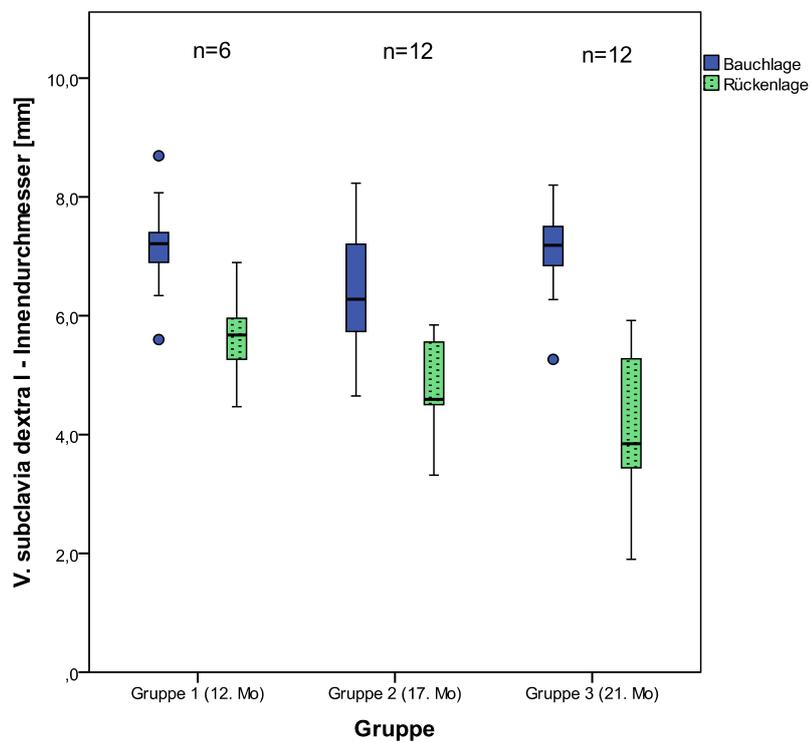


Abb. 20: Computertomographisch erfasster Innendurchmesser der V. subclavia dextra I in Bauch- und Rückenlage; Anhang 4; 2 CT-Messungen/Tier (n)

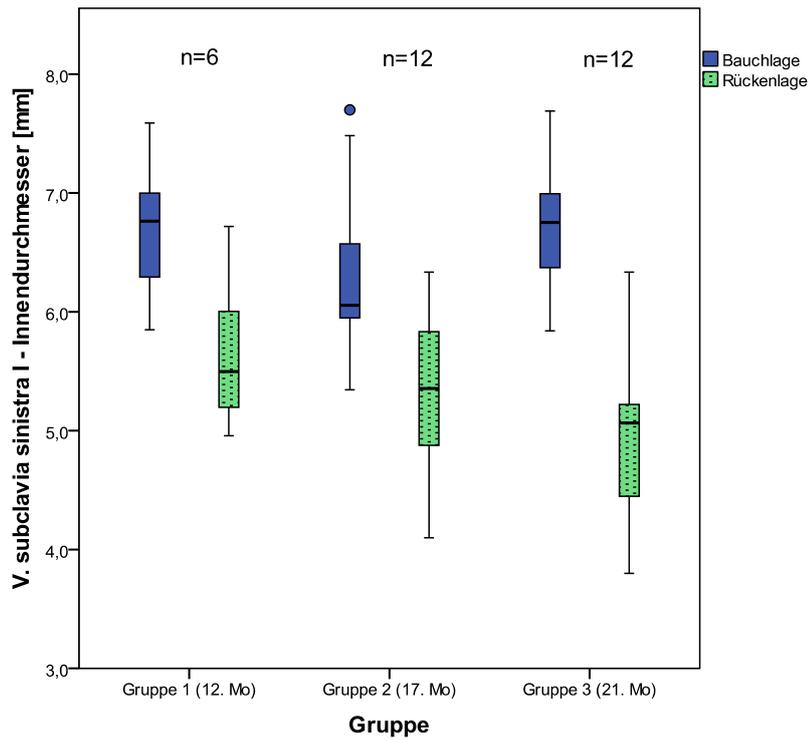


Abb. 21: Computertomographisch erfasster Innendurchmesser der V. subclavia sinistra I in Bauch- und Rückenlage; Anhang 4; 2 CT-Messungen/Tier (n)

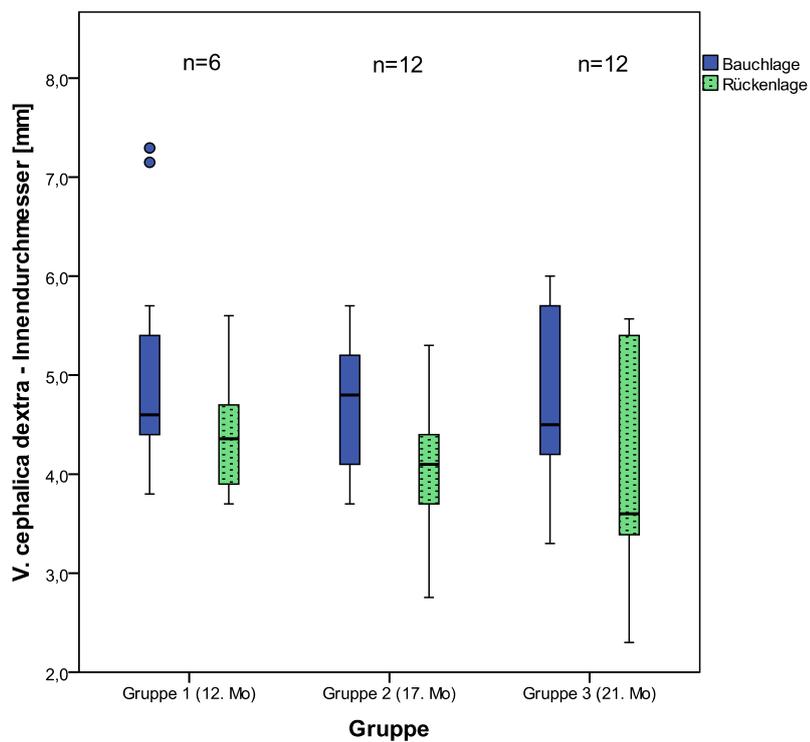


Abb. 22: Computertomographisch erfasster Innendurchmesser der V. cephalica dextra in Bauch- und Rückenlage; Anhang 4; 2 CT-Messungen/Tier (n)

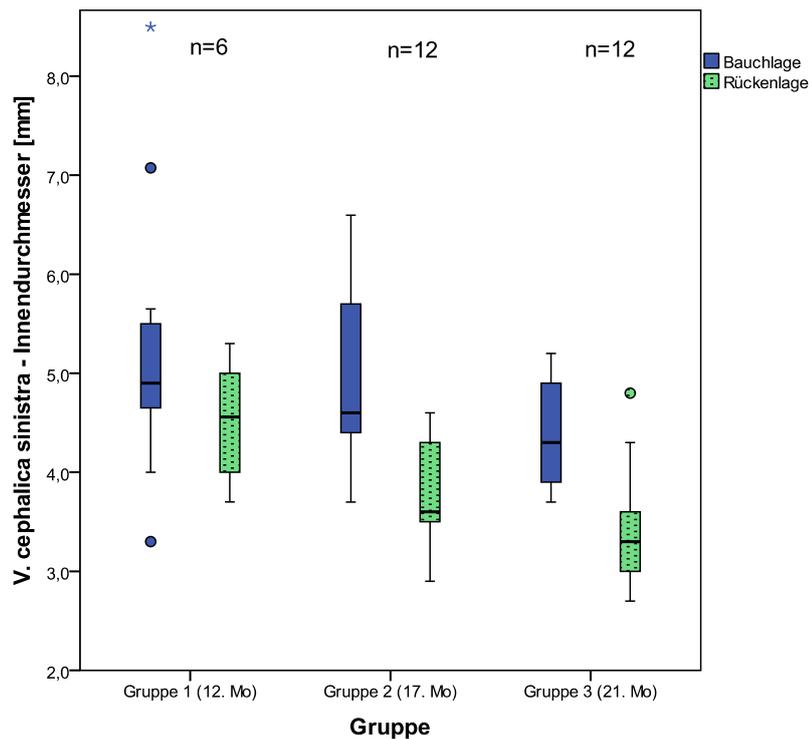


Abb. 23: Computertomographisch erfasster Innendurchmesser der V. cephalica sinistra in Bauch- und Rückenlage; Anhang 4; 2 CT-Messungen/Tier (n)

Prozentual zeigte sich, dass die älteren Tiere (Gruppe 2/3) eine stärkere Reduktion des Innendurchmessers in der Rückenlage aufwiesen als die jüngeren (Gruppe 2/3) (Tab. 8).

Tab. 8: Prozentuale Reduktion des Blutgefäßinnendurchmessers nach Positionierung in die Rückenlage

Blutgefäß	Gruppe 1 (12. Mo)	Gruppe 2/3 (17.-21. Mo)
V. brachiocephalica	6,4 %	9,2 %
V. jugularis externa (kaudaler Messpunkt)	17,6 %	22,2 %
V. jugularis externa (Halsmitte)	24,9 %	32,6 %
V. jugularis interna (kaudaler Messpunkt)	2,2 %	7,9 %
V. jugularis interna (Halsmitte)	10,4 %	33,7 %
V. cephalica	7,3 %	15,8 %
V. subclavia I	19,9 %	27,2 %
V. subclavia II	20,1 %	26,1 %

Bei der V. cava cranialis konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Bauch- und der Rückenlage festgestellt werden.

Ergebnisse

In der Einzeltierbetrachtung (Abb. 24) wurden die interindividuellen Unterschiede des Einflusses von Bauch- und Rückenlage auf den Blutgefäßinnendurchmesser sichtbar. Am Beispiel der V. jugularis externa dextra wird ersichtlich, dass es bei Tier 4, 6 und 13 zu Überschneidungen der Werte in Bauch- und Rückenlage kam und bei Tier 1, 8, 9 und 11 die Innendurchmesserwerte von Bauch- und Rückenlage deutlich voneinander differierten.

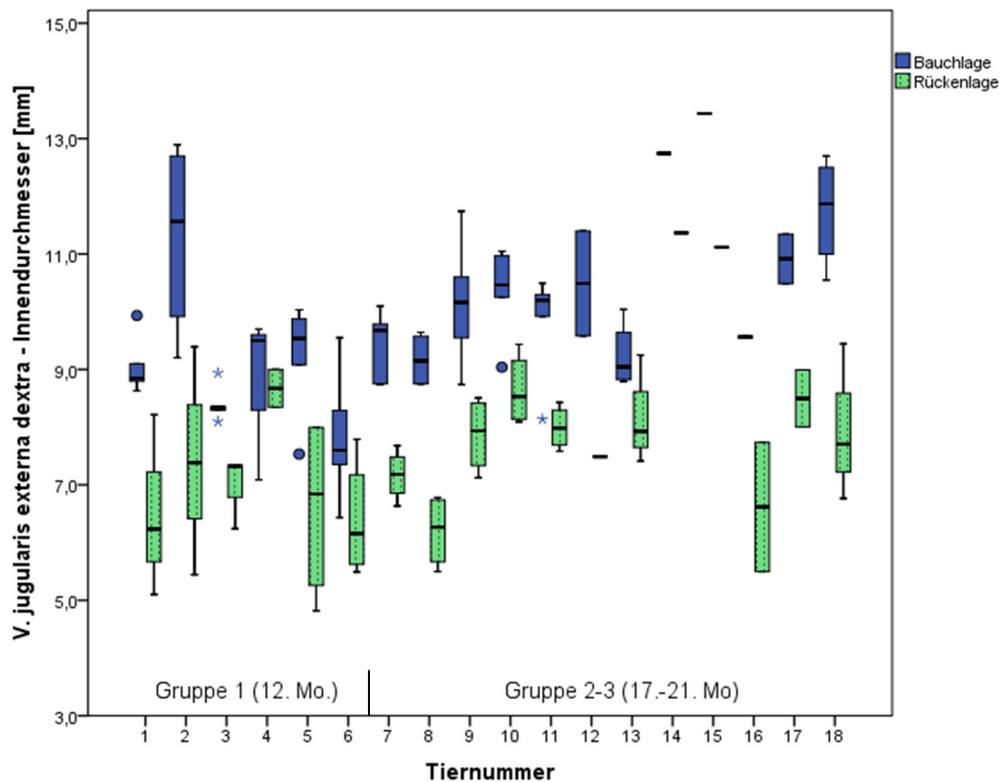


Abb. 24: Computertomographisch erfasster Innendurchmesser der V. jugularis externa dextra in Bauch- und Rückenlage (kaudaler Messpunkt); Einzeltierdarstellung

Die 95 %-Konfidenzintervalle der Differenz der Blutgefäßinnendurchmesser in Bauch- und Rückenlage sind in Tabelle 9 für Gruppe 2/3 zusammengefasst.

Tab. 9: 95 %-Konfidenzintervall der Innendurchmesserdifferenz von Blutgefäßen des Göttingen Minipigs in Bauch- und Rückenlage; Gruppe 2/3

Blutgefäß	95 %-Konfidenzintervall der Differenz der Innendurchmesser in Bauch- und Rückenlage [mm]	
	untere	obere
V. brachiocephalica dextra	0,69	1,92
V. brachiocephalica sinistra	0,62	1,37
V. jugularis externa dextra (kaudaler Messpunkt)	1,53	3,08
V. jugularis externa dextra (Halsmitte)	2,31	5,09
V. jugularis externa sinistra (kaudaler Messpunkt)	1,59	2,64
V. jugularis externa sinistra (Halsmitte)	2,59	3,75
V. jugularis interna dextra (kaudaler Messpunkt)	0,45	1,01
V. jugularis interna dextra (Halsmitte)	1,33	2,09
V. jugularis interna sinistra (kaudaler Messpunkt)	0,32	0,84
V. jugularis interna sinistra (Halsmitte)	1,27	2,41
V. subclavia dextra I	1,98	2,84
V. subclavia dextra II	1,09	2,12
V. subclavia sinistra I	1,38	2,09
V. subclavia sinistra II	0,24	1,47
V. cephalica dextra	0,31	1,35
V. cephalica sinistra	0,31	1,17

Eine Innendurchmessererweiterung ließ sich rein optisch im CT-Axialbild (Abb. 25a, b) und in der rekonstruierten Amira®-Grafik (Abb. 26a-c) von den Halsvenen in der Gegenüberstellung von Bauch- und Rückenlage darstellen.

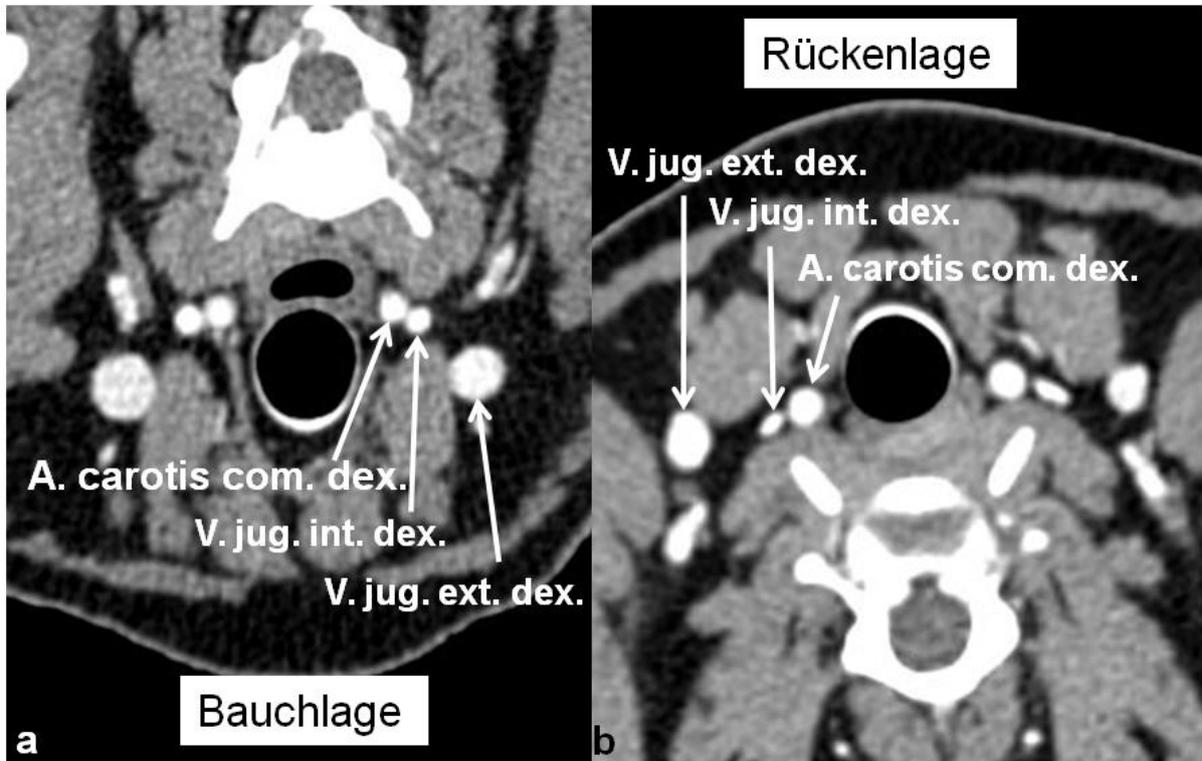


Abb. 25: Axiale CT-Ebene: Halsblutgefäße auf Höhe der Halsmitte in Bauchlage (a) und Rückenlage (b)

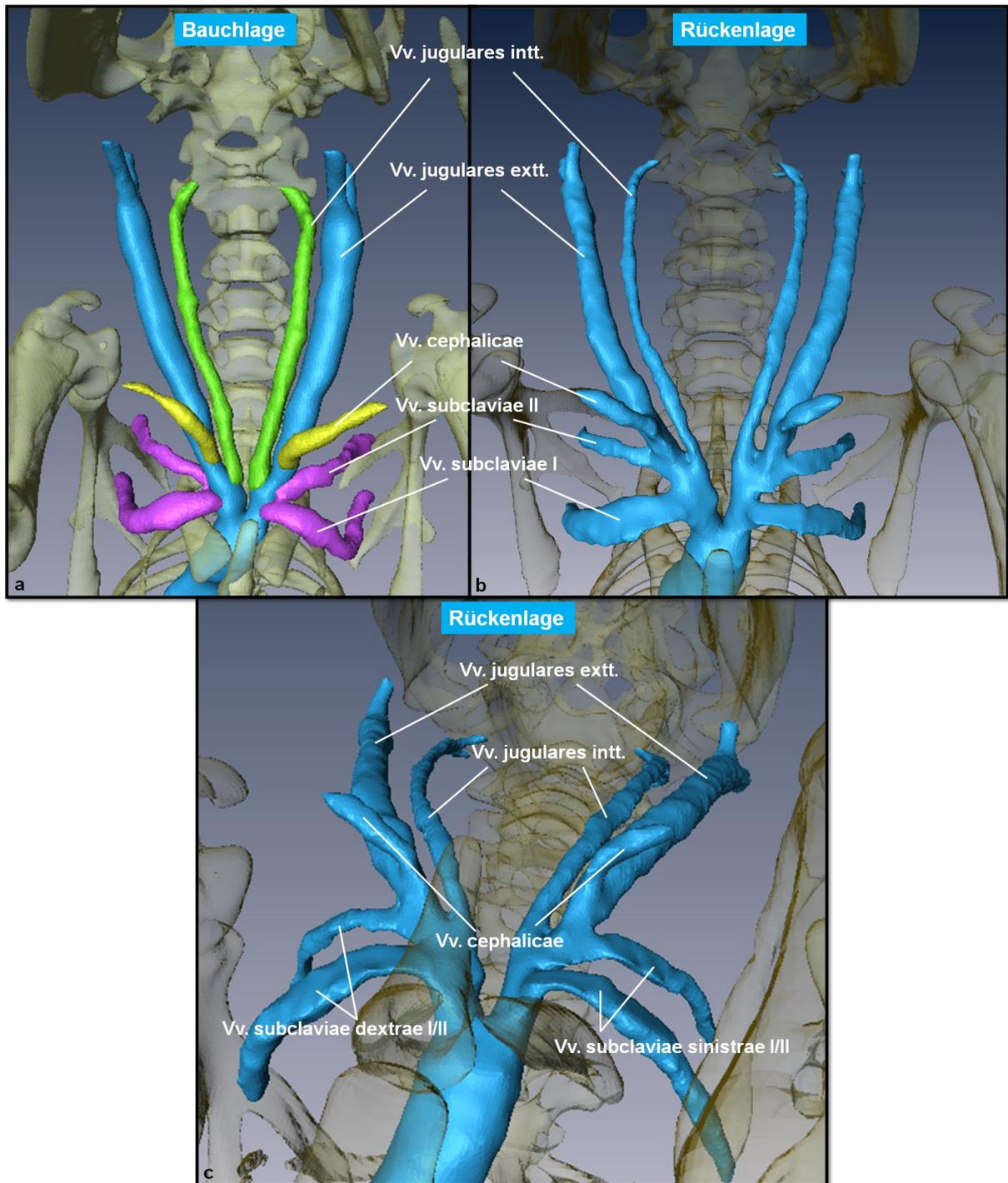


Abb. 26: Venöse Halsblutgefäße in Bauch- (a) und Rückenlage (b, c); a, b: ventrale Ansicht; c: schräg ventrale Ansicht mit deutlich sichtbarer ventrodorsaler Kompression der Vv. subclaviae in Rückenlage; a-c: Amira®-Grafik

4.3.1.3 Vergleich Venen und Arterien

Anhand der sich überschneidenden Werte vom kleinsten und größten erfassten Innendurchmesser ließ sich erkennen, dass die Arterien im Allgemeinen einen eher kreisrunden Innendurchmesser annahmen und Venen einen mehr ellipsenförmigen Querschnitt aufwiesen.

Besonders deutlich wird dies am Beispiel des kaudalen Abschnittes der V. cava caudalis. Kurz vor dem Zusammenfluss der Vv. iliaca communes nimmt die V. cava caudalis durch den Druck der an dieser Stelle unmittelbar benachbarten Aorta abdominalis eine ellipsenförmige Gestalt an. Zudem konnte bei allen Tieren gezeigt werden, dass die Aorta sich kurz vor ihrer Endaufspaltung sehr eng an die benachbarte Hohlvene anschmiegt und diese muldenartig von ventral eindrückt (Abb. 27a, b).

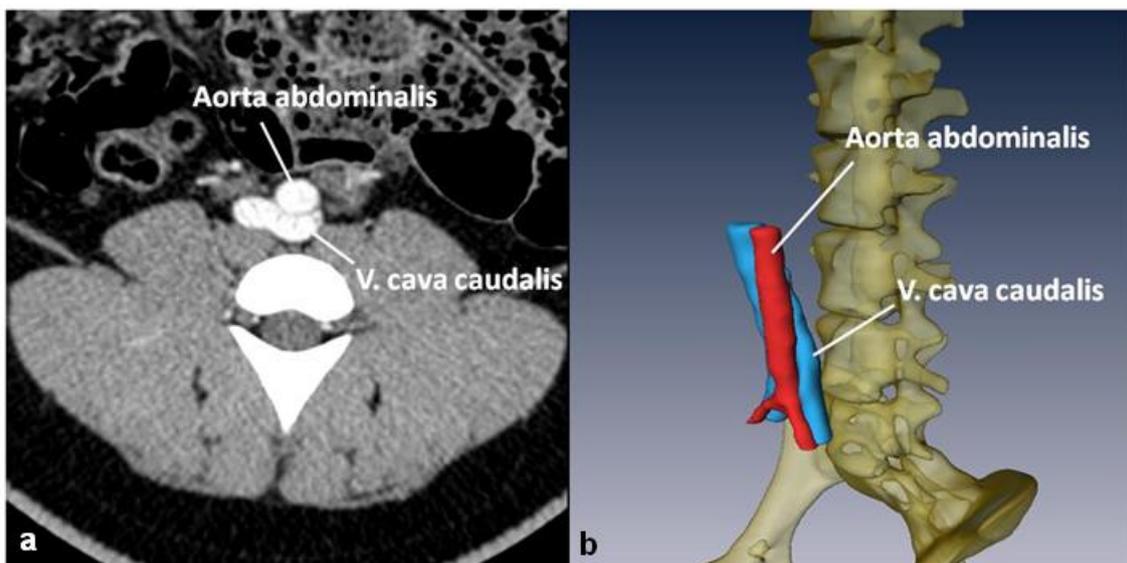


Abb. 27: Bereich kurz vor der Endaufteilung der Aorta abdominalis und V. cava caudalis; a: axiale CT-Ebene; b: Amira®-Grafik, ventrolaterale Ansicht

Bei gleichnamigen Arterien und Venen wurde überprüft, ob die Arterie oder die gleichnamige Vene den größeren Durchmesser von beiden am jeweiligen Messpunkt annimmt. Im Bereich von A./V. renalis, A./V. iliaca externa, A./V. femoralis, A./V. subclavia dextra, A./V. thoracica interna und weiterführend A./V. epigastrica cranialis sowie im Vergleich der äquivalenten Tr. brachiocephalicus und V. cava cranialis als auch im Vergleich zwischen A. carotis communis und V. jugularis externa wies jeweils das venöse Blutgefäß den größeren Innendurchmesser auf. Ausnahmen bildeten dabei die A./V. iliaca interna und A./V. subclavia sinistra, bei denen die Arterie den größeren Innendurchmesser besaß.

Bezüglich der Innendurchmesser von Vv. jugulares externa und interna und A. carotis communis auf Höhe der Halsmitte stellte sich die äußere Jugularvene mit 8-9 mm als das größte Halsblutgefäß dar, gefolgt von der A. carotis communis mit 5-6 mm und der inneren Jugularvene mit 4-5 mm.

4.3.1.4 Vergleich herznaher und herzferner Blutgefäße

Von einigen Blutgefäßen konnten Veränderungen der Innendurchmesser mit zunehmender Entfernung zum Herzen dargestellt werden.

Auf diese Weise war unter anderem die nach kaudalwärts gerichtete, kontinuierliche Abnahme der Aorta in ihrem Innendurchmesser und entsprechend auch in ihrer Querschnittsfläche ersichtlich. Die untersuchten Abschnitte der Aorta setzten sich dabei zusammen aus der Aorta ascendens, dem Arcus aortae sowie der Aorta thoracica und abdominalis (Abb. 28-30, Anhang 4) mit jeweils drei Messpunkten.

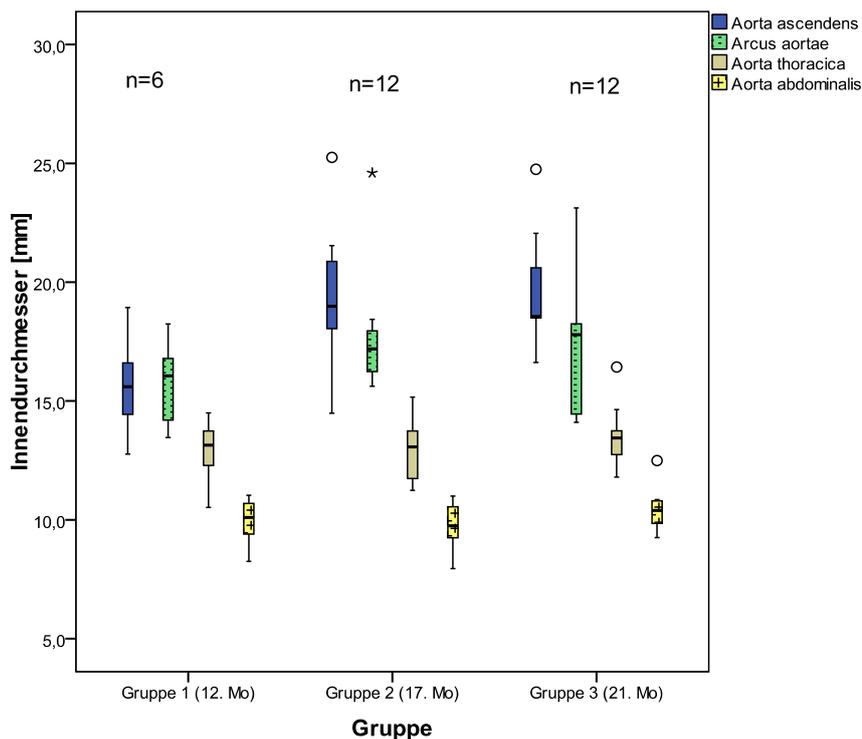


Abb. 28: Computertomographisch erfasste Innendurchmesser von Aorta ascendens, Arcus aortae, Aorta thoracica (kranialer Messpunkt) und abdominalis (kranialer Messpunkt); Bauchlage; Anhang 4; 2 CT-Messungen/Tier (n)

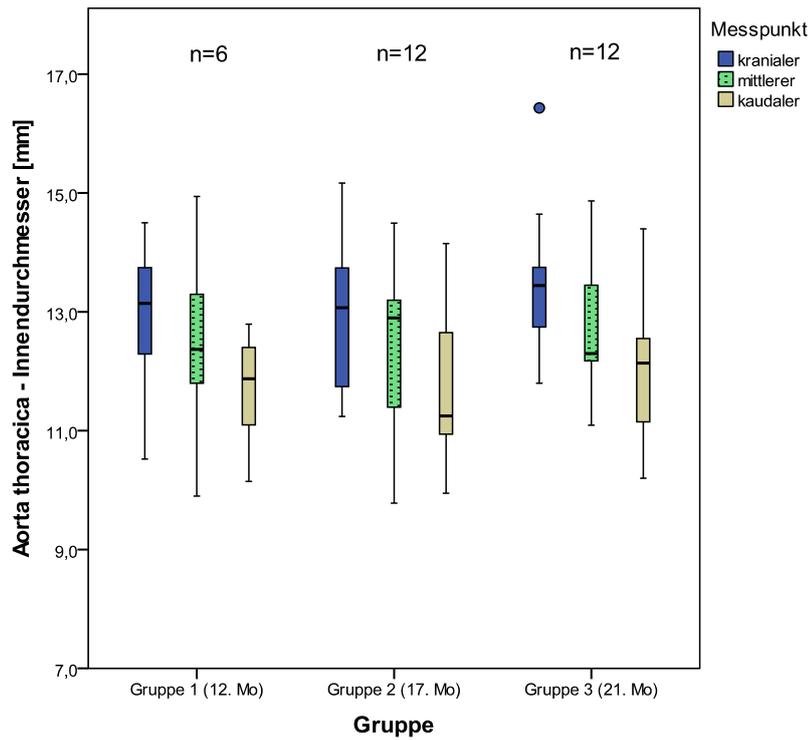


Abb. 29: Computertomographisch erfasster Innendurchmesser der Aorta thoracica am kranialen, mittleren und kaudalen Messpunkt; Bauchlage; Anhang 4; 2 CT-Messungen/Tier (n)

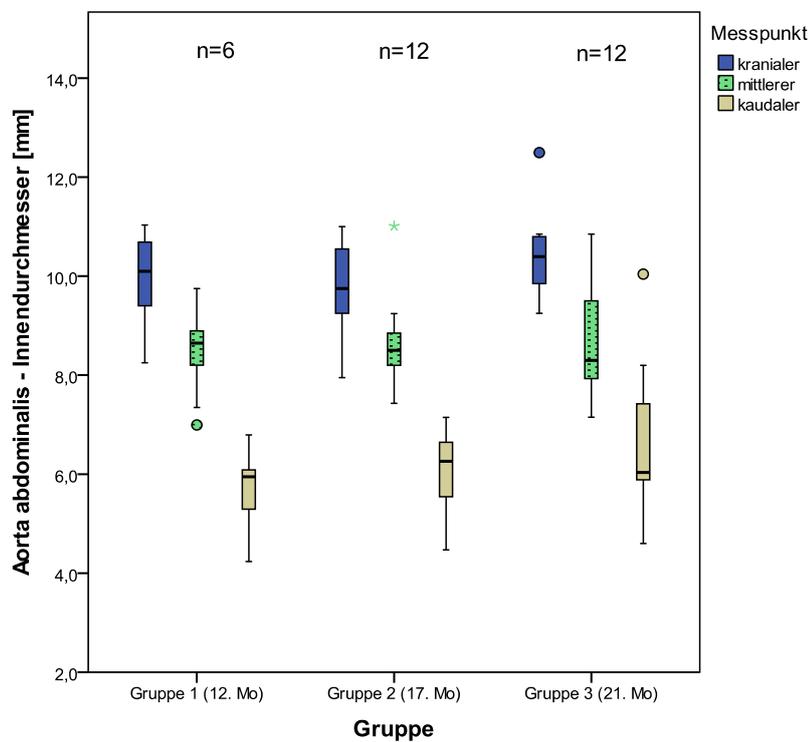


Abb. 30: Computertomographisch erfasster Innendurchmesser der Aorta abdominalis am kranialen, mittleren und kaudalen Messpunkt; Bauchlage; Anhang 4; 2 CT-Messungen/Tier (n)

Bei den Renalgefäßen ließ sich erkennen, dass diese Blutgefäße vom Abgang aus der Aorta beziehungsweise der V. cava caudalis hin zur Aufspaltung kurz vor Eintritt in den Nierenhilus ebenfalls tendenziell in ihrem Innendurchmesser kleiner werden.

Bei den Aa. iliacaе externaе dextra und sinistra und bei den Aa. femorales dextra und sinistra verhielt es sich ähnlich.

Die Vv. femorales und iliacaе externaе dextrae und sinistrae zeigten hingegen in ihrem Innendurchmesser mit zunehmender Entfernung vom Körperstamm im Vergleich zu den Arterien nur geringgradige bis keine Veränderungen.

Die V. cava caudalis nimmt über ihre gesamte Länge betrachtet vom Herzen kaudalwärts wie die Aorta in ihrem Innendurchmesser kontinuierlich ab. Eine Ausnahme bildete der intrahepatische Teil der V. cava caudalis am mittleren Messpunkt, an welchem ihr Innendurchmesser im Vergleich zum herznahen Messpunkt sogar geringgradig größer wird (Abb. 31, Anhang 4).

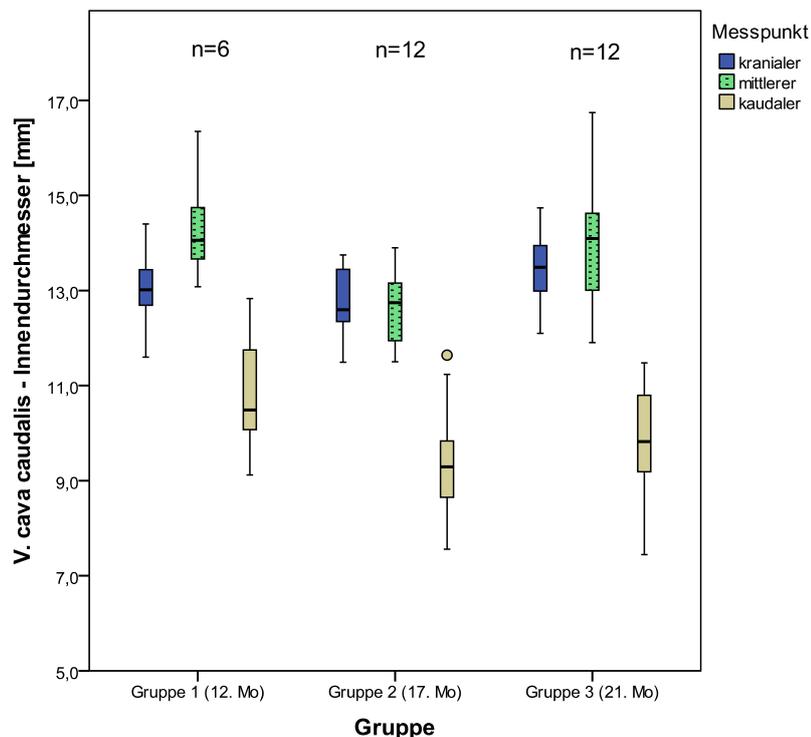


Abb. 31: Computertomographisch erfasster Innendurchmesser der V. cava caudalis am kranialen, mittleren und kaudalen Messpunkt; Bauchlage; Anhang 4; 2 CT-Messungen/Tier (n)

Bei den Halsblutgefäßen zeigte sich ein ähnliches Phänomen. Auch hier verjüngte sich der Innendurchmesser von A. carotis communis und Vv. jugulares externa und interna mit zunehmender Entfernung zum Herzen.

4.3.2 Blutgefäßlängen

4.3.2.1 Zeitliche Entwicklung zwischen dem 12. und 17./21. Monat

Bei Betrachtung der zeitlichen Längenentwicklung zwischen dem 12. und 17./21. Lebensmonat konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) beim Arcus aortae festgestellt werden (Abb. 32, Anhang 5). Dieses herznahe Blutgefäß zeigte in dieser Entwicklungsphase ein Längenwachstum.

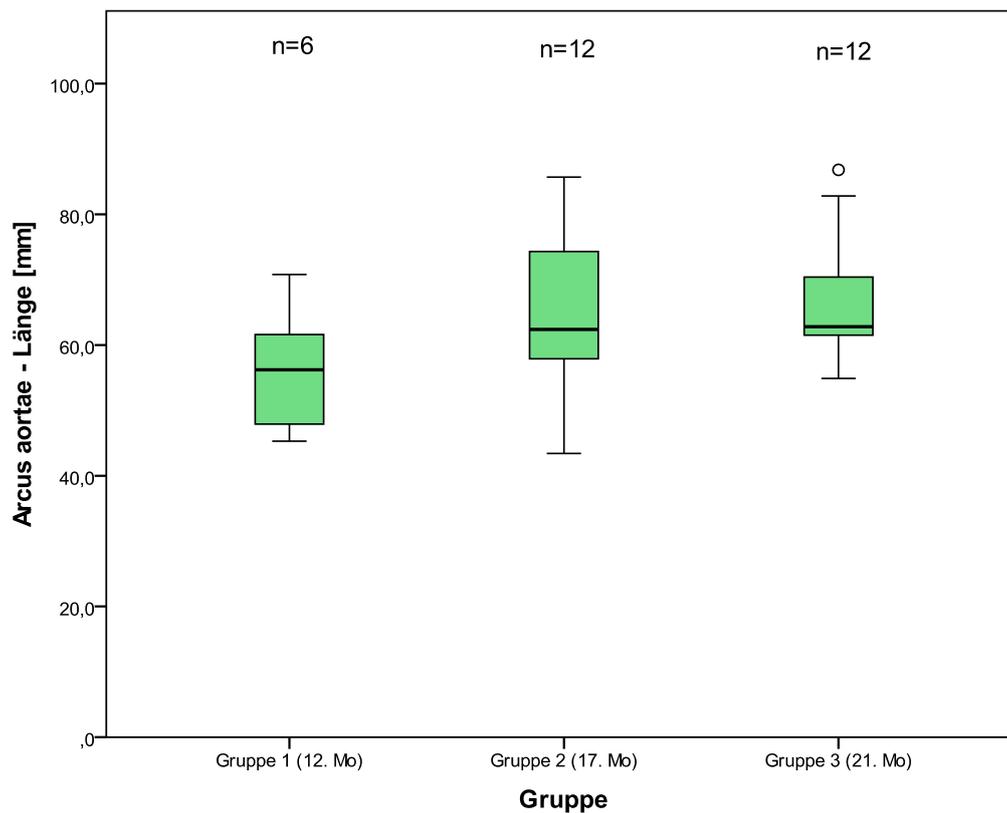


Abb. 32: Computertomographisch erfasste Länge des Arcus aortae; Bauchlage; Anhang 5; 2 CT-Messungen/Tier (n)

4.3.2.2 Vergleich Bauch- und Rückenlage

Im Halsbereich konnte eine signifikante Zunahme ($p < 0,05$) der Länge der Vv. jugulares externa dextra und sinistra von der Bauch- in die Rückenlage festgestellt werden, welche für Gruppe 2/3 signifikant war (Abb. 33-34, Anhang 5). In der Rückenlage steigerte sich die Blutgefäßlänge um 5 % (Gruppe 1) beziehungsweise 10 % (Gruppe 2/3) im Vergleich zur Bauchlage.

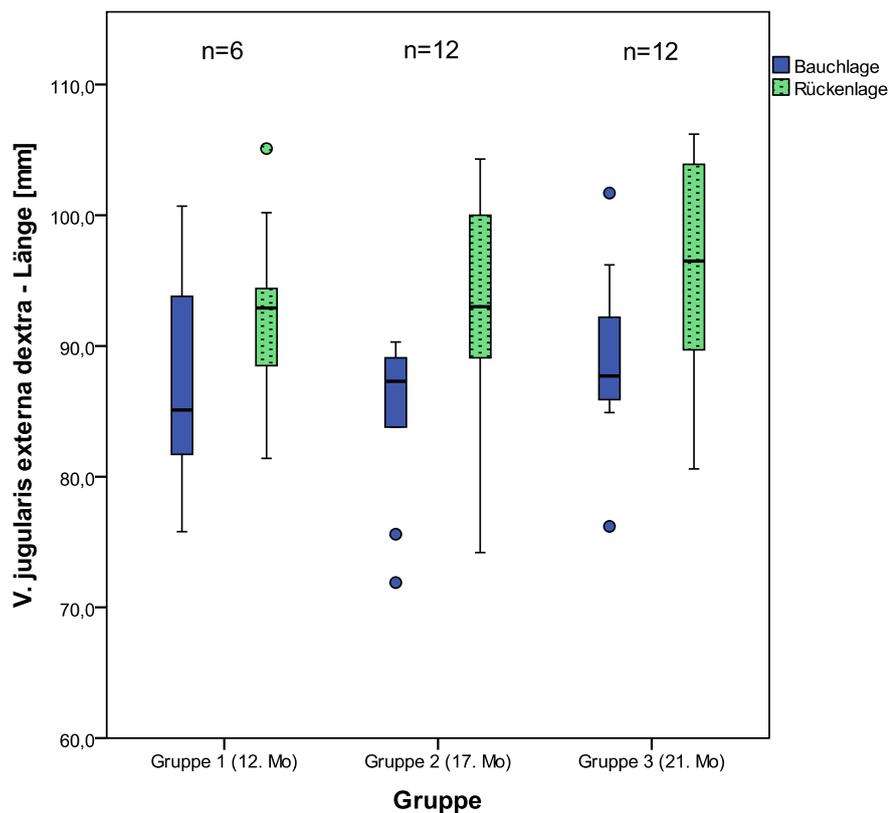


Abb. 33: Computertomographisch erfasste Länge der V. jugularis externa dextra in Bauch- und Rückenlage; Anhang 5; 2 CT-Messungen/Tier (n)

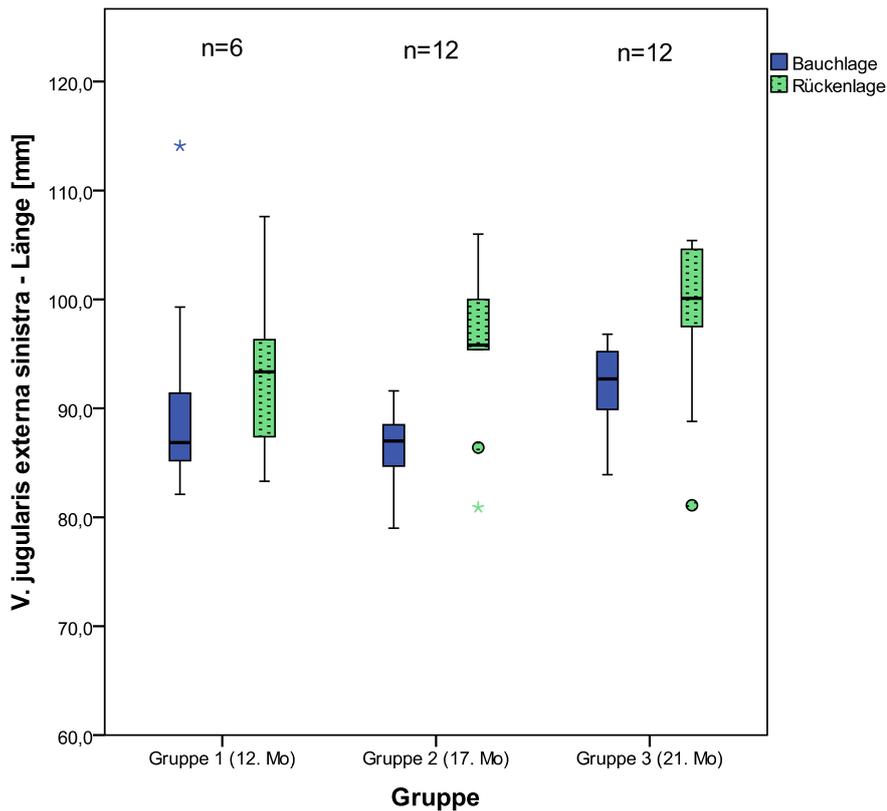


Abb. 34: Computertomographisch erfasste Länge der V. jugularis externa sinistra in Bauch- und Rückenlage; Anhang 5; 2 CT-Messungen/Tier (n)

Die 95 %-Konfidenzintervalle der Differenz der Längen aus Bauch- und Rückenlage dieser Blutgefäße sind in der folgenden Tabelle 10 für Gruppe 2/3 angegeben.

Tab. 10: 95 %-Konfidenzintervall der Längendifferenz von Blutgefäßen des Göttingen Minipigs in Bauch- und Rückenlage; Gruppe 2/3

Blutgefäß	95 %-Konfidenzintervall der Differenz der Längen aus Bauch- und Rückenlage [mm]	
	untere	obere
V. jugularis externa dextra	-10,41338	-4,55634
V. jugularis externa sinistra	-15,65053	-5,49697

4.3.2.3 Vergleich linker und rechter Körperhälfte

Bei Betrachtung der paarig angelegten Blutgefäße zeigten sich zwar keine signifikanten Differenzen zwischen der Bauch- und Rückenlage, allerdings gab es signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen der rechten und linken Körperhälfte im Bereich von A./V. renalis. Die A. renalis der rechten Seite war mit durchschnittlich 40 mm länger als die A. renalis sinistra mit 30 mm. Bei den Renalvenen verhielt es sich genau umgekehrt. Hier war die linke Renalvene mit durchschnittlich 43 mm Länge länger als die rechte mit 24 mm (Abb. 35, Anhang 5).

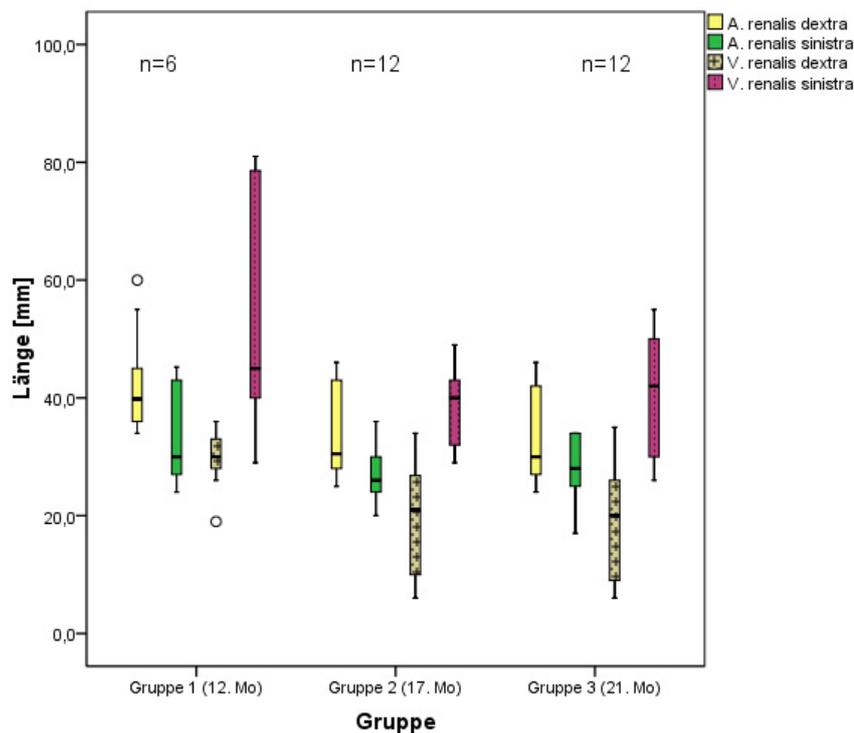


Abb. 35: Computertomographisch erfasste Länge der Renalarterien und -venen; Bauchlage; Anhang 5; 2 CT-Messungen/Tier (n)

Weitere signifikante Seitenunterschiede ($p < 0,05$) lagen auch im Bereich der A. subclavia und V. iliaca communis vor (Abb. 36-37, Anhang 5). Bei diesen Blutgefäßen war das linke stets länger als das rechte Blutgefäß. Bei der V. iliaca communis stellte sich dieser Seitenunterschied erst ab einem Alter von 17 Monaten in Gruppe 2/3 deutlicher dar. Die Seitendifferenz der Aa. subclaviae dextra und sinistra war hingegen in allen drei Altersgruppen deutlich ausgeprägt.

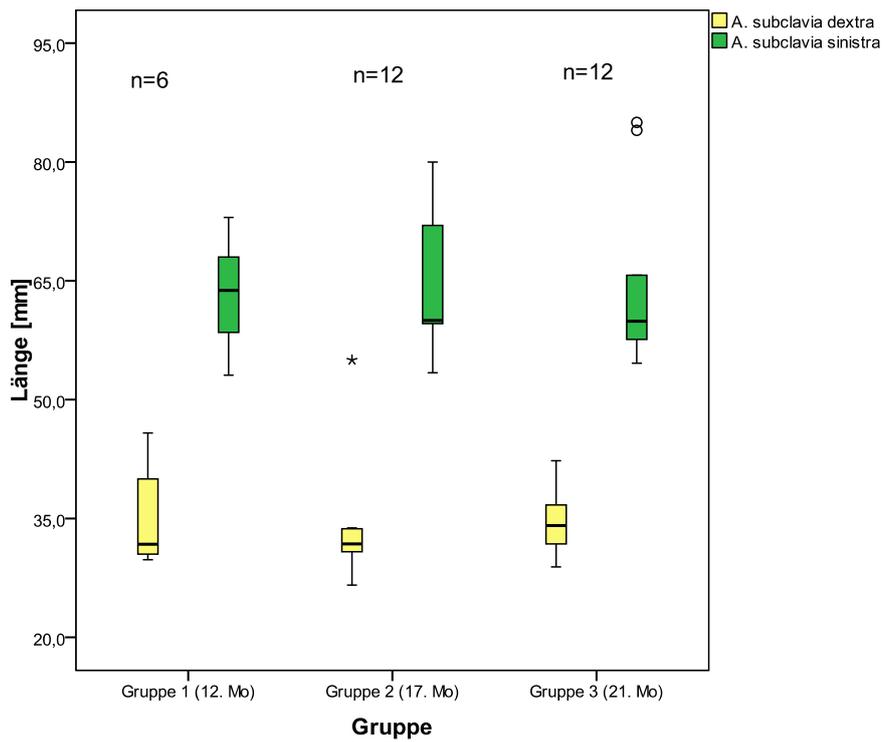


Abb. 36: Computertomographisch erfasste Länge der Aa. subclaviae dextra und sinistra; Bauchlage; Anhang 5; 2 CT-Messungen/Tier (n)

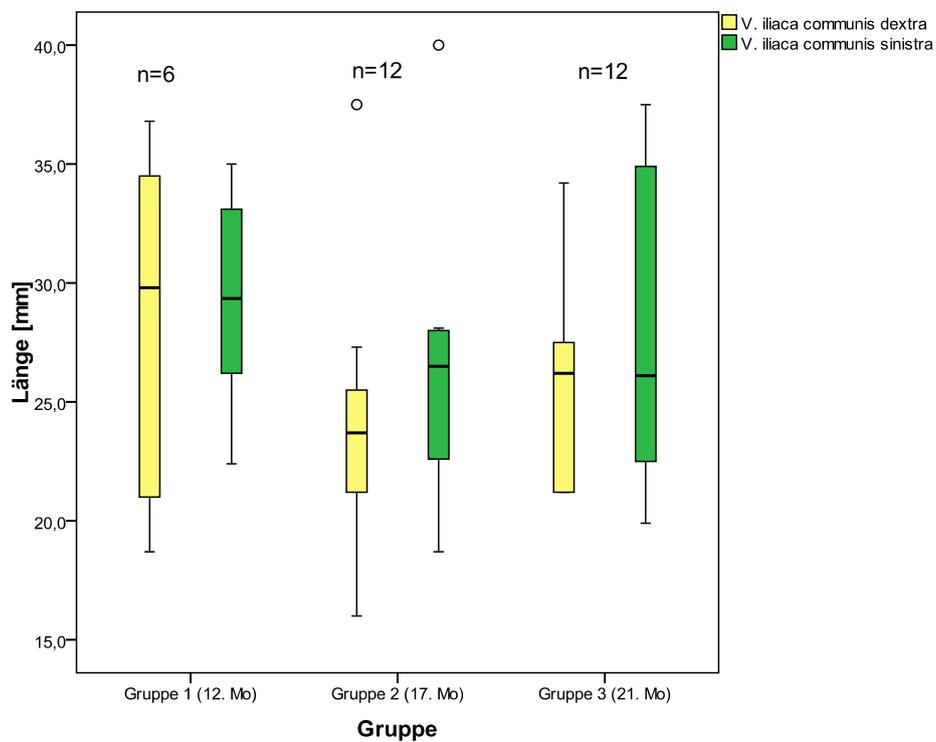


Abb. 37: Computertomographisch erfasste Länge der Vv. iliaca communes dextra und sinistra; Bauchlage; Anhang 5; 2 CT-Messungen/Tier (n)

4.3.3 Lagebeziehungen der Blutgefäße im Halsbereich

Zusätzlich sind in Anhang 4-5 Messparameter der klinisch relevantesten Blutgefäße des Halses auf Höhe der Halsmitte in Bauch- und in Rückenlage aufgelistet. Hierbei wurden die Abstände von Vv. jugulares externa und interna und A. carotis communis zueinander, deren Innendurchmesser und Querschnittsflächen sowie die Distanz der V. jugularis externa zur Hautoberfläche im 0°, 45°- und 90°- Winkel berücksichtigt. Diese Daten sollen vorrangig für interventionelle und chirurgische Eingriffe an diesen Blutgefäßen im Halsbereich zur Verfügung stehen.

Die V. jugularis interna und die A. carotis communis lagen im mittleren Halsdrittel direkt aneinander. Der Abstand zwischen der V. jugularis externa und der A. carotis communis betrug an dieser Stelle durchschnittlich 12 mm und zwischen den Vv. jugulares externa und interna lagen etwa 8 mm. Bei der Vermessung der Distanz von V. jugularis externa zur Hautoberfläche konnte gezeigt werden, dass die Abstände nach ventral und lateral zur Haut jeweils 40 mm betragen und diagonal 48 mm bis zur Haut zurück gelegt wurden.

4.3.4 Blutgefäßvarianten

Unter dem Begriff Varianten werden in den folgenden Abschnitten anatomische Variabilitäten bezüglich Form, Verlauf und Anzahl arterieller und venöser Blutgefäße zusammengefasst, welche von der üblichen Norm der Bauweise des Blutgefäßsystems des Schweines abweichen (Nickel, Schummer et al. 2004).

4.3.4.1 V. subclavia

Bei allen Tieren der vorliegenden Studie waren die Vv. subclaviae bilateral doppelt ausgebildet. Die Vv. subclaviae mündeten in die V. brachiocephalica. Mit der gleichnamigen Arterie zogen sie zum kranialen Rand der ersten Rippe, wo sie in die nach kaudal gerichteten Vv. axillares übergangen. Es zeigten sich beim Göttingen Minipig zusätzlich zu den regelmäßig doppelt angelegten Vv. subclaviae uni- und bilateral parallel dazu verlaufende weitere Zuflüsse in die V. brachiocephalica.

In 11,1 % (n=2) der Fälle flossen drei Vv. subclaviae sinistrae (Abb. 38a) in die V. brachiocephalica, in 5,6 % (n=1) der Fälle mündeten drei Vv. subclaviae dextrae (Abb. 38b) in die V. brachiocephalica, in 5,6 % (n=1) der Fälle flossen drei Vv. subclaviae sinistrae und dextrae (Abb. 38d) in die Vv. brachiocephalicae und in 5,6 % (n=1) der Fälle mündeten vier Vv. subclaviae sinistrae und dextrae (Abb. 38c) in die Vv. brachiocephalicae.

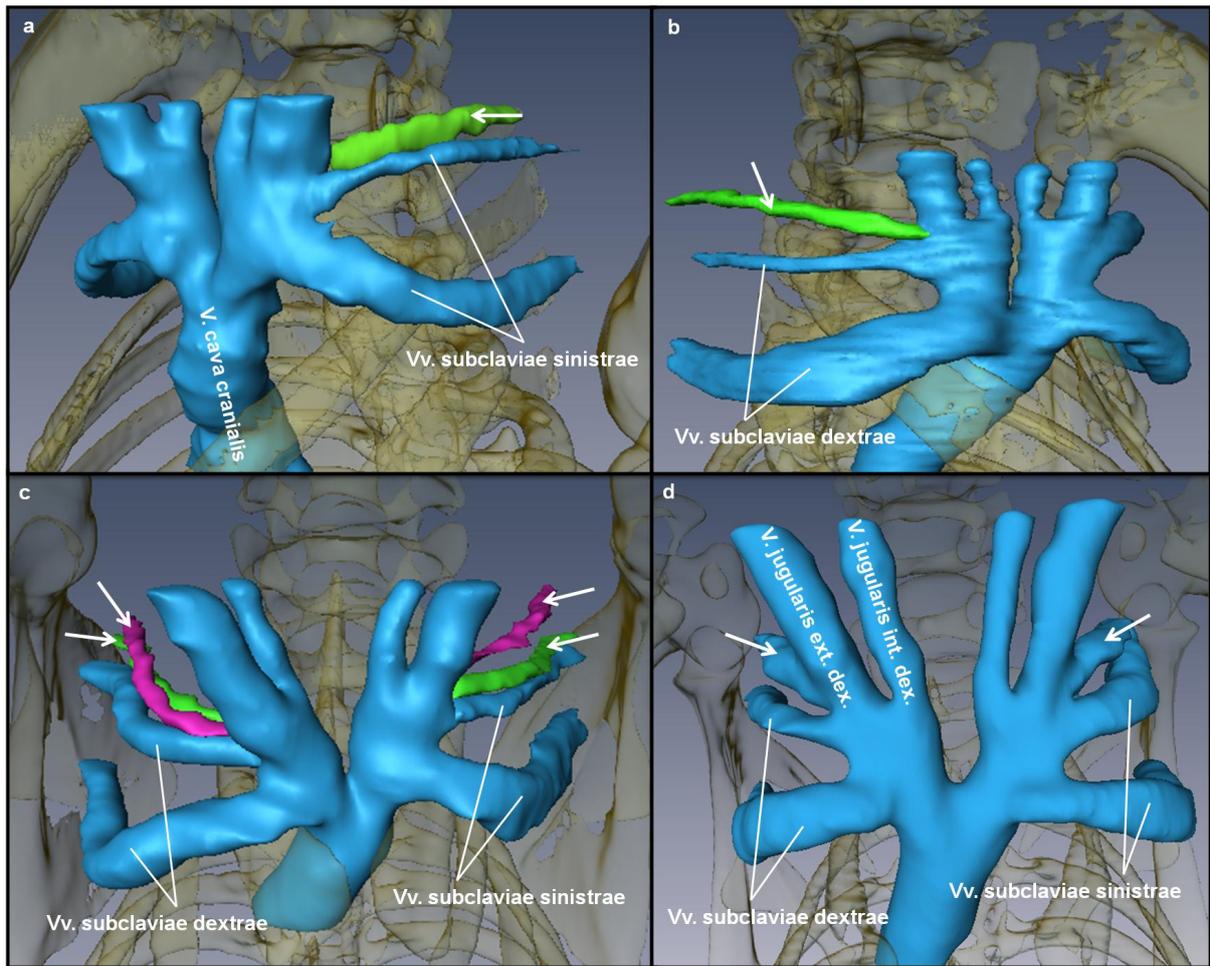


Abb. 38: Vv. subclaviae (Pfeile kennzeichnen überzählige Äste): a: dreifach unilateral links; b: dreifach unilateral rechts; c: vierfach bilateral; d: dreifach bilateral; ventrale Ansicht; a-d: Amira[®]-Grafik

Teilweise kam es auch zur Ausbildung von Anastomosen zwischen den Vv. subclaviae (Abb. 39).

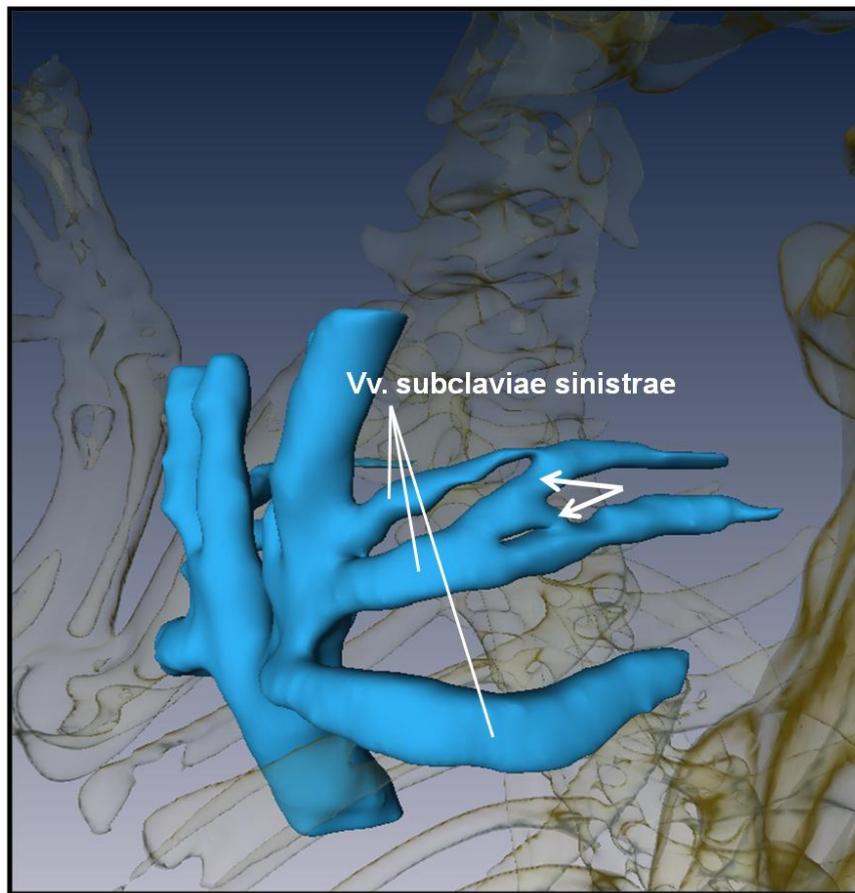


Abb. 39: Anastomosen zwischen den Vv. subclaviae sinistrae (Pfeile); ventrolaterale Ansicht; Amira[®]-Grafik

Auffällig war weiterhin im Falle von parallel zur V. subclavia verlaufenden weiteren Zuflüssen, dass diese oft nah beieinander aus der V. brachiocephalica abgingen und häufig ein wesentlich kleineres Volumen annahmen als ein isolierter erster Ast. Bei Betrachtung der Querschnittsflächenangaben im Falle von maximal 4 ausgebildeten Vv. subclaviae in Tabelle 11 (Anhang 2) wird deutlich, dass die Querschnittsfläche der V. subclavia kontinuierlich von kaudal nach kranial kleiner wurde. So entsprach auf der rechten Seite die V. subclavia II noch 40,8 % der Fläche von V. subclavia I und nahm damit ein fast nur noch halb so großes Kaliber an wie die V. subclavia I. Die V. subclavia III entsprach in ihrer Fläche noch 15,4 % und die V. subclavia IV nur noch 3,2 % im Vergleich zur V. subclavia I. Auf der linken Seite verhielt es sich ähnlich. Hier entsprach die V. subclavia II 29,5 %, die V. subclavia III noch 7,5 % und die V. subclavia IV nur noch 4,1 % der Fläche der V. subclavia I. Dies bedeutet eine Flächenreduktion von 96 % von V. subclavia I zu V. subclavia IV auf der rechten als auch auf der linken Tierkörperhälfte.

Tab. 11: Querschnittsflächen der Vv. subclaviae I, II, III, IV; Gruppe 1; Bauchlage; Anhang 2

		Fläche [mm ²]	%
V. subclavia dextra	I	40,9	100
	II	16,7	40,8
	III	6,3	15,4
	IV	1,3	3,2
V. subclavia sinistra	I	35,9	100
	II	10,6	29,5
	III	2,7	7,5
	IV	1,5	4,1

4.3.4.2 V. renalis

Die V. renalis ist beim Schwein üblicherweise einfach angelegt. Vom Nierenparenchym kommend vereinen sich zwei oder mehr venöse Äste vor dem Nierenhilus zur V. renalis, welche dann in die V. cava caudalis mündet (Nickel, Schummer et al. 2004). Eine Duplikatur der V. renalis dextra (Abb. 40a, b) konnte in 5,6 % (n=1) der Fälle dargestellt werden.

Auch der Winkel, in dem die V. renalis in die V. cava caudalis einmündet, ist relativ beständig. Die V. renalis sinistra nahm bei allen Tieren einen Winkel in Flussrichtung von ca. 45° zur V. cava caudalis ein (Abb. 41b). Die V. renalis dextra mündet in den meisten Fällen (72,2 %, n=13) auch in einem Winkel von ca. 45° in die V. cava caudalis (Abb. 41b), bei 27,8 % (n=5) der Tiere in einem Winkel von ca. 90° (Abb. 42a).

Die V. renalis ist sehr konstant in ihrem Zufluss zur V. cava caudalis. Bei allen Tieren floss die V. renalis sinistra ventral an der Aorta vorbeiziehend und kranial der V. renalis dextra in die V. cava caudalis (Abb. 42a, b).

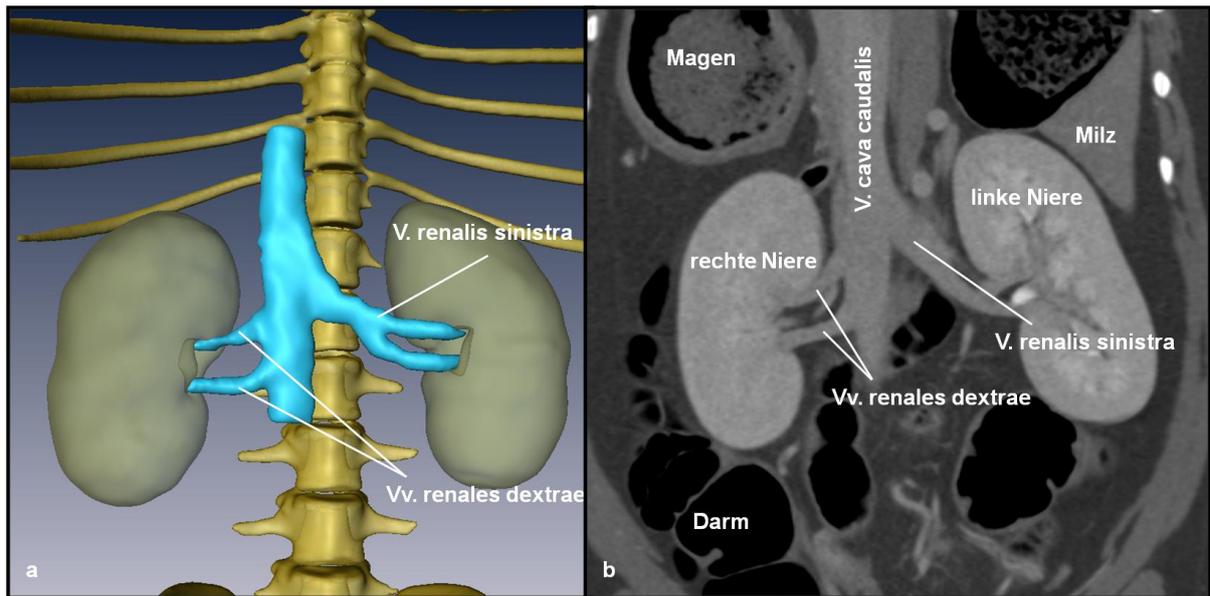


Abb. 40: Duplikatur der V. renalis dextra: a: ventrale Ansicht; Amira[®]-Grafik; b: coronare CT-Ebene

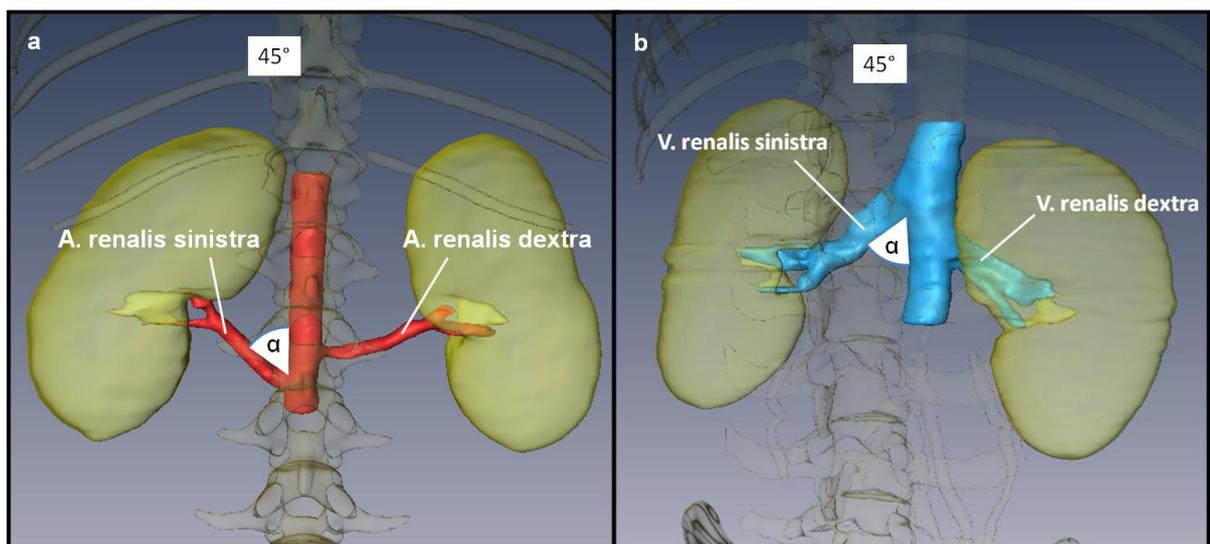


Abb. 41: Erfassung des Abgangswinkels (α) in Flussrichtung bei den Renalarterien (a: vom Herzen weg) und -venen (b: zum Herzen hin); a, b: dorsale Ansicht, Amira[®]-Grafik

4.3.4.3 A. renalis

Die Nierenarterien entspringen aus der Aorta und verlaufen zum Nierenhilus. Kurz vor Eintritt ins Nierenparenchym zweigt sich die Nierenarterie bereits in kleinere Äste auf.

Die Aa. renales dextra und sinistra nehmen zueinander unterschiedliche Konformationen ein. In 55,6 % (n=10) der Fälle entsprang die A. renalis dextra kranial (Abb. 42a, d) der A. renalis sinistra aus der Aorta, in 33,3 % (n=6) der Fälle entsprang die A. renalis dextra kaudal (Abb. 42b) der A. renalis sinistra aus der Aorta und nur in 11,1 % (n=2) der Fälle entsprangen beide Blutgefäße auf der gleichen Höhe (Abb. 42c) aus der Aorta.

Bei Versuchstier 4 lagen die Renalarterien so weit auseinander, dass der Abgang der A. mesenterica cranialis aus der Aorta sich zwischen beide Renalarterien verschob (Abb. 42d). Normalerweise würde die A. mesenterica cranialis zwischen der A. coeliaca und den Renalgefäßen entspringen. Der Abstand zwischen beiden Renalarterien bei diesem Tier betrug 48,2 mm.

Ebenso variierte der Verlauf der A. renalis dextra zum Nierenhilus. Da die Aorta abdominalis links ventral der V. cava caudalis verläuft, muss die A. renalis dextra auf dem Weg zum Nierenhilus an der V. cava caudalis vorbei ziehen. Zum Teil erfolgte dies ventral an der V. cava caudalis (22,2 %, n=4) (Abb. 42a), zum anderen Teil dorsal an der V. cava caudalis entlang (77,8 %, n=14) (Abb. 42b).

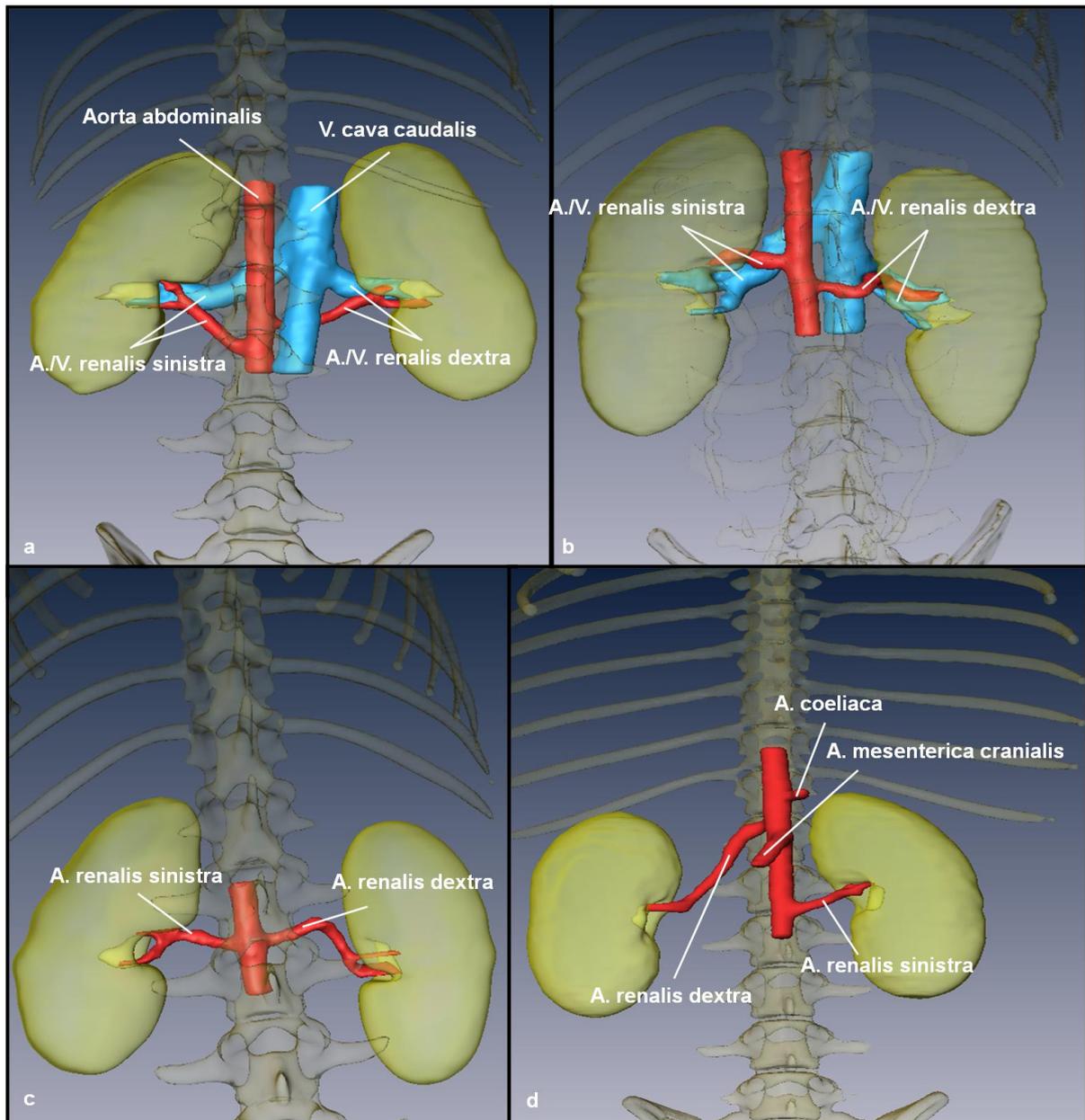


Abb. 42: a: Abgang der A. renalis dextra kranial der A. renalis sinistra aus der Aorta im 45° Winkel, ventral der V. cava caudalis entlang (dorsale Ansicht); b: Abgang der A. renalis dextra kaudal der A. renalis sinistra aus der Aorta im 90° Winkel, dorsal der V. cava caudalis entlang (dorsale Ansicht); c: Abgang der Aa. renales dextra und sinistra auf gleicher Höhe aus der Aorta im 90° Winkel (dorsale Ansicht); d: Abgang der A. mesenterica cranialis zwischen beiden Renalarterien aus der Aorta und Abgang der A. renalis dextra im 135° Winkel (ventrale Ansicht); a-d: Amira®-Grafik

Der Abgangswinkel der A. renalis aus der Aorta in Flussrichtung kann zwischen 45°, 90° und 135° variieren (Abb. 42a-d), wobei am häufigsten ein Winkel von ca. 90° vorlag (Abb. 42b, c, 43).

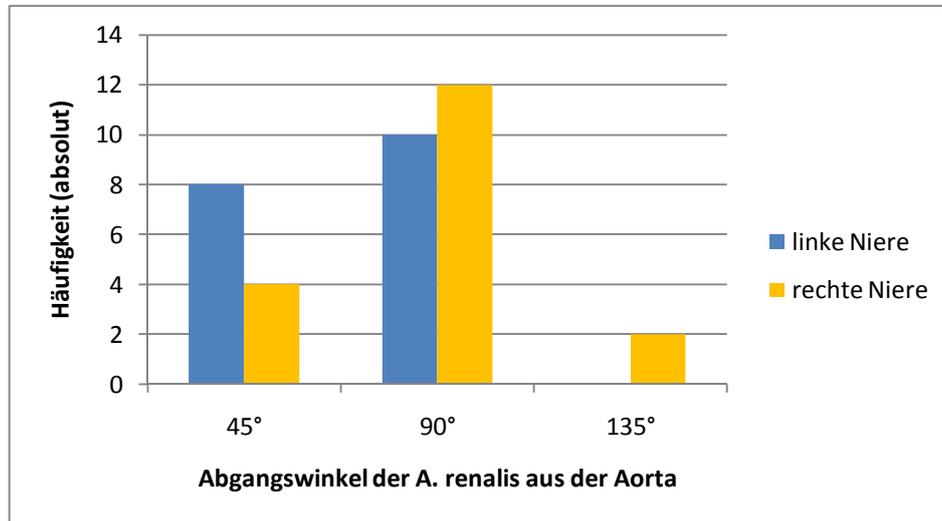


Abb. 43: Häufigkeit des Abgangswinkels der A. renalis beim Göttingen Minipig

4.3.4.4 Venöse Inselbildungen

Der Begriff Inselbildung beschreibt eine Aufzweigung eines venösen Blutgefäßes in zwei Äste, welche sich kurz darauf wieder zu einem gemeinsamen Blutgefäß vereinen, wodurch eine blutleere Insel zwischen beiden Ästen aufgespannt wird.

Eine Inselbildung wurde bei 27,8 % (n=5) der untersuchten Tiere im Bereich der V. cava caudalis (Abb. 44a) kurz nach Zusammenfluss der Vv. iliaca communes gefunden. Darüber hinaus konnten noch weitere Inselbildungen an anderen Blutgefäßen dargestellt werden. In 11,1 % (n=2) der Fälle zeigte sich eine Inselbildung im Bereich der V. iliaca communis sinistra (Abb. 44b, c) und zu 5,6 % (n=1) stellte sich dieses Phänomen im Bereich der V. linguofacialis sinistra (Abb. 44d) dar. Bei Inselbildungen im Bereich der V. iliaca communis sinistra fiel besonders auf, dass sich die Insel am Abgang der V. ovarica sinistra aufzuspannen begann (Abb. 44b). Das heißt, die Insel begann im Bereich der V. iliaca communis und erstreckte sich bis in den kaudalen Teil der V. cava caudalis.

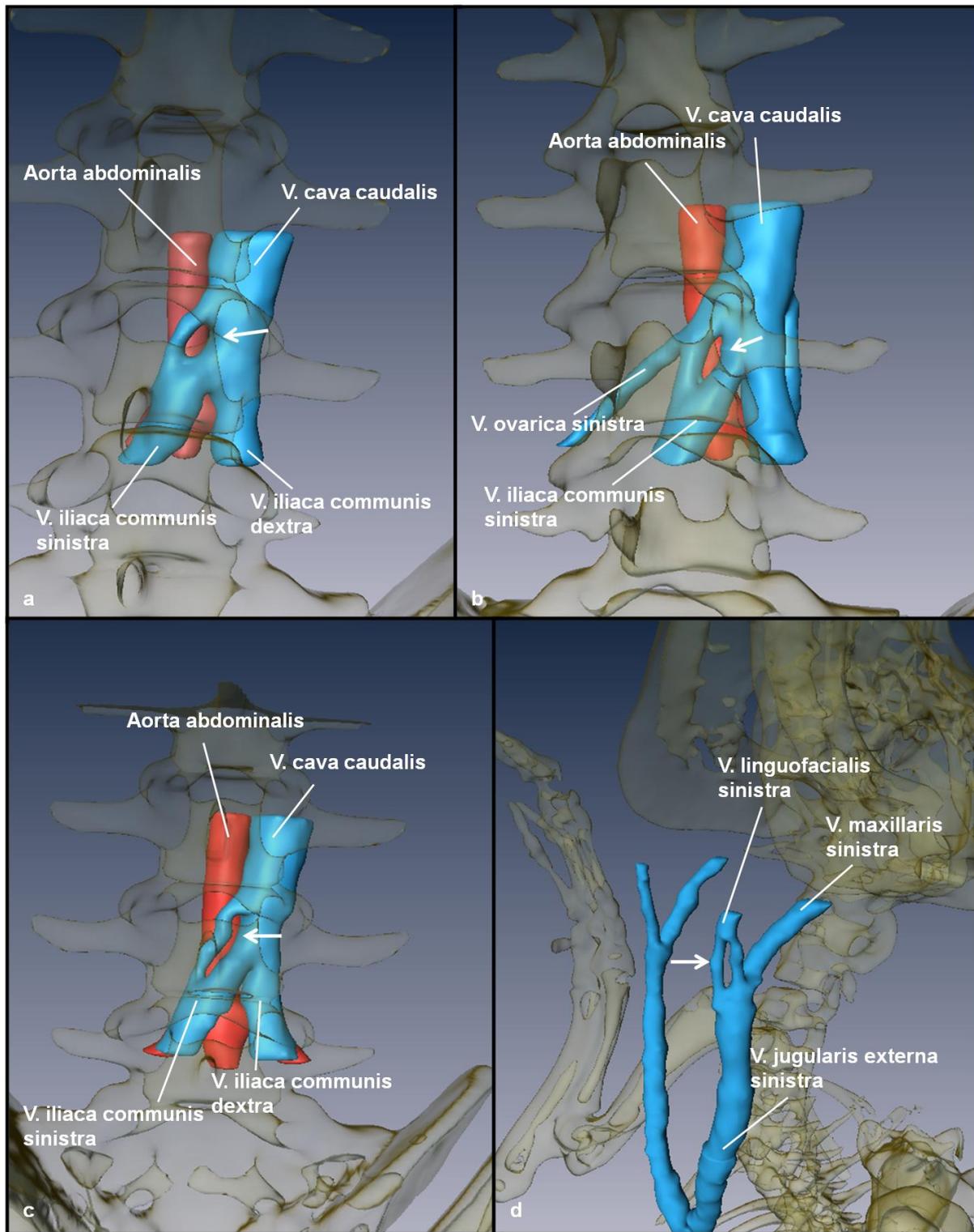


Abb. 44: Venöse Inselbildungen (Pfeile): a: in der V. cava caudalis (dorsale Ansicht); b, c: in der V. iliaca communis sinistra (dorsale Ansicht); d: in der V. linguofacialis sinistra (ventrolaterale Ansicht); a-d: Amira®-Grafik

Ergebnisse

Die vorliegende Studie zeigt, dass es durch Aufspaltung des Hauptstammes in zwei kleinere Äste, welche dann die venöse Insel bilden, zu einer Flächenreduktion des Blutgefäßquerschnittes kommt (Tab. 12; Abb. 45), wenn die Summe der Querschnittsflächen der beiden kleineren venösen Äste mit der Querschnittsfläche des eigentlichen venösen Blutgefäßes verglichen wird. Im Falle einer venösen Inselbildung im Bereich der V. linguofacialis sinistra kam es zu einer Flächenreduktion von 6,5 %, im Bereich der V. cava caudalis von 24,7 % und im Bereich der V. iliaca communis sinistra ergab sich eine Einbuße der Querschnittsfläche von durchschnittlich 8,1 %.

Tab. 12: Querschnittsflächen [mm²] der Blutgefäße mit venöser Inselbildung

venöse Insel:	V. cava caudalis		V. iliaca communis sin.		V. linguofacialis. sin.
Tier/ Position	11	4 (Abb. 45b)	2 (Abb. 45a)	18	4 (Abb. 45c)
Position 1	90,3	103,9	94	129,1	90,3
Position 2	20,2	14,8	5,3	22,3	6,6
Position 3	52,2	70,4	60,8	95,2	10,4
Position 4	80,2	98,7	5,8	23,6	18,1
Position 5	40,9	54,5	41,8	36,1	28
Position 6	36,4	41,5	49,9	66,5	
Position 7			39,1	58,1	

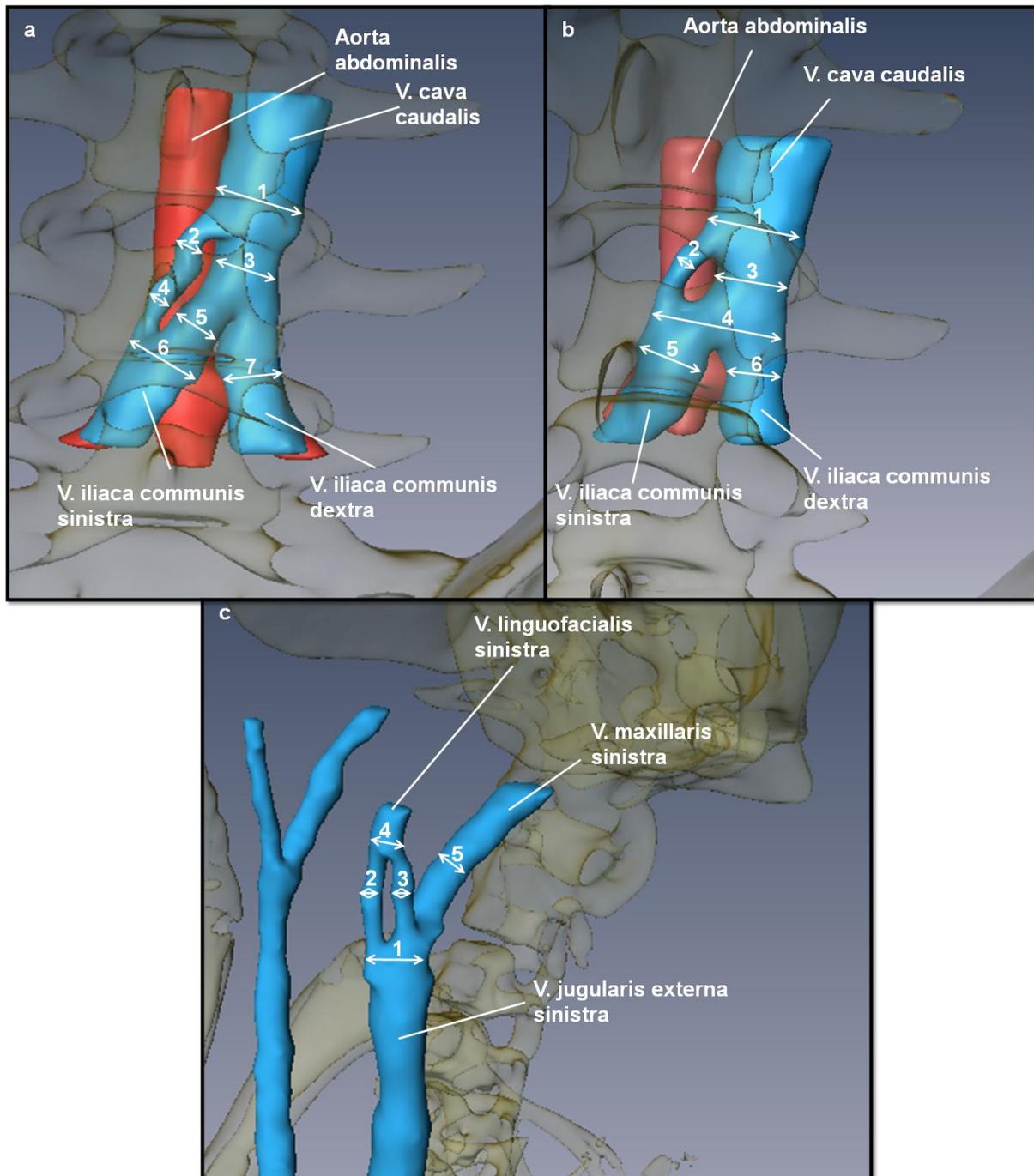


Abb. 45: Venöse Inselbildung im Bereich der V. iliaca communis sinistra (a), V. cava caudalis (b) in dorsaler Ansicht und V. linguofacialis sinistra (c) in ventrolateraler Ansicht; Pfeile kennzeichnen die Positionen zur Flächenangabe in Tabelle 12; a-c: Amira®-Grafik

4.4 Histologie

In der histopathologischen Untersuchung (n=3) konnten keine pathologischen Veränderungen im arteriellen oder venösen Schenkel festgestellt werden. Die Lamina endothelialis war physiologisch geformt und das Stratum subendotheliale wies keine Zubildungen auf. Die Lamina elastica interna der Arterien war bei zwei Tieren doppelt angelegt; im Falle der Aa. iliaca externa und interna, der A. renalis und der A. carotis communis. Tunica media und Tunica externa wiesen keine pathologischen Veränderungen auf.

In Abbildung 46 sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen der Wandschichtdicken der Lamina endothelialis und Tunica media biomedizinisch bedeutsamer Arterien und Venen dargestellt. Die Tunica externa der Arterien und Venen konnte nicht in jedem Fall eindeutig abgegrenzt und vermessen werden, da die Übergänge zum umliegenden Bindegewebe teilweise fließend sind. Aus diesem Grund ist die Tunica externa an dieser Stelle nicht mit aufgeführt. In diesen Präparaten wurde nicht die gesamte Tunica interna, sondern die Lamina endothelialis vermessen.

Die Lamina endothelialis zeigte bezüglich ihrer Wandschichtdicke im Vergleich zwischen Venen und Arterien keinen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$).

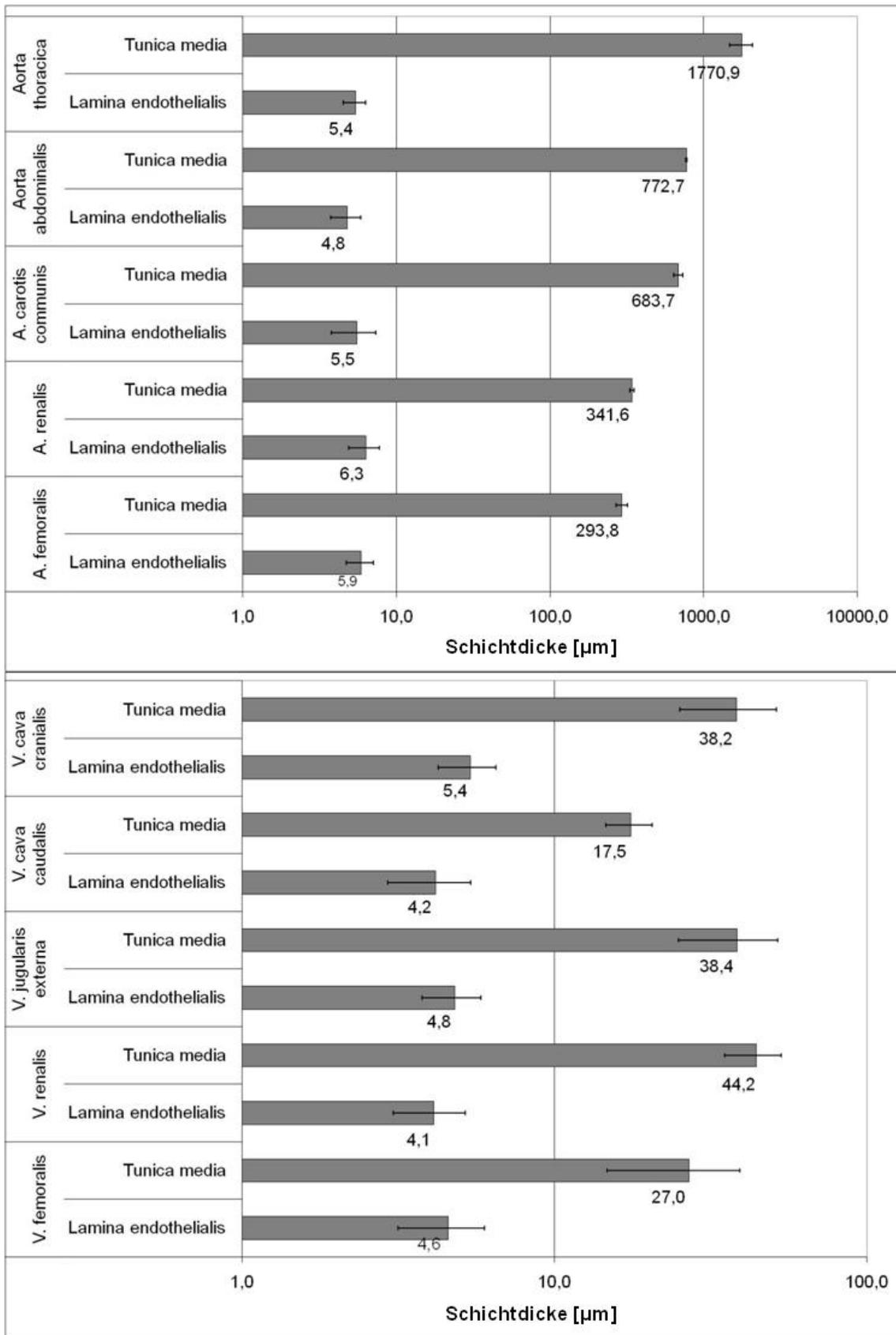


Abb. 46: Mittelwert und Standardabweichung der Wandschichtdicken von Lamina endothelialis und Tunica media verschiedener Arterien und Venen des Göttingen Minipigs

Die histologischen Querschnitte der jeweils 5 vermessenen Arterien und Venen sind in den Abbildungen 47-49 dargestellt. Des Weiteren sind in den histologischen Abbildungen die einzelnen Vermessungspunkte skizziert.

In den histologischen Präparaten stellten sich die Venen mit einer in Falten gelegten Wand dar (Abb. 47b, f), wohingegen die Arterien eher eine kreisrunde Form annahmen (Abb. 47a, c, e). Eine typische Dreischichtung der einzelnen Abschnitte einer Blutgefäßwand in Tunica interna, media und externa war bei den Venen weniger deutlich ausgeprägt als bei den Arterien. Die einzelnen Schichten gingen zum Teil fließend ineinander über. Am deutlichsten ausgeprägt war eine Dreischichtung in diesen Präparaten im Bereich der muskelreichen V. cava cranialis (Abb. 48b).

Die Tunica interna, bestehend aus der Lamina endothelialis und der Lamina subendothelialis, wies bei den Venen vorwiegend polygonale Endothelzellen (Abb. 49b) auf. Bei den Arterien waren diese eher flach und langgestreckt (Abb. 49a).

Die Tunica media stellte sich bei den Venen im Allgemeinen dünner dar als bei den Arterien. Dies wurde besonders deutlich am Beispiel der A. und V. femoralis. Die Arterie nahm eine Schichtdicke der Tunica media von 293,8 μm ein, gegenüber der Vene mit einer Schichtdicke von nur 27 μm (Abb. 47c, d).

Anteilmäßig schwankten bei den Venen die glatten Muskelzellen in der Tunica media sehr stark. Sie waren vorrangig zirkulär angeordnet. Zu beachten ist, dass die hier vermessene Tunica media der Venen sich lediglich auf die Stärke der innersten, sich hauptsächlich zirkulär orientierenden Muskelzellen bezieht (Abb. 47b, d, e; 48b, d).

Die Tunica media der Arterien wies je nachdem, ob ein elastischer oder muskulärer Typ vorlag, unterschiedliche Anteile an elastischen und muskulären Elementen auf. Die herznahen elastischen Arterien, hier am Beispiel der Aorta thoracica und abdominalis und A. carotis communis (Abb. 47a; 48a, c), wiesen vorrangig elastische Fasern in der Tunica media auf. Bei den herzfernen Arterien vom muskulären Typ überwogen im Gegensatz dazu glatte Muskelzellen in der Tunica media. Besonders deutlich ausgeprägt war die Membrana elastica interna bei Arterien vom muskulären Typ (Abb. 49a).

Ein zum Teil fließender Übergang zwischen der Tunica media und der Tunica externa zeigte sich bei der V. renalis (Abb. 47f), V. femoralis (Abb. 47d) und V. jugularis externa (Abb. 47b). Die Vv. cavae cranialis und caudalis besaßen glatte Muskelzellen sowohl in der Tunica media als auch in der Tunica externa und wiesen im Vergleich zu kleineren Venen damit eine andersartige Wandstruktur auf. Starke longitudinal orientierte Bündel glatter Muskelzellen stellten sich hier als vereinzelt angeschnittene Muskelinseln im Querschnitt des histologischen Präparates dar (Abb. 48b). Je nachdem, ob die Bündel glatter Muskelzellen eher die Form einer flachen oder steilen longitudinal verlaufenden Spirale annahmen, stellte sich dies als schmale beziehungsweise breite angeschnittene Muskelinsel im Querschnitt des histo-

logischen Präparates dar. Die Vv. cavae wiesen dabei eher flach verlaufende longitudinale Muskelzellbündel auf (Abb. 48b, d).

Die Tunica externa der Arterien (Abb. 47a, c) grenzte sich im Vergleich zu den Venen deutlicher vom umliegenden Gewebe ab.

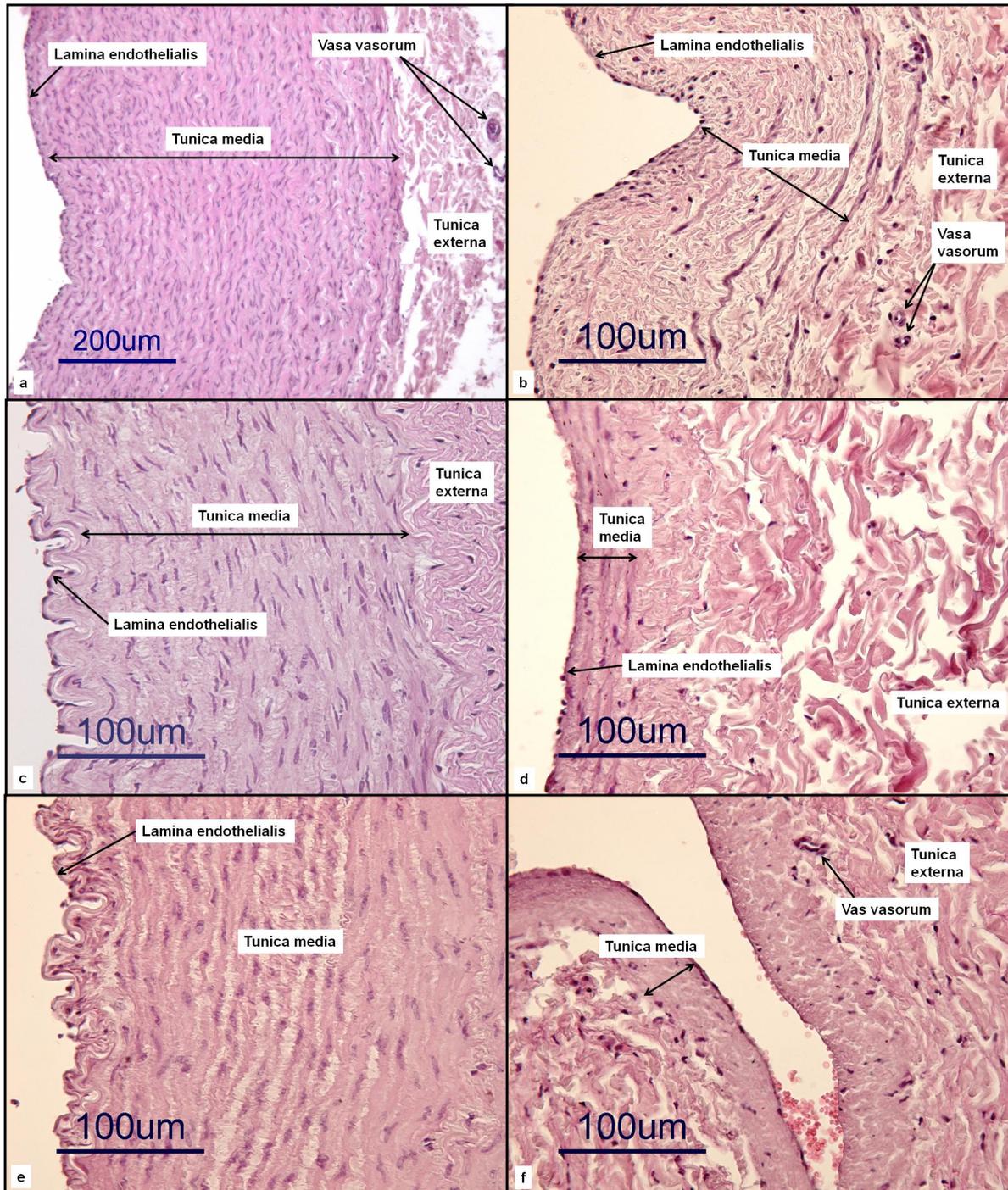


Abb. 47: Histologische Querschnitte verschiedener Arterien und Venen mit den einzelnen Vermessungspunkten: a: A. carotis communis, HE, 10x; b: V. jugularis externa, HE, 25x; c: A. femoralis, HE, 25x; d: V. femoralis, HE, 25x; e: A. renalis, HE, 25x; f: V. renalis, HE, 25x

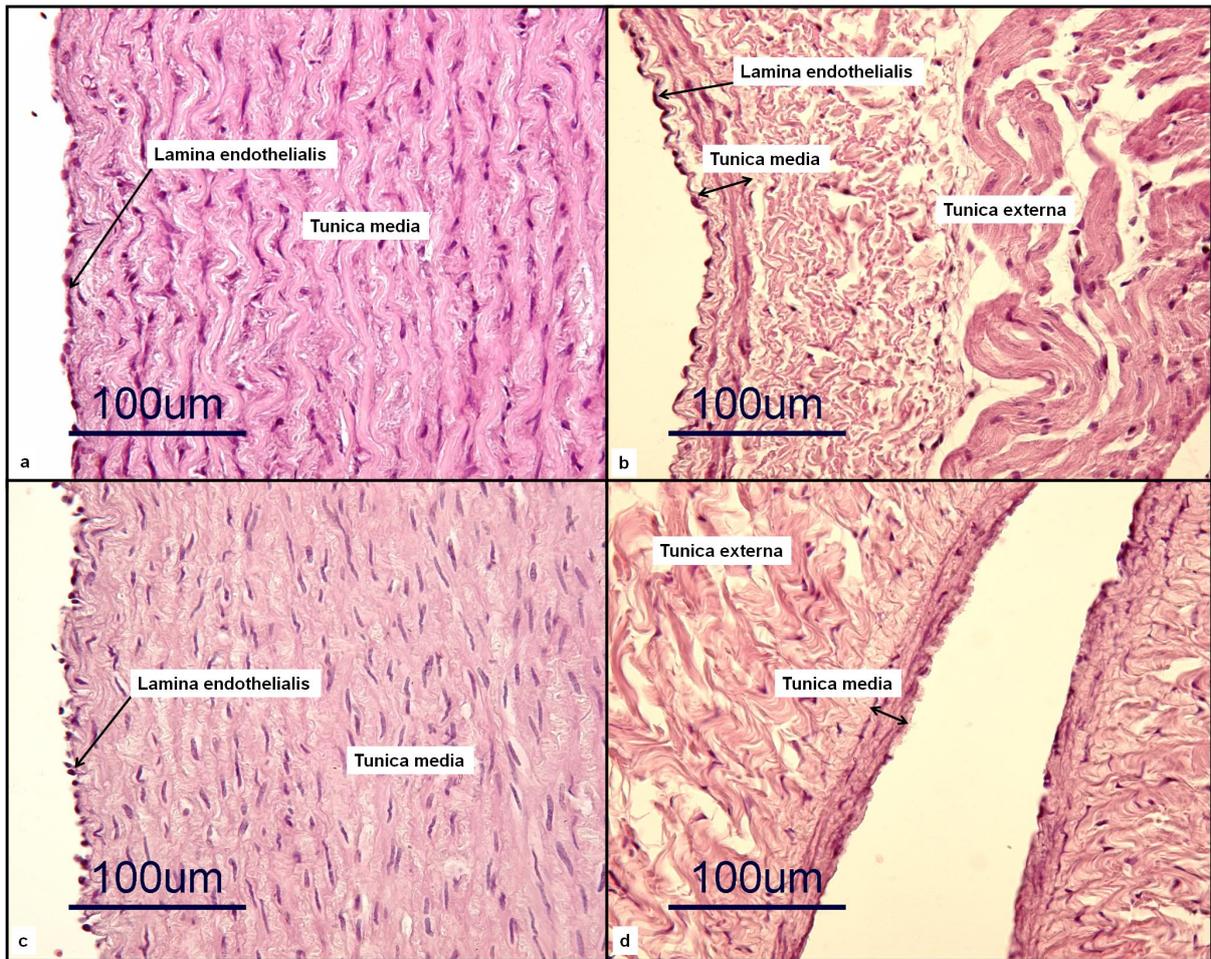


Abb. 48: Histologische Querschnitte verschiedener Arterien und Venen mit den einzelnen Vermessungspunkten: a: Aorta thoracica, HE, 25x; b: V. cava cranialis, HE, 25x; c: Aorta abdominalis, HE, 25x; d: V. cava caudalis, HE, 25x

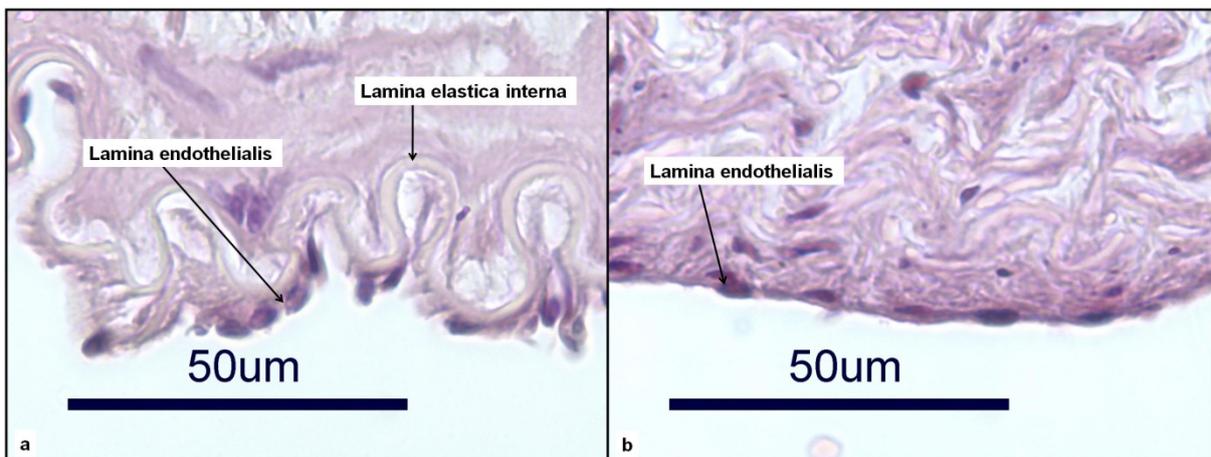


Abb. 49: Lamina elastica interna und Lamina endothelialis im histologischen Querschnitt: a: A. renalis, HE, 40x; b: V. jugularis externa, HE, 40x

5 Diskussion

In den Industrienationen sind Herzkreislauferkrankungen bislang die häufigste Todesursache im Erwachsenenalter (Gesundheitsberichterstattung 2009; www.gbe-bund.de). Aus diesem Grund ist das medizinische Interesse an der Erforschung des Kreislaufsystems ein bedeutender Schwerpunkt der Wissenschaft.

Im Rahmen von präklinischen Studien stellt das Schwein das in Deutschland am häufigsten in der biomedizinischen Forschung verwendete Großtiermodell dar (Tierversuchszahlen 2009; www.bmelv.de, 2010). Minipigs sind dabei aufgrund ihres einfachen Handlings, ihrer geringen Wachstumsrate und insbesondere wegen ihrer humanäquivalenten kardiovaskulären Eigenschaften zu einem wichtigen Tiermodell in der Herzkreislaufforschung geworden (Beglinger und Becker 1981).

Trotz der zunehmenden Verbreitung des Tiermodells Minipig sind derzeit insbesondere für die in Europa am häufigsten eingesetzte Zuchtlinie Göttingen Minipig keine systematischen Daten zum Blutgefäßsystem verfügbar. Grundlegende Kenntnisse stehen bisher nur vereinzelt für einige Blutgefäße zur Verfügung (Tab. 2).

Um eine Basis für ein Refinement gemäß den 3 R Prinzipien nach Russel und Burch zu schaffen, wurden in der vorliegenden Studie biomedizinisch bedeutsame arterielle und venöse Blutgefäße dieses Tiermodells vom Hals-, Körperstamm- und proximalen Gliedmaßenbereich in einem grundlagenorientierten Ansatz charakterisiert. Die kontrastmittelverstärkte Computertomographie stellte dabei eine zuverlässige und sensitive Untersuchungsmethode dar. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden die Längen und Innendurchmesser der Blutgefäße von 18 Göttingen Minipigs erfasst und in Abhängigkeit vom Alter und von der Körperlagerung auf Veränderungen untersucht. Anhand der präparativen Darstellung der Blutgefäße war es zusätzlich möglich, die CT-Bilder nach 3D-Rekonstruktion mit den nativen Verhältnissen des Blutgefäßsystems vergleichend gegenüberzustellen. Darüber hinaus erfolgten die histologische Untersuchung des Materials zum Ausschluss pathomorphologischer Veränderungen und die Vermessung der Wandschichten an einigen biomedizinisch wichtigen Blutgefäßen.

Die anatomisch-morphometrische Charakterisierung des Blutgefäßsystems beim Göttingen Minipig wurde im Rahmen dieser Studie erstmals in einem grundlegenden, systematischen Umfang durchgeführt und in seinen individualspezifischen Varianten beschrieben.

Der generierte Datensatz wurde nach statistischer Analyse tabellarisch aufgearbeitet und steht als Grundlage für ein Tierversuchrefinement gemäß RUSSEL und BURCH (1959) bei Einsatz dieses Tiermodells in der kardiovaskulären Forschung zur Verfügung.

5.1 Alters- und Körpermassenentwicklung

Auffällig im Vergleich der Körpermassenentwicklungen der Tiere von Gruppe 1 (12 ± 1 Mo) und 2 (17 ± 1 Mo) war das fast identische Körpermassenniveau beider Gruppen (Gruppe 1: $29,4 \pm 4,5$ kg; Gruppe 2: $28,3 \pm 3,0$ kg), obwohl die Tiere aus Gruppe 2 bereits durchschnittlich ein halbes Jahr älter waren als die Tiere aus Gruppe 1.

HOLTZ und KALLWEIT (1981) gingen bereits in Untersuchungen mit Göttingen Minipigs auf deren Körpermassenentwicklung ein und verwiesen dabei auf die relativ hohe Streuung dieses Leistungsmerkmals. Die starke Streuung der Tiere bezüglich ihrer Körpermasse könnte neben einer genetischen Fixierung (Inzuchtkoeffizient ca. 10 %) auch Einflüssen der Haltung unterliegen. Im Zuge der Gruppenhaltung bildet sich unter den Tieren eine Rangfolge aus (Bogner und Grauvogel 1984). Konkurrenzen am Futtertrog zwischen ranghohen und rangniederen Tieren könnten zu einer unterschiedlichen Aufnahme der Futtermenge unter den Tieren geführt haben.

Für die Planung experimenteller Studien mit Göttingen Minipigs zeigen die Ergebnisse, dass die Einteilung nach dem Alter mit einer großen Streuung in der Körpermasse einhergehen kann. Da dieses letztlich für biomedizinische Studien, die zum Ziel haben, Stoffwechselprozesse auf Wirkstoffe oder Medizinprodukte zu untersuchen, von größerer Bedeutung sein kann, ist eine Gruppeneinteilung, die ausschließlich am Alter der Tiere orientiert ist, kritisch zu beurteilen. Vielmehr lassen die Ergebnisse vermuten, dass in der Zusammensetzung homogener Untersuchungsgruppen sowohl das Alter als auch die Körpermasse Berücksichtigung finden, wobei in pharmakologischen Studien vor allem die Körpermasse von Bedeutung ist und bei der Entwicklung von Medizinprodukten innerhalb kardiovaskulärer Studien vorrangig das Alter zu berücksichtigen ist. Bei der ausschließlichen Berücksichtigung des Alters muss allerdings mit einer starken Inhomogenität der Körpermasse gerechnet werden.

5.2 Präparative Darstellung der Blutgefäße

Um die Validität der CT-Rekonstruktionen des Blutgefäßsystems beurteilen zu können, erfolgte ein Abgleich mit anatomischen Präparaten. An den Präparaten erfolgte eine rein qualitative Evaluierung der topographischen Lagebeziehungen der Blutgefäße im Tierkörper, da im Zuge der Fixierung mit der Salzlösung eine Schrumpfung des Gewebes einhergeht.

Die Salzlösung hat im Vergleich zur Formalinfixierung (Formaldehyd) den Vorteil der besseren Farberhaltung und einer geringeren Verfestigung des Gewebes. Formalin bewirkt eine Oxidation des Eisen(II)-Ions zum Eisen(III)-Ion im Häm- und Myoglobin, wodurch schwarz-braunes Hämatin entsteht, welches eine Farbveränderung des gesamten Tierkörpers bewirkt. Zusätzlich verändert die Formalinfixierung das Volumen des Tierkörpers in Form einer Quellung und sorgt durch Fällung des Eiweißes für eine Verfestigung des Gewebes, wodurch präparative Darstellungen erschwert werden (Steinmann 1969; Steinmann 1972). Zudem ist das Arbeiten mit Formalin für den Präparator aufgrund kanzerogener und mutagener Eigenschaften gesundheitsgefährdend (Nielsen und Wolkoff 2010).

Die Präparation der Blutgefäße im Tierkörper wurde durch Injektion mit farbiger Latexmilch unterstützt. Auf diese Weise setzten sich die Blutgefäße farblich vom umliegenden Gewebe ab und konnten leichter aufgefunden und präpariert werden.

5.3 CT-gestützte Morphometrie der Blutgefäße

5.3.1 Zeitliche Entwicklung zwischen dem 12. sowie 17.-21. Monat

In der vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass die Blutgefäße der Göttingen Minipigs im Zeitraum vom 17. bis zum 21. Lebensmonat trotz einer um 23 % zunehmenden Körpermasse keine signifikanten Veränderungen ($p < 0,05$) in ihren Längen und Innendurchmessern zeigten.

Auch BUSHI et al. (2008) konnten in ihrer Studie mit Yukatan Miniature Pigs herausstellen, dass die Minipigs trotz noch steigender Körpermasse keine Veränderungen der Blutgefäße zeigten, wohingegen die Hausschweine aufgrund der stärkeren Körpermassenzunahmen eine Zunahme ihrer Blutgefäßdurchmesser aufwiesen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigten, dass das Blutgefäßsystem der Tiere ab 17 Lebensmonaten keinen signifikanten Veränderungen mehr unterliegt. Minipigs eignen sich ab diesem Alter daher insbesondere für Langzeitstudien von Medizinprodukten, die eine makromorphologische Stabilität hinsichtlich Länge und Innendurchmesser des Blutgefäßsystems voraussetzen.

Blutgefäße mit konstanten Maßen bei steigender Körpermasse lassen zwei mögliche Interpretationen zu. Die älteren Tiere der Studie befanden sich zum Ende der Untersuchungen mit 21 Lebensmonaten innerhalb ihrer finalen Wachstumsphase und hatten demnach zum größten Teil ihr Längen- und Höhenwachstum abgeschlossen.

Die Wachstumsfugen der Lendenwirbel beginnen sich beim weiblichen Göttingen Minipig bereits mit 21 Monaten zu schließen. Die Epiphysenfugen des Femurs schließen sich ab dem 25. Lebensmonat. Das stärkste Längenwachstum dieser Knochen erfolgt vor dem Fugenschluss und erreicht ein Peak zum 21. Lebensmonat für die Lendenwirbel und zum 28. Lebensmonat für das Längenwachstum des Femurs (Tsutsumi, Katagiri et al. 2004).

Die Entwicklung in der finalen Wachstumsphase ist im Wesentlichen durch eine Zunahme des Muskel- und Fettanteils im Körper charakterisiert. Dabei steigt der Gesamtfettanteil bei Göttingen Minipigs von 67 g im Alter von einer Woche auf insgesamt 1640 g im Alter von 11 Monaten stark an. Vor allem weibliche Göttingen Minipigs zeigen einen stärkeren Verfettungsgrad als männliche, was sich besonders in der Speckdicke an Kamm, Rücken und Lende sowie an der Flomenmasse bemerkbar macht (Holtz und Kallweit 1981). Insofern kann einerseits ein stabiles Blutgefäßsystem trotz steigender Körpermasse durch ein größtenteils abgeschlossenes Höhen- und Längenwachstum des Körpers gerechtfertigt werden.

Zum anderen erfordert demzufolge die Versorgung der zunehmenden Muskel- und Fettgewebemasse einen verstärkten Ausbau des Kapillarsystems in diesen Geweben (Rupnick, Panigrahy et al. 2002; Nishimura, Manabe et al. 2007; Olfert, Howlett et al. 2010; Roudier, Gineste et al. 2010; Yamada, Kawakami et al. 2010), ohne dass dabei zwangsläufig auch die größeren Versorgungsbahnen eine Durchmesser- oder Längenveränderung erfahren müssen.

Auffällig bei der zeitlichen Entwicklung der Blutgefäße zwischen dem 12. und 17./21. Lebensmonat war eine signifikante Innendurchmesserzunahme ($p < 0,05$) der V. portae sowie direkt aus dem Herzen abgehender Blutgefäße wie der Aorta ascendens, dem Arcus aortae sowie dem Truncus pulmonalis. Der Arcus aortae zeigte zudem eine signifikante Längenzunahme ($p < 0,05$) mit zunehmendem Alter. Auch im venösen Schenkel konnte eine signifikante Innendurchmesservergrößerung an Blutgefäßen beobachtet werden, die direkt dem Herzen zufließen wie der V. cava cranialis sowie bei der V. brachiocephalica und der V. jugularis interna.

Die Größenzunahme der herznahen Blutgefäße zwischen dem 12. und 17./21. Lebensmonat hängt vermutlich mit dem Descensus des Herzens zusammen. Der Descensus des Herzens beginnt bereits pränatal mit der ersten Anlage des Herzens und setzt sich beim Menschen offenbar bis ins hohe Alter fort (Steding, Seidl et al. 1993). Der Descensus des Herzens hat

Einfluss auf die Lage von Nachbarorganen und Leitungsstrukturen (Blechschmidt 1961) und könnte sich daher auch auf den Innendurchmesser und die Länge der herznahen Blutgefäße ausgewirkt haben.

Das Blutvolumen zeigt eine deutliche Abhängigkeit vom Alter und damit auch von der Körpermasse (Grauwiler 1965). Während das Blutvolumen beim Schwein absolut mit steigender Körpermasse steigt, nimmt es relativ dazu ab (Schüttert 1968). Es beträgt beim präadulten Göttingen Minipig (195 Tage alt) 2,4 l (Hohns 1970; Unshelm 1971).

Da mit zunehmendem Alter das Blutvolumen der Tiere ansteigt, ist davon auszugehen, dass es zu entsprechenden Anpassungsreaktionen im Blutgefäßsystem kommt. Dabei zeigen insbesondere die herznahen Arterien einen größeren Innendurchmesser als Anpassung an ein größeres Schlagvolumen.

Etwa 70 % des gesamten Blutvolumens befindet sich in den Venen (Engelhardt 2005). Da die Dehnungsfähigkeit der Venen als Kapazitätsgefäße allerdings um ein Vielfaches größer ist als die der Arterien (Dorst 1985; Engelhardt 2005), ist zu vermuten, dass die Venen mit zunehmendem Alter auch stärker dem Einfluss des gesteigerten Blutvolumens und der damit einhergehenden stärkeren Wanddehnung unterliegen als die Arterien.

Auffällig im venösen Schenkel war, dass die dem Herzen direkt zufließende V. cava caudalis keine Zunahme im Innendurchmesser zwischen dem 12. und 17./21. Lebensmonat zeigte. Dies kann dadurch erklärt werden, dass sich ein gesteigertes Blutvolumen über die wesentlich längere V. cava caudalis besser kompensieren lässt, als es durch die kürzere V. cava cranialis möglich ist.

Das einzige Blutgefäß, welches eine signifikante Verringerung ($p < 0,05$) der Innendurchmesser mit zunehmendem Alter vom 12. zum 17./21. Monat zeigte, ist die V. jugularis externa. Die beschriebenen Einflüsse auf herznahe Arterien und Venen müssten zwar auch für die V. jugularis externa gelten. Dieses Blutgefäß liegt im Vergleich zu anderen Halsblutgefäßen aber weiter peripher und der Blutgefäßdurchmesser ist stark durch umliegendes Gewebe beeinflusst.

Die Muskulatur des Göttingen Minipigs ist im Gliedmaßenbereich zu einem frühen Zeitpunkt relativ weit ausgebildet, während die Haut-, Nacken-, Rumpf- und Rückenmuskulatur erst zu einem späteren Zeitpunkt ihre stärkste Wachstumsphase erfährt. Somit steigert sich der Anteil der Hautmuskulatur an der gesamten Muskulatur beispielsweise von 1,9 % im Alter von einer Woche auf 3,9 % im Alter von ca. 10 Monaten beim Göttingen Minipig. Die Muskulatur des Oberarms dahingegen zeigte über den gleichen Zeitverlauf eine abnehmende Tendenz von 13,8 % auf 11,2 % (Holtz und Kallweit 1981).

Zusätzlich nimmt insbesondere das subkutane Fett mit zunehmendem Alter von 46,7 g auf insgesamt 1111 g stark zu, was sich unter anderem im Kammbereich deutlich durch Zunahme der Speckdicke bemerkbar macht (Holtz und Kallweit 1981). Die Zunahme von Muskulatur und Fett im Halsbereich könnte demnach über eine Kompressionswirkung zur Verringerung des Innendurchmessers der V. jugularis externa mit zunehmendem Alter geführt haben.

Die V. portae zeigte, wie die herznahen Blutgefäße, eine signifikante Vergrößerung des Innendurchmessers mit zunehmendem Alter. Diese Beobachtung hängt vermutlich mit der zeitgleichen noch nicht abgeschlossenen Entwicklung des Gastrointestinaltraktes und der Leber zusammen. Es fehlen bislang ausführliche volumetrische Untersuchungen der Leber beim Göttingen Minipig, um diese Hypothese zu untermauern.

Die beschriebenen Merkmale der Blutgefäße im Zeitverlauf zeigten sich sowohl in der Bauch- als auch in der Rückenlage.

3 R-Relevanz:

Der makromorphologische Reifezustand des Blutgefäßsystems sollte insbesondere für kardiovaskuläre Langzeitstudien von Medizinprodukten in die Versuchsplanung einbezogen werden.

5.3.2 Vergleich Bauch- und Rückenlage

Eine Positionsänderung der Tiere von der Bauch- in die Rückenlage wirkte sich signifikant ($p < 0,05$) auf die Innendurchmesser der venösen Blutgefäße des Halses (V. brachiocephalica, Vv. jugulares externa und interna, Vv. subclaviae und V. cephalica) aus.

Für die Göttingen Minipigs ist die Rückenlage unphysiologisch. Sie ging einher mit einer Überstreckung des Halses, die mit einer Verlängerung der V. jugularis externa verbunden war. Zudem verringerte sich dadurch der Innendurchmesser dieses Blutgefäßes. Dies ist auch darauf zurückzuführen, dass es infolge einer schwerkraftbedingten Umverteilung des Blutvolumens in die unten liegenden Bereiche des Tieres zu einer Abnahme des intravasalen Druckes in den peripheren Venen kommt, die über der Herzebene liegen.

Zusätzlich lasten Muskulatur- und Fettgewebe des ventralen Halsbereiches in der Rückenlage auf die vaskulären Strukturen, was vermutlich über eine Kompressionswirkung zu einer Blutgefäßverjüngung beiträgt. Durch das im Alter zunehmende Muskel- und Fettgewebe im

Halsbereich (Holtz und Kallweit 1981) erklärt sich der mit dem Alter tendenziell größer werdende Einfluss einer unterschiedlichen Lagepositionierung auf die venösen Halsblutgefäße.

Da bei den Halsarterien keine Zunahme der Länge in der Rückenlage beobachtet werden konnte, ist davon auszugehen, dass aufgrund ihrer dünnwandigeren Struktur dieser Effekt der Streckung nur auf die Venen übertragbar ist.

Die eher quer zum Hals verlaufenden V. cephalica und Vv. subclaviae I und II erfuhren ebenso eine signifikante Innendurchmessererjüngung von der Bauch- in die Rückenlage. Jedoch konnte bei diesen Halsvenen keine signifikante Zunahme der Länge bei der Lageveränderung von der Bauch- in die Rückenlage festgestellt werden, was darauf schließen lässt, dass die querverlaufenden Halsvenen keine Streckung in der Rückenlage erfahren.

Die Ergebnisse zeigen, dass es für interventionelle oder operative Eingriffe, die im Bereich der Halsvenen in der Rückenlage durchgeführt werden sollen, ratsam ist, den Kopf von dorsal zu unterstützen oder zu polstern, um einer übermäßigen Streckung und Durchmessererjüngung entgegenzuwirken.

Die Adaptation des Blutgefäßsystems an orthostatische Verhältnisse erfolgt beim Schwein postnatal (Buckner, Quail et al. 1999). Da die Einnahme der Rückenlage nicht dem natürlichen Verhalten der Tiere entspricht, ist ihr Kreislaufsystem auch nicht konditioniert auf die Regulation des Blutdruckes in Rückenlage. Die orthostatischen Verhältnisse in Rückenlage können daher vermutlich schlechter kompensiert werden als der dem natürlichen Verhalten der Tiere entsprechende Wechsel zwischen Stehen, Bauch- und Seitenlage. Dies führt insbesondere bei Studien in Rückenlage, die unter Verwendung von Kreislauf- und atemdepressiven Narkotika (Schwenke und Cragg 2004) durchgeführt werden, zu einer starken Beanspruchung des Herzkreislaufsystems.

Eine individuell unterschiedlich starke Reaktion des Blutgefäßinnendurchmessers auf die Positionsveränderung des Körpers lässt desweiteren interindividuell verschieden ausgeprägte Kompensationsmechanismen zur Adaptation des Kreislaufes an unterschiedliche orthostatische Verhältnisse vermuten.

Der Einfluss einer unterschiedlichen Lagepositionierung auf die venösen Halsblutgefäße ist bisher in der bestehenden Literatur für das Schwein nicht beschrieben worden und wurde hiermit erstmals dargelegt.

Potentielle Komplikationen durch eine Verjüngung des Innendurchmessers der Venen im Halsbereich in der Rückenlage sollten in die Evaluierung verschiedener interventioneller und operativer Eingriffe (z.B. Katheterisierungen) mit einbezogen werden (Damm, Pedersen et al. 2000; Molgaard, Nielsen et al. 2004; Mason, Watts et al. 2007; Knebel, Fischer et al. 2008; Kusumoto, Sugi et al. 2010).

Auch zur Anpassung und Auswahl geeigneter Stents sollte der Einfluss einer unterschiedlichen Positionierung berücksichtigt und beispielsweise präoperative Voruntersuchungen in Bauchlage durchgeführt werden, um den physiologischen Zustand der Blutgefäße zu erfassen.

3 R-Relevanz:

Es ist zu berücksichtigen, dass die makromorphologische Blutgefäßstruktur durch eine unterschiedliche Positionierung des Tieres in Bauch- und Rückenlage beeinflusst werden kann.

5.3.3 Blutgefäßinnendurchmesser

Ein vorherrschendes Charakteristikum der Venen ist ihre Dehnungsfähigkeit. Diese übersteigt das der Arterie um das 200fache. Diese Dehnbarkeit wird vorrangig durch einen geringen Anteil an glatten Muskelzellen in der Tunica media der Vene und durch einen hohen Anteil elastischer Fasern realisiert (Liebich 2004). Durch ihre starke Dehnbarkeit können die Venen wesentlich stärker in ihrer äußeren Form durch auf sie einwirkende Kräfte wie umliegende Muskulatur, unterschiedliche Blutfülle oder angrenzende Arterien beeinflusst werden. Die dünnwandigen Venen sind demzufolge in ihrer äußeren Erscheinung sehr variabel. Besonders deutlich zeigte sich dies in der vorliegenden Arbeit am Beispiel des Endabschnittes der V. cava caudalis. Durch den Einfluss der wandstärkeren, benachbarten Aorta abdominalis wird die V. cava caudalis an dieser Stelle muldenartig eingedrückt und weicht den peripheren auf sie einwirkenden Kräften in eine ellipsoide Querschnittsform aus.

Die Arterien weisen durch ihren höheren Anteil an Muskelzellen in der Tunica media und ihre dickere Blutgefäßwand im Vergleich zu den Venen eine konstantere Ausprägung ihrer Gestalt auf. Sie nehmen daher eine annähernd kreisrunde Form an. Aus diesem Grund liegen die Werte des kleinsten und größten Innendurchmessers aufgrund der kreisrunden Form der Arterien an einem CT-Untersuchungstag nah beieinander.

Im Vergleich der Innendurchmesser zwischen Arterien und Venen zeichnet sich die Aufgabe der Venen als Blutspeichersystem ab. Bei der Gegenüberstellung von Vene und korrespondierender Arterie nahmen die Venen bis auf wenige Ausnahmen jeweils den größeren Innendurchmesser an, was als Ausdruck einer stärkeren Blutfülle interpretiert werden kann. Sie besitzen im Allgemeinen eine dünnere Wand und ein größeres Lumen als ihre analogen Arterien (Liebich 2004).

Eine Ausnahme bildete der Vergleich zwischen A. subclavia sinistra mit der kaudalen V. subclavia sinistra l. An dieser Stelle weist die A. subclavia sinistra den größeren Innendurchmesser auf. Sie entspringt nicht wie die rechte A. subclavia aus dem Tr. brachiocephalicus sondern aus dem Aortenbogen (Nickel, Schummer et al. 2004).

Eine zweite Ausnahme bildete der Vergleich zwischen A./V. iliaca interna. Auch hier besitzt die Arterie den größeren Innendurchmesser. Die Endaufspaltung der Aorta erfolgt in die A. iliaca externa, A. iliaca interna und in die A. sacralis mediana. Die Aufspaltung der V. cava caudalis an dieser Stelle erfolgt jedoch zunächst in die Vv. iliacae communes und daran anschließend erst in die V. iliaca externa und V. iliaca interna (Nickel, Schummer et al. 2004), weshalb es bei den Venen erst weiter kaudal der Endaufspaltung zu einer stärkeren Abnahme des Innendurchmessers kam.

Tab. 13: Vergleich der bestehenden Literatur zum Innendurchmesser der Aorta beim Menschen und Göttingen Minipig

Blutgefäß	Messpunkt	Mittelwert	Stabw	Alter/ Körpermasse	Spezies	Quelle
Aorta thoracica	ohne Angabe	14-16 mm	—	20-40 kg	Gött. Mini.	(Swindle 2007 a)
	Höhe der Bifurcatio tracheae	13,8 mm (12,0-16,3 mm)	1,3	17.-21. Mo (Gr. 2-3)/ 28,3-34,7 kg	Gött. Mini.	eigene Untersuchungen
Aorta abdominalis	Höhe letzte Rippe	7,4 mm	1,1	16.-20. Mo	Gött. Mini.	(Holtz und Kallweit 1981)
	prox. und dist. der A. renalis dex.	7,5 mm	0,9	173-226 d/ 8,1-21,9 kg	Gött. Mini.	(Konrad, Weber et al. 2000)
	zw. den Aa. renales	8,8 mm (7,6-10,6 mm)	0,9	17.-21. Mo (Gr. 2-3)/ 28,3-34,7 kg	Gött. Mini.	eigene Untersuchungen
	distal	14,6 mm	1,9	15-50 Jahre	Mensch	(Pedersen, Aslaksen et al. 1993)

Die Werte für den mittleren Innendurchmesser der Aorta abdominalis im Bereich der Nierenabgänge aus den eigenen Untersuchungen stimmen annähernd mit den Werten der Studien von KONRAD und HOLTZ überein (Tab. 13, Anhang 2). Für die Aorta thoracica macht SWINDLE Angaben zum Durchmesser für das Göttingen Minipig. Dabei liegen die von ihm erfassten Innendurchmesser etwas über dem mittleren Innendurchmesser aus den eigenen Untersuchungen. Jedoch überlappen sich die Werte aus beiden Untersuchungen, wenn der Bereich vom minimalsten bis maximalsten erfassten Innendurchmesserwert dieser Studie den Werten von SWINDLE gegenübergestellt wird (Tab. 13). Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass es sich in SWINDLE's Studie um eine ex-vivo Nekropsie handelte, die die tatsächlichen Lage- und Strukturbeziehungen nicht in der Qualität darstellt wie die CT-Untersuchung.

Im Vergleich zur Aorta eines erwachsenen Menschen besitzt die Aorta des Göttingen Minipigs einen kleineren Innendurchmesser (Tab. 13, Anhang 2). Der bedeutend größere Innendurchmesser der Aorta des erwachsenen Menschen im Vergleich zum Göttingen Minipig sollte in Studien, bei denen der Aortendurchmesser entscheidend ist, berücksichtigt werden.

5.3.4 Blutgefäßlängen

In den vorliegenden Untersuchungen zeigte sich, dass die linke Niere eine längere Nierenvene als die rechte hatte. Dies entspricht den Verhältnissen beim Menschen. Aus diesem Grund wird diese bei Nierentransplantationen häufig bevorzugt (Phelan, Shields et al. 2009). Die längere linke Nierenvene im Vergleich zur rechten lässt sich einerseits anhand der anatomisch unterschiedlichen Lagen von Aorta und V. cava caudalis erklären. Da die Aorta links ventral der V. cava caudalis verläuft, muss die linke Nierenvene auf dem Weg zum Nierenhilus zunächst die Aorta überqueren und hat dementsprechend eine längere Distanz bis zur Niere zurückzulegen als die rechte Nierenvene (Reis und Esenther 1959). Entsprechend kehren sich die Längenverhältnisse bei den Arterien um und die linke Nierenarterie besitzt eine kürzere Distanz zur Niere als die rechte.

Asymmetrien im Bereich der Venen, insbesondere unterschiedliche Längen der rechten und linken V. renalis und V. iliaca communis, lassen sich andererseits auch anhand der embryologischen Entwicklungsgeschichte erklären. Die V. renalis sinistra und V. iliaca communis sinistra weisen eine größere Länge auf als ihr gegenüberliegendes Äquivalent. Dies liegt daran, dass diese beiden Blutgefäße aus Anastomosen zwischen der embryologisch vorerst doppelt angelegten V. cava caudalis entstehen, wohingegen die Vene der jeweils anderen Seite direkten Zufluss zum rechten Hauptstamm findet, welcher sich zur permanenten V. cava caudalis entwickelt (Starck 1975). In der vorliegenden Studie konnten deutliche Längenunterschiede im Bereich der V. renalis und V. iliaca communis festgestellt werden, die diesem Schema folgten.

Signifikante ($p < 0,05$) Seitenunterschiede bezüglich der Blutgefäßlänge liegen des Weiteren im Bereich der A. subclavia vor. Dies lässt sich mit der unterschiedlichen Ursprungslage von rechter und linker A. subclavia erklären. Die A. subclavia sinistra entspringt beim Schwein aus dem Aortenbogen und weist demzufolge eine größere Entfernung bis zur ersten Rippe auf als die A. subclavia dextra, welche aus dem Tr. brachiocephalicus entspringt (Nickel, Schummer et al. 2004).

Die Aorta ist bei den Göttingen Minipigs länger als beim erwachsenen Menschen. Dabei ist die Aorta der präadulten Tiere im Alter von 12 Lebensmonaten mit der humanen Aorta vergleichbarer als die der adulten Tiere im Alter von 17-21 Lebensmonaten (Tab. 14, Anhang 5). Aus diesem Grund kann geschlossen werden, dass für vaskuläre Studien, in denen die Aortenlänge von Bedeutung ist, präadulte Tiere im Alter von 12 Monaten besser geeignet sind als die alten Tiere, deren Aortenlänge sich inadäquat gegenüber den humanen Verhältnissen darstellt.

Tab. 14: Vergleich der bestehenden Literatur zur Aortenlänge beim Menschen und Göttingen Minipig (1: Summe aus Arcus aortae, Aorta thoracica und abdominalis; Anhang 5)

Blutgefäß	Mittelwert	Stabw	Alter/ Körpermasse	Spezies	Quelle
Aorta	442,1 mm ¹	13,0	17.-21. Mo (Gr. 2-3)/ 28,3-34,7 kg	Gött. Mini.	eigene Untersuchungen
	411,9 mm ¹	11,0	12 Mo (Gr. 1)/29,4 kg	Gött. Mini.	eigene Untersuchungen
	400 mm	—	Erwachsener	Mensch	(Strauß 2008)

5.3.5 Blutgefäßvarianten

Im topographisch-anatomischen Schrifttum werden nur sehr selten Angaben zu den verschiedenen Blutgefäßvarianten gemacht, obwohl derartige anatomische Abweichungen einen nicht unerheblichen Anteil ausmachen können. In der vorliegenden Studie besaßen zwei Drittel aller Tiere eine von der üblichen Norm abweichende Blutgefäßbauweise. Allein bei 39 % der Tiere wurde eine Inselbildung im venösen System nachgewiesen. Um den Forderungen eines Refinements nachzukommen, ist es daher umso wichtiger, neben dem Grundaufbau des Blutgefäßsystems eines Tiermodells auch die sporadisch auftretenden Feinheiten zu kennen.

Die kontrastmittelverstärkte Spiral-CT stellt eine zuverlässige Methode dar, um Varianten des Blutgefäßsystems zu diagnostizieren (Churchill, Wesbey et al. 1980; Gouliamos, Striggaris et al. 1981; Gomes und Choyke 1990; Meyer, Huggle et al. 2001; Hazirolan, Oz et al. 2010). Zur Diagnostik von Varianten im Renalgefäßbereich wird für das 3D-Spiral-CT beispielsweise eine Sensitivität von 100 % angegeben (Rubin, Alfrey et al. 1995; Johnson, Halpern et al. 1999).

Solche Varianten des venösen und arteriellen Systems sind nicht als pathologische Erscheinungen zu werten, sie können jedoch von großer klinischer Relevanz sein, wenn interventionelle Maßnahmen wie Katheterisierungen (Lux 1992; Knebel, Fischer et al. 2008) oder operative Eingriffe im Retroperitonealraum durchgeführt werden sollen (Brener, Darling et al. 1974; Downey, Sicard et al. 1990; Hoeltl, Hrubby et al. 1990; Meyer, Huggle et al. 2001). Bei einem Tier (Tiernummer 4) konnten eine doppelte Nierenvene, weit auseinanderliegende Renalarterien mit Verschiebung des Ursprungs der A. mesenterica cranialis zwischen beide Renalarterien und Inselbildungen sowohl in der V. cava caudalis als auch in der V. linguofacialis sinistra festgestellt werden. Dies zeigt, dass das parallele Auftreten verschiedener Varianten, die aufgrund von Hemmungsmisbildungen entstanden, in einem Tier möglich ist.

5.3.5.1 V. subclavia

Es wurden neben den üblicherweise beim Schwein vorkommenden bilateral doppelten Vv. subclaviae (Nickel, Schummer et al. 2004) weitere parallel dazu verlaufende Zuflüsse in die V. brachiocephalica entdeckt.

Eine dritte ausgebildete V. subclavia verläuft zunächst parallel zu den Vv. subclaviae zur ersten Rippe und dann nach kaudal Richtung Schulterblatt, worauf sie ebenfalls wie die V. suprascapularis bis zum kranialen Rand der Scapula verfolgt werden kann. Die vierte V. subclavia verläuft ebenfalls zunächst parallel der anderen Vv. subclaviae zur ersten Rippe und kaudal Richtung Schulterblatt, wo sie dann die Muskelbäuche der Mm. supraspinatus und subclavius umrundend zum Kranialrand der Scapula zieht und damit dem Verlauf des R. praescapularis der V. cervicalis superficialis entspricht.

Es wird vermutet, dass es sich bei den parallel zu den Vv. subclaviae verlaufenden Blutgefäßen nicht um Multiplikate der V. subclavia handelte, sondern dass die ihr üblicherweise weiter distal zufließenden, kleineren Blutgefäße nach proximal verlagert direkt in die V. brachiocephalica mündeten. In Betracht gezogen werden hier die V. suprascapularis, welche üblicherweise vom kranialen Rand der Scapula kommend in die V. axillaris mündet und der R. praescapularis der V. cervicalis superficialis. Beide Äste mündeten parallel zu den Vv. subclaviae direkt in die V. brachiocephalica.

Beim Menschen ist die V. subclavia üblicherweise bilateral einfach ausgebildet (Waldeyer 2003). DREWES et al. (1966) konnten feststellen, dass eine doppelt ausgebildete V. subclavia gehäuft bei gleichzeitiger Persistenz der linken V. cava superior auftritt. In 14 % der angiographisch untersuchten Fälle mit einer persistierenden linken V. cava superior konnte gleichzeitig auch eine doppelte V. subclavia festgestellt werden. In routinemäßigen phlebographischen Untersuchungen ohne Vorhandensein weiterer Blutgefäßanomalien konnten DREWES et al. (1966) nur in 1 % der Fälle beim Menschen eine doppelt ausgebildete V. subclavia nachweisen.

5.3.5.2 V. renalis

In der vorliegenden Studie wurde bei einem Tier eine Duplikatur der V. renalis dextra festgestellt.

Die Aufzweigung der V. renalis in zwei venöse Äste kann teilweise bereits weit vor dem Nierenhilus erfolgen. Daher scheint die doppelt angelegte V. renalis Folge einer sehr frühen Aufzweigung zu sein, welche hier sogar direkten Zufluss zur V. cava caudalis fand.

Auch beim Menschen werden im Bereich der Renalvenen verspätete Zusammenflüsse der venösen Äste zur V. renalis beobachtet (Raman, Pojchamarnwiputh et al. 2007). Dies wird

beim Menschen auch nicht selten im Bereich der Renalarterien entdeckt (Hazirolan, Oz et al. 2010), wobei man hier ebenso von der Vermutung ausgeht, dass kleinere Segmentaläste bereits weiter proximal entspringen (Rubin, Alfrey et al. 1995).

Überzählige Renalvenen werden beim Menschen bei 15-30 % der Bevölkerung gefunden (Leung, Hagspiel et al. 2002). Das unabhängige Auftreten multipler Renalvenen konzentriert sich beim Menschen ebenso wie bei den Tieren dieser Studie stärker auf die rechte Seite (Reis und Esenther 1959).

Beim Menschen finden sich neben den überzähligen Renalvenen auch zirkumaortale und retroaortale Nierenvenen als weitere Varianten wieder (Chuang, Mena et al. 1974; Royal und Callen 1979; Hazirolan, Oz et al. 2010), welche in dieser Studie nicht nachgewiesen werden konnten.

5.3.5.3 A. renalis

An den Nierenarterien der Göttingen Minipigs zeigte sich, dass Varianten im Blutgefäßursprung und -verlauf nicht auf den venösen Schenkel beschränkt bleiben, sondern auch arterielle Blutgefäße Varianten aufweisen.

Der Verlauf der Renalarterien wird beim Schwein in der zur Verfügung stehenden Literatur, anders als in dieser Studie bei den Göttingen Minipigs, als einheitlich beschrieben. Demnach zieht die A. renalis dextra auf dem Weg zum Nierenhilus dorsal an der V. cava caudalis vorbei (Ellenberger 1991; Koch und Berg 1993; Nickel, Schummer et al. 2004). Dies stimmt mit den Verhältnissen im Menschen überein, bei dem die A. renalis dextra meist posterior der V. cava caudalis zum Nierenhilus verläuft (Hazirolan, Oz et al. 2010). In der vorliegenden Versuchsreihe wurde allerdings bei 22,2 % der Tiere der ventrale beziehungsweise anteriore Verlauf der A. renalis dextra an der V. cava caudalis entlang festgestellt.

Der Abgang der A. renalis dextra aus der Aorta abdominalis erfolgt nach der bestehenden Literatur beim Schwein kranial der linken Renalarterie (Ellenberger 1991; Koch und Berg 1993; Nickel, Schummer et al. 2004). Bei den Göttingen Minipigs konnte zudem der Abgang der rechten Renalarterie kaudal der linken Renalarterie und der Abgang beider Arterien auf gleicher Höhe beobachtet werden.

Für das Schwein wird zudem in der bestehenden Literatur für die Renalarterien ausschließlich ein Abgang aus der Aorta im rechten Winkel beschrieben (Ellenberger 1991; Koch und Berg 1993).

Der Winkel, in dem die Renalarterien beim Menschen zur Niere verlaufen, wird als einheitlich absteigend für die A. renalis dextra und horizontal bis aufsteigend für die A. renalis sinistra beschrieben (Hazirolan, Oz et al. 2010). In der vorliegenden Studie nahm die A. renalis sinistra ähnlich wie beim Menschen eine horizontale (90°) bis aufsteigende (45°) Winkelung

zur Aorta ein. Bei der *A. renalis dextra* verhielt es sich dagegen etwas anders als beim Menschen, da sie in den meisten Fällen eine horizontale (90°), gelegentlich auch eine aufsteigende (45°) Winkelung einnahm und nur in 11 % der Fälle wie beim Menschen absteigend (135°) verlief.

Die Renalarterien entspringen normalerweise beim Menschen wie auch beim Schwein kaudal beziehungsweise inferior der *A. mesenterica cranialis*. Selten kommt es beim Menschen wie auch bei einem Göttingen Minipig dieser Studie dazu, dass die *A. mesenterica cranialis* erst nach Abgang einer Renalarterie aus der Aorta entspringt (Hazirolan, Oz et al. 2010). Die variablen Ursprungslagen der *A. mesenterica cranialis* sind in der embryonalen Entwicklungsphase begründet. Die viszerale Hauptstämme aus der Aorta (*A. coeliaca*, *A. mesenterica cranialis* und *A. mesenterica caudalis*) entspringen zunächst weiter kranial als die definitiven Darmarterien. Aus diesem Grund müssen sie während der Ontogenese durch mehrfach ablaufende Anastomosierungen mit kaudal sich entwickelnden Blutgefäßästen in kaudale Richtung wandern. Die Anastomose wird dann zum Hauptstamm und der ursprüngliche Ast obliteriert (Starck 1975). Eine zu starke „Wanderung“ der *A. mesenterica cranialis* in kaudaler Richtung während der Embryonalphase könnte demnach die Ursache für ihren Abgang aus der Aorta zwischen beiden Renalarterien sein. Die molekulare Regulation derartiger induktiver Vorgänge ist jedoch noch weitgehend unerforscht (Christ, Wachtler et al. 1998; Hyttel, Sinowatz et al. 2009).

Neben den Ursprungsvarianten der *A. mesenterica cranialis* sind beim Menschen für die Renalarterien noch akzessorische Renalarterien und die prähiläre Aufzweigung beschrieben, bei der die segmentale Aufzweigung der Renalarterien nicht am Nierenhilus sondern weiter proximal erfolgt (Reis und Esenther 1959; Rubin, Alfrey et al. 1995; Hazirolan, Oz et al. 2010). Dies konnte allerdings bei den Göttingen Minipigs nicht beobachtet werden.

5.3.5.4 Venöse Inselbildungen

In der bestehenden Literatur etablierten sich zwei Bezeichnungen für das Phänomen eines sich lokal begrenzt teilenden und wieder fusionierenden Blutgefäßes. In der älteren Literatur besteht der Begriff der venösen beziehungsweise arteriellen Inselbildung (Tab. 15). In der jüngeren Literatur beschreibt der Begriff Fenestration ein Erscheinungsbild im Blutgefäßsystem, welches mit den Inselbildungen gleichzusetzen ist. Die Literatur zu Fenestrationsen in Blutgefäßen bezieht sich hauptsächlich auf arterielle Strukturen, die der Versorgung des Zentralnervensystems dienen. Es sind Fenestrationsen im Bereich der *A. carotis communis*, *A. carotis interna*, *A. vertebralis*, *A. basilaris*, *A. cerebri* und *A. cerebelli* zahlreich beschrieben worden. Eine Übersicht über die bestehende Literatur zur Blutgefäßfenestration gibt exemplarisch Tabelle 16 wieder. In zwei Fallbeispielen wurden auch venöse Fenestrationsen im Bereich der *V. jugularis interna* beschrieben.

Der Begriff Fenestration wird jedoch auch zum Teil unzutreffend für die Duplikatur eines Blutgefäßes verwendet. Bei einer Blutgefäßduplikatur sind zwei Ursprünge des Blutgefäßes nachweisbar, eine Fusion beider Blutgefäße ist möglich. Bei der Fenestration demgegenüber ist lediglich ein Ursprung nachweisbar und Teilung sowie Fusion zweier paralleler Segmente erfolgt innerhalb des Blutgefäßes (Goddard, Annesley-Williams et al. 2001; Ionete und Omojola 2006). Demzufolge wäre zu diskutieren, ob die in der vorliegenden Studie erfasste Inselbildung im Bereich der V. linguofacialis sinistra nach neuerer Literatur als Duplikatur bezeichnet werden müsste, da scheinbar zwei Ursprünge zur V. jugularis externa bestehen. Da die Definition einer Fenestration nicht eindeutig geklärt ist (Goldstein, Woodcock et al. 1999) und dieser Begriff auch für weitere Phänomene im Blutgefäßsystem angewandt wird (Rosenquist, Taylor et al. 1974; Sarkozy 1975; Chen, Hung et al. 1996), wurde in der vorliegenden Arbeit auf die Bezeichnung der Blutgefäßinselbildung zurückgegriffen.

Eine Übersicht über die bestehende Literatur zur Inselbildung in Blutgefäßen gibt Tabelle 15 wieder. WEBER (1974) ging in seiner Studie über Entwicklungsstörungen an der V. cava caudalis beim Menschen genauer auf die Beckenvenen ein. In seinen Patientenuntersuchungen konnten Veneninseln, die erstmals von BACKMAN (1909) beschrieben und skizziert wurden, im Bereich der V. iliaca interna gefunden werden.

DREWES (1964; 1965) konnte in seinen Untersuchungen derartige Veneninseln sowohl im Gliedmaßenbereich als auch im Bereich der brachiocephalen Blutgefäße finden.

Einzelne Fallberichte über das Auftreten derartiger venöser wie auch arterieller Inseln mit Durchtritt verschiedenster Strukturen wurden immer wieder von mehreren Autoren sowohl aus dem Tierreich als auch beim Menschen vorgestellt. In vielen Fällen handelt es sich dabei um Sektionsberichte.

Weiterhin ist beim Menschen wie auch vereinzelt für die Katze beschrieben, dass arterielle Inseln durch die Perforation eines Nervs entstehen können, während venöse Inseln neben Nerven auch Arterien, Muskelsehnen oder den Ureter passieren lassen. Es treten aber auch isolierte Inseln ohne Durchtritt einer anderen Struktur auf. Dies konnte in der vorgelegten Studie bestätigt werden, in der bei keinem Tier ein Durchtritt einer anderen Struktur durch die venöse Insel dargestellt werden konnte.

Beim Menschen bleiben Blutgefäßinseln im arteriellen Schenkel mehr auf den tieferen Gliedmaßen- und Kopfbereich beschränkt, während venöse Inseln eher im Stamm- und oberen Gliedmaßenbereich auftreten.

Tab. 15: Übersicht über die bestehende Literatur zur Inselbildung

Lokalisation	Durchtritt von	Spezies	Quelle
arteriell			
A. brachialis		Mensch	(Münz 1821)
		Mensch	(Tiedemann 1846)
		Mensch	(Gruber 1852)
		Mensch	(Baader 1866)
		Mensch	(Krause 1880)
		Mensch	(Ruge 1884)
Arcus palmaris profundus		Mensch	(Turner 1879)
	N. palmaris profundus	Mensch	(Richmond 1880)
A. collateralis ulnaris	N. ulnaris	Pferd	(Kulczycki 1890)
A. malleolaris interna	N. plantaris interna	Pferd	(Storch 1891)
A. recurrens radialis	N. radialis profundus	Mensch	(Bartels 1900)
venös			
V. jugularis externa	N. cutaneus colli medius	Mensch	(Gruber 1868)
	N. cutaneus colli	Mensch	(Bautzmann 1930)
	Halshautnerv	Mensch	(Pakowski 1929)
	N. subcutaneus colli inferior	Mensch	Clason zit v. (Henle 1868)
	Plexus cervicalis supf.-Zweig	Mensch	(Chermi und Ibrahim 1928)
	Plexus cervicalis supf.-Zweig	Mensch	(Monteiro und Rodrigues 1931)
	Plexus cervicalis supf.-Zweig	Mensch	(Rodrigues und Adrião 1931)
V. jugularis interna	N. accessorius	Mensch	(Kessel 1928)
		Mensch	(Rindone 1924)
	Sehne des M. omohyoideus	Mensch	(Rindone 1924)
V. subclavia		Mensch	(Drewes 1965)
	N. phrenicus	Mensch	(Gruber 1872)
	N. phrenicus	Mensch	(Longet 1847/49)
	N. phrenicus	Mensch	(Schroeder und Green 1902)
	N. phrenicus	Mensch	(Zeren 1952)
	N. phrenicus	Mensch	(Hara 1908/09)
	N. phrenicus	Mensch	(Frank 1956)
	N. paraphrenicus	Mensch	(Quarti 1928)
	N. paraphrenicus	Mensch	(Yano 1925)
	N. paraphrenicus	Mensch	(Monteiro und Rodrigues 1931)
	N. paraphrenicus	Mensch	(Rajanna 1947)

Diskussion

V. axillaris		Mensch	(Drewes 1965)
	N. cutaneus antebrachii medialis-Zweig	Mensch	(Monteiro und Rodrigues 1931)
	N. cutaneus antebrachii medialis-Zweig	Mensch	Testut zit. v. (Monteiro und Rodrigues 1931)
	N. cutaneus antebrachii medialis-Zweig	Mensch	Deville zit v. Testut
	N. cutaneus brachii internus	Mensch	Quain zit. v. (Krause 1880)
	A. thoracoacromialis	Mensch	(Monteiro 1919)
	A. axillaris	Mensch	(Bile 1935)
V. cephalica		Mensch	(Drewes 1964)
		Mensch	(Rominger 1958)
		Mensch	(Charles 1932)
		Mensch	(Lassila 1928)
		Mensch	(Okamoto 1922)
		Mensch	(Berry und Newton 1908)
V. basilica		Mensch	(Okamoto 1922)
		Mensch	(Charles 1932)
		Mensch	(Drewes 1965)
V. linguofacialis sin.		Göttingen Minipig	Eigene Untersuchungen
Vv. caudales (embryonal)	Aa. umbilicales	Mensch	(Grünwald 1938)
	Aa. umbilicales	Mensch	(McClure und Butler 1925)
V. cava caudalis	Ureter	Mensch	(Wicke 1927)
		Schwein	(Nickel, Schummer et al. 2004)
	Aa. lumbales	Katze	(McClure 1900)
		Göttingen Minipig	Eigene Untersuchungen
V. renalis		Mensch	(Botujew 1897)
V. iliaca communis	A. iliaca communis	Mensch	(Quain 1844)
	A. iliaca communis	Katze	(Treadwell 1898)
		Mensch	(Tichomirow 1900)
	A. iliaca interna	Katze	(McClure 1900)
	N. obturatorius	Katze	(McClure 1900)
	A. glutaea superior	Katze	(Weyssse 1903)
		Göttingen	Eigene Untersuchungen

		Minipig	
V. iliaca externa	A. iliaca externa	Mensch	(Delitzin 1902)
	A. vesicalis	Mensch	(Backman 1909)
V. iliaca interna		Mensch	(Weber 1974)
	A. iliaca interna	Mensch	(Quain 1844)
V. femoralis (V. cruralis)		Mensch	(Altuchow 1895)

Tab. 16: Übersicht über die bestehende Literatur zu Fenestrationsen in Blutgefäßen des Menschen

	Blutgefäß	Durchtritt von	Quelle
arteriell	A. carotis communis		(Harnier, Harzheim et al. 2008)
	A. carotis interna		(Baba, Fukuda et al. 2010)
			(Plumb, Herwadkar et al. 2010)
	A. vertebralis		(Bernard, Mull et al. 2007)
			(Fan und Huang 2004)
	A. basilaris		(Yim, Ha et al. 2010)
			(Foroni, Figueiredo et al. 2010)
A. cerebri		(Wong, Wang et al. 2010)	
		(Terui, Obayashi et al. 2010)	
	A. cerebelli		(Lesley 2008)
venös	V. jugularis interna	N. accessorius	(Ozturk und Talas 2009)
			(Towbin und Kanal 2004)

Inselbildungen wurden im Rahmen der vorliegenden Studie als Zufallsbefunde diagnostiziert. Die Lokalisation der Inseln konzentrierte sich ausschließlich auf den venösen Schenkel des Blutgefäßsystems. Die Ursache der diagnostizierten Blutgefäßinseln könnte ihren Ursprung in der pränatalen Phase besitzen, da durch den mesodermalen Überzug während der Embryonalphase der Ursprung, die Form und der Verlauf eines Blutgefäßes definiert werden (Bremer 1915).

Die Venen entstehen embryonal wie auch die Arterien auf der Grundlage eines Kapillargeflechtes und ihre Differenzierung ist abhängig von hämodynamischen Faktoren. Da im venösen System geringere Druckverhältnisse herrschen, ist der hämodynamische Einfluss wesentlich geringer ausgeprägt als im arteriellen Schenkel. Aus diesem Grund bleibt der plexusartige Charakter deutlicher im venösen System erhalten und die Variabilität ist hier stärker ausgeprägt (Starck 1975).

Seitlich des Gehirns entwickeln sich embryonal aus einem Venenplexus die paarigen Vv. cardinales craniales, die die Grundlage für die Differenzierung zur V. cava cranialis bilden (Starck 1975; Hinrichsen 1993). Eine venöse Inselbildung im Bereich der V. linguofacialis kann als Folge einer unterbliebenen Fusion im Bereich des Venenplexus am Gehirn zum einheitlichen Venenstamm interpretiert werden.

Die V. cava caudalis entwickelt sich embryonal aus den paarigen Vv. cardinales caudales, die in der weiteren Entwicklung der Organe allmählich obliterieren und durch drei paarige venöse Segmente ersetzt werden: das hepatische Segment im Bereich der Leber, das subkardinale Segment im Bereich der Niere und das sakrokardinale Segment im Bereich Becken und Bein (McClure und Butler 1925; Grünwald 1938; Starck 1975; Hinrichsen 1993). Diese drei Segmente bilden die Grundlage zur Differenzierung der V. cava caudalis mit ihren Zuflüssen.

Zwischen den paarigen Anlagen der subkardinalen und sakrokardinalen Segmente bilden sich plexusartige Anastomosen, die unter anderem die Grundlage für die Ausbildung der V. renalis sinistra und V. iliaca communis sinistra bilden (Grünwald 1938; Starck 1975; Hinrichsen 1993). Auch hier bietet der embryonale Venenplexus im Zuge ausbleibender Fusionen und Obliterationen Interpretationsansätze für die beobachteten Inselbildungen im Bereich der V. cava caudalis und V. iliaca communis sowie für die Duplikaturen der V. renalis. Rudimente eines solchen, sich ursprünglich in Rückbildung befindlichen Plexus bilden die Grundlage für verschiedene Varianten beziehungsweise Anomalien im venösen System (Grünwald 1938). Aus den zunächst paarigen Segmenten entsteht letztendlich ein unpaarer Stamm, indem die rechten Segmente zusammen mit Anastomosen zwischen rechtem und linkem Segment nach Obliteration des linken Segmentteils bestehen bleiben und so den Stamm der V. cava caudalis mit ihren Zuflüssen bilden (McClure 1900; Sabin 1915; McClure und Butler 1925; Butler 1927). Diese Rechtsbetonung im venösen Blutgefäßsystem ist letztendlich Folge der Verlagerung der Einströmungsbahn aus dem Körperkreislauf nach rechts als Konsequenz der Aufteilung des Atriums (Starck 1975). Aufgrund der Rechtsverlagerung des venösen Systems, was sich auch in einer Durchmesserdifferenz zwischen rechter und linker Seite bemerkbar macht (Grünwald 1938; Starck 1975), wird der hämodynamische Einfluss auf der linken Seite verringert, womit sich das ausschließliche Auftreten venöser Inselbildungen auf der linken Körperhälfte der Tiere erklären ließe.

Die embryonale Entwicklung des venösen Systems ist zwischen Mensch und Schwein vergleichbar und wurde für beide Spezies ausführlich beschrieben (Sabin 1915; McClure und Butler 1925). Ähnlich den venösen Inselbildungen der Göttingen Minipigs konnten in einzelnen Fällen während der embryonalen Entwicklung des Menschen sogenannte venöse Ringe dargestellt werden, welche als Durchtrittsstelle für die Abgänge der Aa. umbilicales fungierten (McClure und Butler 1925; Grünwald 1938).

Eine Besonderheit des Schweins im Vergleich zum Menschen oder zur Katze ist das spätere Auftreten von Anastomosen im Bereich der Iliacalvenen (Butler 1927), weshalb die Vermutung nahe liegt, dass dieser Bereich prädisponiert sein könnte für das Auftreten von ausgebliebenen Fusionen im Sinne einer Inselbildung.

Es ist demnach davon auszugehen, dass venöse Inseln als Hemmungsmisbildung im Sinne einer ausgebliebenen Rückbildung embryonaler Anastomosenketten aufzufassen sind (Backman 1909; Drewes 1965).

Bei den Tieren dieser Untersuchung konnten zwar keine klinisch-pathologischen Veränderungen festgestellt werden, jedoch kann zum Beispiel die Platzierung eines Pulmonalkatheters über die V. femoralis aufgrund des in Inseln verjüngten Blutgefäßinnendurchmessers Probleme bereiten.

Auch DREWES (1965) äußerte den Verdacht, dass bei Vorhandensein einer Inselbildung im Bereich der V. axillaris und V. subclavia das Verschieben eines Herzkatheters außer durch einen Venenspasmus auch durch eine Inselbildung erschwert werden könnte.

3 R-Relevanz:

Bei Komplikationen im Rahmen von interventionellen oder operativen Eingriffen sollten als potentielle Ursache anatomische Blutgefäßvarianten Berücksichtigung finden.

5.4 Histologie

Mit Hilfe der histologischen Untersuchung konnte verifiziert werden, dass in der makroskopischen, computertomographischen Bildgebung zur Ermittlung des Blutgefäßinnendurchmessers ein realistisches Bild vom physiologischen Blutgefäßzustand beim Göttingen Minipig widergespiegelt wurde.

Es hat sich weiterhin gezeigt, dass die allgemeine Morphologie der Blutgefäßwandung im Wesentlichen dem bereits für den Menschen (Welsch 2005) und die Haussäugetiere bekannten morphologischen Aufbau entspricht (Dorst 1985; Liebich 2004).

Mit der histologischen Untersuchung wurde des Weiteren überprüft, ob das Kontrastmittel einen negativen Effekt auf die Endothelstruktur der Blutgefäße hatte. Es konnten in der vorliegenden Studie keine pathomorphologischen Veränderungen am Endothel oder sonstigen Wandschichten in der HE-Färbung festgestellt werden. In einer Studie von FRANKE et al. (2008) konnte gezeigt werden, dass nichtionische, iodhaltige Kontrastmittel nur kurzzeitig lokal am Applikationsort einen Einfluss auf die Endothelstruktur haben können. Im Rahmen der vorliegenden histopathologischen Untersuchungen konnte kein Hinweis auf eine Beeinflussung der Endothelmorphologie durch das Kontrastmittel gefunden werden.

Da in dieser Studie keine Intimaverdickungen festgestellt wurden, stand die isolierte Lamina endothelialis als integrale Schicht der Intima im Fokus der Wandschichtvermessungen.

Besonders das weibliche Göttingen Minipig neigt bei ad libitum Fütterung wie auch der Mensch zur Obesitas (Gregor und Leucht 1976; Bollen, Madsen et al. 2005). Es wurde nachgewiesen, dass dies beim Schwein zur Hyperplasie der Intima führen kann (Dyson, Alloosh et al. 2006).

Das Schwein wird daher aufgrund seiner humanäquivalenten Veranlagung zu atherosklerotischen Veränderungen häufig als Tiermodell eingesetzt (Ishii, Vinuela et al. 2006). Im Tiermodell kann spontan oder induziert durch eine Diät Atherosklerose entstehen (Jennings, Florey et al. 1961; Turk, Henderson et al. 2005). Endothelzellen zeigen dabei neben anderen Wandschichten im Zuge von atherosklerotischen Veränderungen verschiedene Funktions- und Integritätsveränderungen auf (Sima, Stancu et al. 2009).

Um funktionelle und morphologische Veränderungen im Zuge von Altersveränderungen oder Reaktionen der Blutgefäße nach interventionellen beziehungsweise operativen Eingriffen differenzieren und interpretieren zu können, ist es daher essentiell, zunächst einen Datensatz zu erstellen, welcher als physiologische Bezugsgröße zur Verfügung steht.

Die histologischen Datensätze der vorliegenden Studie bezüglich Wandschichtdicken sollen daher der weiteren grundlegenden, anatomisch-histologischen Charakterisierung des Tiermodells Göttingen Minipig dienen und als Beitrag der kardiovaskulären Forschung zur Verfügung stehen. Die histomorphologische Charakterisierung des Blutgefäßsystems des

Göttingen Minipigs wurde in dieser Studie exemplarisch anhand einiger klinisch bedeutender Blutgefäße begonnen und bedarf daher noch weiterführender Studien in diesem Bereich.

5.5 Synopsis

Die 3 R-Prinzipien nach Russel und Burch beinhalten die Weiterentwicklung biomedizinischer Forschungsansätze an Tiermodellen auf der Grundlage der drei Teilbereiche: „Refinement“, „Reduction“ und „Replacement“. Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit lag in der systematischen makromorphologischen Charakterisierung des Blutgefäßsystems des Göttingen Minipigs, um bei Einsatz dieses Tiermodells in der biomedizinischen Forschung einem Refinement gemäß den 3 R-Prinzipien gerecht zu werden.

Im Zuge der vorliegenden Studie wurden die makromorphometrischen Charakteristika des Blutgefäßsystems mittels kontrastmittelverstärkter Computertomographie beim Göttingen Minipig erfasst. Dazu wurden die Längen und Innendurchmesser der Blutgefäße vermessen und in Abhängigkeit vom Alter und von der Körperlagerung auf Veränderungen untersucht. Diese grundlegenden morphometrischen Parameter wurden durch individualspezifische, anatomische Eigenschaften wie den Blutgefäßvarianten ergänzt.

Die Limitationen der Computertomographie bestehen in der begrenzten Beurteilbarkeit der mikromorphologischen Blutgefäßstrukturen. Um im mikromorphologischen Bereich die Blutgefäße zu analysieren, erfolgte innerhalb dieser Studie exemplarisch anhand einiger biomedizinisch bedeutsamer Blutgefäße die histologische Übersichtsfärbung mit Hämatoxylin-Eosin sowie die Erfassung der Blutgefäßwandstärken. Zur weiteren Beurteilung der mikromorphologischen Blutgefäßcharakteristika, wie der Anteil von Kollagen- und Elastinfasern an der Blutgefäßwandung, bedarf es jedoch weitergehender spezifischer Färbemethoden, wie der Azan-, Trichrom- oder der Elastikafärbung.

Ebenso sollten die innerhalb dieser Studie erfassten Ergebnisse an rein weiblichen Tieren mit weiteren Studien beim männlichen Göttingen Minipig gegenübergestellt werden, um einen möglichen geschlechtsspezifischen Einfluss auf das Blutgefäßsystem evaluieren zu können.

6 Zusammenfassung

In Deutschland stellt das Schwein das am häufigsten in der biomedizinischen Forschung verwendete Großtiermodell dar. Minipigs sind dabei aufgrund ihres einfachen Handlings, ihrer geringen Wachstumsrate und insbesondere wegen ihrer humanäquivalenten kardio-vaskulären Eigenschaften zu einem wichtigen Tiermodell in der Herzkreislaufforschung geworden. Trotz der zunehmenden Verbreitung des Tiermodells Minipig sind derzeit insbesondere für die in Europa am häufigsten eingesetzte Zuchtlinie „Göttingen Minipig®“ keine systematischen Daten zum Blutgefäßsystem verfügbar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, in einem grundlagenorientierten makro- und mikromorphometrischen Ansatz die wichtigsten arteriellen und venösen Blutgefäße dieses Tiermodells als Beitrag für ein Versuchsrefinement gemäß den 3 R-Prinzipien nach Russel und Burch (1959) zu charakterisieren.

Die Untersuchung der vaskulären Strukturen bei diesem Tiermodell erfolgte anhand von kontrastmittelgestützten (iodhaltig, nicht ionisch) computertomographischen Ganzkörperaufnahmen (64-Zeilen-Spiral-Scanner) an insgesamt 18 Göttinger Miniaturesauen unter Allgemeinanästhesie im Alter von 12, 17 und 21 Monaten. Um den Einfluss einer unterschiedlichen Lagepositionierung der Tiere auf die Blutgefäße beurteilen zu können, wurden die Tiere sowohl in der Bauch- als auch in der Rückenlage computertomographisch erfasst. Mithilfe entsprechender Software wurden der Innendurchmesser und die Länge der wichtigsten, klinisch relevanten Arterien und Venen des Hals-, Körperstamm- und proximalen Gliedmaßenbereichs untersucht. Es wurden zur Validierung der CT-Untersuchungen 3 Tiere einer topographischen Präparation zugeführt und dafür einer Salzfixierung unterzogen. Es erfolgten zusätzlich exemplarisch histologische Untersuchungen ausgewählter Blutgefäße mit Vermessung der einzelnen Wandschichten.

Die Auswertung des Blutgefäßsystems im Zeitverlauf hatte ergeben, dass zwischen dem 12. und 17. Lebensmonat vorrangig herznahe Arterien und Venen sowie die V. portae eine um 19 % signifikante ($p < 0,05$) Zunahme des Innendurchmessers aufwiesen. Der Arcus aortae zeigte zudem eine signifikante Längenzunahme um 25 % innerhalb dieses Zeitraumes. Eine besondere Entwicklung wies die V. jugularis externa auf, bei welcher vom 12. zum 17. Lebensmonat eine signifikante Verjüngung des Innendurchmessers von $10,8 \pm 0,3$ mm auf $9,1 \pm 0,4$ mm festgestellt werden konnte.

Zwischen dem 17. und 21. Lebensmonat dahingegen wiesen alle untersuchten Blutgefäße keine signifikanten Unterschiede auf und hatten somit in ihrer Länge und in ihrem Innendurchmesser einen ausgereiften und stabilen Zustand erreicht, obwohl die Tiere in diesem Zeitraum um 23 % an Körpermasse zunahmen.

In der Gegenüberstellung der Bauch- und Rückenlage konnte eine um 22 % signifikante Verjüngung der Innendurchmesser der venösen Halsblutgefäße (Vv. jugulares externa und

interna, V. cephalica, Vv. subclaviae, V. brachiocephalica) nachgewiesen werden. Die V. jugularis externa zeigte zudem eine signifikante Längenzunahme um 10 % von der Bauch- zur Rückenlage. Die Streckung des Halses und die auf die Blutgefäße einwirkenden Gewebmassen in der Rückenlage bewirkten demnach einerseits eine Streckung und damit Verjüngung des Blutgefäßinnendurchmessers der längs verlaufenden Halsvenen und andererseits eine Kompression und Verjüngung der mehr quer verlaufenden Halsvenen.

Während der Untersuchungen fielen verschiedene Blutgefäßvarianten auf, die in ihrer Morphologie von der üblichen anatomischen Norm abwichen. Es stellte sich heraus, dass die beim Schwein normalerweise doppelt angelegte V. subclavia in dreifacher unilateraler (links: 11,1 %, n=2; rechts: 5,6 %, n=1) und bilateraler (5,6 %, n=1) als auch in vierfacher bilateraler (5,6 %, n=1) Erscheinung auftreten kann. Es wird vermutet, dass es sich hierbei um kleinere üblicherweise weiter distal entspringende Äste handelt, deren Abgang sich nach proximal verschob, sodass diese Äste direkt der V. brachiocephalica zuflossen.

Eine doppelt angelegte V. renalis dextra konnte in 5,6 % (n=1) der Fälle dargestellt werden.

Die Aa. renales dextra und sinistra nahmen zueinander unterschiedliche Konformationen ein. In 55,6 % (n=10) der Fälle entsprang die A. renalis dextra kranial der A. renalis sinistra aus der Aorta, was den Verhältnissen beim Menschen entspricht. In 33,3 % (n=6) der Fälle entsprang die A. renalis dextra kaudal der A. renalis sinistra aus der Aorta und nur in 11,1 % (n=2) der Fälle entsprangen beide Blutgefäße auf der gleichen Höhe aus der Aorta. Auch der Verlauf der A. renalis dextra zum Nierenhilus variierte. In den meisten Fällen verlief die A. renalis dextra dorsal an der V. cava caudalis (77,8 %, n=14), zum Teil aber auch ventral an der V. cava caudalis entlang (22,2 %, n=4).

Des Weiteren wurden in dieser Studie venöse Inselbildungen (Fenestrationen) im Bereich der V. cava caudalis (27,8 %, n=5), der V. iliaca communis sinistra (11,1 %, n=2) und der V. linguofacialis sinistra (5,6 %, n=1) gefunden. Derartige Inselbildungen sind als Hemmungsmisbildung im Sinne einer ausgebliebenen Rückbildung embryonaler Anastomosketten aufzufassen.

Die anatomisch-morphometrische Charakterisierung des Blutgefäßsystems beim Göttingen Minipig® wurde hiermit erstmals systematisch durchgeführt.

Nach den Prinzipien von Russel und Burch ist für den Einsatz des Göttingen Minipigs® in der biomedizinischen Forschung eine detaillierte Kenntnis der Blutgefäßcharakteristika erforderlich. Insbesondere die in Einzelfällen auftretenden Blutgefäßvarianten können eine Herausforderung bei der Durchführung verschiedener interventioneller oder operativer Eingriffe darstellen. Zudem sind der Reifezustand sowie der Innendurchmesser und die Länge eines Blutgefäßes beispielsweise zur Implantation von Prothesen und der Einfluss einer unterschiedlichen Positionierung des Tieres essentielle Informationen, um in der Tierversuchsplanung der Forderung nach einem Refinement gerecht zu werden.

7 Summary

Macro- and micromorphometric studies of the vasculature of the Göttingen Minipig[®] using contrast enhanced computertomography

Contribution to a Refinement according to the 3 R principles of Russel and Burch

In Germany, the pig model is one of the most frequently used farm animal model in biomedical research and is established for many years as animal model for cardiovascular research because of the numerous anatomical and physiological similarities between pigs and humans. Especially minipigs, due to their advantages in housing and animal care, have become increasingly popular. However, to date, only few systematic data are available about macro- and micromorphometric parameters of the vasculature of minipigs. This limits refinement of a study using minipigs according to the the 3 R-principles of Russel and Burch.

The thesis is aim to fill this gap and also to characterise macro- and micromorphometric parameters (length, inner diameter, course, variants) of important arterial and venous blood vessels of the neck, the trunk and the proximal upper and lower extremities of the Göttingen Minipig[®] which is currently the mostly used minipig model in Europe. Using contrast enhanced computertomography (CT), the vasculatures of 18 female Göttingen Minipigs[®] with an age of 12, 17 and 21 months were investigated in prone and supine position. Prior CT, anaesthesia was performed using xylazine, ketamine and azaperone. For quality assurance, the CT data were verified with data gained from three Göttingen Minipigs[®] after autopsy and topographical preparation. Additionally, the blood vessel wall structure and thickness were analyzed by histological methods (4 % paraformaldehyde, paraffin embedding, sectioning in the order of 5 μm in thickness, HE-staining).

Except the external jugular vein, the blood vessels proximal to the heart (V. portae included) showed a significant ($p < 0,05$) increase of the inner diameter for about 19 % as the animals aged (12 months old group vs. 17 months old group). Additionally the aortic arch showed a significant increase in length for about 25 %. The inner diameter of the external jugular vein decreased in this period of time (12 months old group: 10.8 ± 0.3 mm vs. 17 months old group: 9.1 ± 0.4 mm). However, despite the 23 % increase of the body weight, there was no further increase of the length or the inner diameter of the blood vessels (17 months old group 2 vs. 21 months old group 3) suggesting a stable state of maturity of the vasculature.

Changing from prone to supine position resulted in a significant decrease of the inner diameter of the veins of the neck (external and internal jugular vein, cephalic vein, subclavian vein, brachiocephalic vein) for about 22 %. For the external jugular vein, the change from prone to supine position also caused a significant increase of the length for about 10 %. The increase of the length and decrease of the inner diameter of the blood vessels might be the result of the extension of the neck in supine position. The change in the inner diameter might

also be influenced by the mass of the soft tissues (mainly fat and muscles) which surround the blood vessels. In the neck region the main blood vessels are arranged nearby the spine and the surrounding soft tissue mass is mainly located in the space between the blood vessels and the skin. Therefore in supine position this soft tissue mass can cause compression of the blood vessels in the neck.

In individual animals, the gross anatomy of the vasculature varied slightly in structure and its layout. As known in pigs, the subclavian vein was bilaterally duplicated in the Göttingen Minipigs[®]. Additionally the subclavian vein was accompanied by one to two additional vessels parallel to the subclavian vein which also merged into the brachiocephalic vein. This phenomenon is known to be due to a proximal shift of the anastomosis of these additional veins with the continuing vessel (brachiocephalic vein). Due to the smaller calibre of the additional veins parallel to the subclavian vein, interventional approaches such as implantation of catheters or port systems via the subclavian vein can be complicated.

A range of variants was also found in the renal vasculature. A medial shift of the bifurcation of the renal vein into separate veins for the caudal and cranial kidney portion was observed in one animal and it is also well known in humans. In 55.6 % (n=10) of the animals the origin of the right renal artery was found cranially to the origin of the left renal artery like it is also well known in humans and additionally in 33.3 % (n=6) caudally. In 11.1 % (n=2) of the animals the right renal artery arose from the abdominal aorta directly contralateral to the left renal artery. Furthermore, the right renal artery passed the vena cava mostly dorsally (77.8 %, n=14), again similar to humans.

In almost 40 % of the animals, a segmental splitting of veins causing venous islands (fenestrations) was noted in the caudal part of the V. cava caudalis (27.8 %, n=5), the left common iliac vein (11.1 %, n=2) and in the left linguofacialic vein (5.6 %, n=1). This phenomenon is rarely described for humans and pigs. The segmental vein splitting resulted in two parallel veins with a calibre much smaller than that of the non-split vein. This decrease of the vessel calibre can complicate surgical interventions like the intravenous implantation of catheter systems via the iliac vein.

The present study gained substantial knowledge about the macromorphometric characteristics of the vasculature in Göttingen Minipigs[®] and provides systematic data for refinement of biomedical studies using these animals according to the principles of Russel and Burch. This thesis also gives first hints that the micromorphometric structures of veins and arteries in the Göttingen Minipigs[®] resemble that of humans. Further studies will focus on the vasculature micromorphometry in a more systematic manner to gain statistically reliable data for study refinement.

8 Literaturverzeichnis

- Abd El-Nabi, F. M. (1975). Züchtung eines Miniaturschweines als Versuchs- und Laboratoriumstier. Agr Dissertation, Georg-August-Universität Göttingen.
- Aleman, G. B., J. J. Gomez, et al. (2008). "Accuracy of different segmentation methods to quantify cardiac function parameters and left ventricular mass in an animal model." Radiologia **50**(2): 153-8.
- Altuchow (1895). "Eine sehr seltene Anomalie der Vena cruralis - ein Venenring." Chirurg Annalen. Moskau.
- Baader, A. (1866). Über die Varietät der Arterien des Menschen und ihre morphologische Bedeutung. Med Dissertation, Universität Bern.
- Baba, S., Y. Fukuda, et al. (2010). "Fusiform aneurysm associated with fenestration of the posterior communicating artery." Neurol Med Chir (Tokyo) **50**(7): 568-70.
- Backman, G. (1909). "Über Inselbildungen im Gefäßsystem." Anat Hefte, I. Abt **38**(114): 31-42.
- Bartels, P. (1900). "Über eine Ösenbildung der Arteria recurrens radialis für den Nervus radialis profundus kombiniert mit anderen Abnormalitäten." Anat Hefte, I. Abt **15**: 205.
- Bautzmann, H. (1930). "Verlauf des N. cutaneus colli durch eine Insel der V. jugularis externa." Anat Anz **70**(516).
- Becker, J. C. (2006). Malignes Melanom, Standards und Innovationen in Diagnostik und Therapie. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag.
- Becker, M. and R. Beglinger (1979). "A contribution to the experimental procedure for testing anaesthetic drugs in the Goettinger minipig (author's transl)." Anaesthesist **28**(7): 334-8.
- Becker, M., R. Beglinger, et al. (1984). "Isoflurane anesthesia in the Goettinger minipig. Hemodynamic and cardiac changes under controlled ventilation." Anaesthesist **33**(8): 377-83.
- Beglinger, R. and M. Becker (1981). Herz und Kreislauf. Das Göttinger Miniaturschwein. P. Glodek and B. Oldigs. Berlin Hamburg, Verlag Paul Parey.
- Beglinger, R., M. Becker, et al. (1975). "Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier, 1. Mitteilung: Literaturübersicht, Zucht und Haltung, Kreislaufparameter." Res Exp Med **165**: 251-263.
- Bellingr, D. A., E. P. Merricks, et al. (2006). "Swine Models of Type 2 Diabetes Mellitus: Insulin Resistance, Glucose Tolerance and Cardiovascular Complications." ILAR-Journal **47**(3): 243-258.
- Bernard, T. J., B. R. Mull, et al. (2007). "An 18-year-old man with fenestrated vertebral arteries, recurrent stroke and successful angiographic coiling." J Neurol Sci **260**(1-2): 279-82.
- Berry, R. J. A. and H. A. S. Newton (1908). "A study of the superficial veins of the superior extremity in 300 living subjects." Anat Anz **33**: 591.
- Beynen, A. C., M. E. Coates, et al. (1993). Nutrition and experimental results. Principles of Laboratory Animal Science. L. F. M. v. Zutphen, V. Baumans and A. C. Beynen. Amsterdam, Elsevier.
- Bile, S. (1935). "Ostacoli e pericoli che si possono incontrare, durante la ligatura dell'arteria ascellare in alto, per la presenza di un aderente e cospicuo "anello venoso" interno all'arteria." Monit zool ital **46**: 259.
- Blebschmidt, E. (1961). Die vorgeburtlichen Entwicklungsstadien des Menschen. Basel, Karger Verlag.
- Blusch, J. H., C. Patience, et al. (2002). "Pig endogenous retroviruses and xenotransplantation." Xenotransplantation **9**(4): 242-51.
- Bogner, H. and A. Grauvogel (1984). Verhalten landwirtschaftlicher Nutztiere. Stuttgart, Verlag Eugen Ulmer.

- Bollen, P. and L. Ellegaard (1997). "The Goettingen minipig in pharmacology and toxicology." Pharmacol Toxicol **80 Suppl 2**: 3-4.
- Bollen, P. J., L. W. Madsen, et al. (2005). "Growth differences of male and female Goettingen minipigs during ad libitum feeding: a pilot study." Lab Anim **39**(1): 80-93.
- Bollen, P. J. A., A. K. Hansen, et al. (2000 a). Important biological features. The Laboratory Swine. P. J. A. Bollen, A. K. Hansen and H. J. Rasmussen. Boca Raton, CRC Press.
- Bollen, P. J. A., A. K. Hansen, et al. (2000 b). Management and quality assurance. The Laboratory Swine. P. J. A. Bollen, A. K. Hansen and H. J. Rasmussen. Boca Raton, CRC Press.
- Botujew (1897). Abnormität der linken Nierenvene und in Verbindung mit dieser ein restierender Teil der linken Cardinalvene. Report. Wratsch.
- Bouchard, G., R. M. McLaughlin, et al. (1995). "Retrospective evaluation of production characteristics in Sinclair miniature swine - 44 years later." Lab Anim Sci **45**(4): 408-14.
- Bremer, J. L. (1915). "The origin of the renal arteries in mammals and its anomalies." Am J Anat **18**: 179-200.
- Brener, B. J., R. C. Darling, et al. (1974). "Major venous anomalies complicating abdominal aortic surgery." Arch Surg **108**(2): 159-65.
- Büchter, A., D. Wiechmann, et al. (2006). "Load-related bone modelling at the interface of orthodontic micro-implants." Clin Oral Implants Res **17**(6): 714-22.
- Buckner, P. S., A. W. Quail, et al. (1999). "Venous hydrostatic indifference point as a marker of postnatal adaptation to orthostasis in swine." J Appl Physiol **87**(3): 882-8.
- Bushi, D., Y. Assaf, et al. (2008). "Similarity of the swine vasculature to the human carotid bifurcation: analysis of arterial diameters." J Vasc Interv Radiol **19**(2 Pt 1): 245-51.
- Bustad, L. K. (1968). The laboratory animal in gerontological research. Washington, D.C., National Academy of Sciences.
- Bustad, L. K., V. G. Horstman, et al. (1966). Development of Hanford Miniature Swine. Swine in Biomedical Research. L. K. Bustad and R. O. McClellan. Jena, Gustav Fischer Verlag.
- Butler, E. G. (1927). "The relative role played by the embryonic veins in the development of the mammalian vena cava posterior." Am J Anat **39**(2): 267-353.
- Charles, C. M. (1932). "On the arrangement of the superficial veins of the cubital fossa in the American white and American negro males." Anat Rec **54**: 9.
- Chen, M. C., J. S. Hung, et al. (1996). "Partially unroofed coronary sinus and persistent left superior vena cava: intracardiac echocardiographic observation." J Ultrasound Med **15**(12): 875-9.
- Chermi and Ibrahim (1928). "Veine jugulaire externe traversée par un rameau nerveux." Ann Anat path **5**: 711.
- Christ, B. E. A., F. Wachtler, et al. (1998). Medizinische Embryologie. Molekulargenetik-Morphologie-Klinik. München, Urban und Fischer Verlag.
- Chuang, V. P., C. E. Mena, et al. (1974). "Congenital anomalies of the left renal vein: angiographic consideration." Br J Radiol **47**(556): 214-8.
- Churchill, R. J., G. Wesbey, et al. (1980). "Computed tomographic demonstration of anomalous inferior vena cava with azygos continuation." J Comput Assist Tomogr **4**(3): 398-402.
- Cui, J., D. Chen, et al. (1995). "Antimelanoma antibodies in swine with spontaneously regressing melanoma." Pigment Cell Res **8**(1): 60-3.
- Damm, B. I., L. J. Pedersen, et al. (2000). "A simplified technique for non-surgical catheterization of the vena cava cranialis in pigs and an evaluation of the method." Lab Anim **34**(2): 182-8.
- Delitzin, S. B. (1902). "Ein Fall von Inselbildung an der V. iliaca externa dextra." Internat Mh f Anat u Physiol: 355.
- Denner, J. (2010). "Detection of a gammaretrovirus, XMRV, in the human population: open questions and implications for xenotransplantation." Retrovirology **7**: 16.

- Dettmers, A. and W. E. Rempel (1968). "Minnesota's miniature pigs." Lab Anim Care **18**(1): 104-9.
- Dorst, J. (1985). Kreislaufsystem. Mikroskopische Anatomie der Haustiere. A. Smollich and G. Michel. Jena, Gustav Fischer Verlag.
- Downey, R. S., G. A. Sicard, et al. (1990). "Major retroperitoneal venous anomalies: surgical considerations." Surgery **107**(4): 359-65.
- Drewes, J. (1964). "Variations in the cephalic vein in the phlebogramm." Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed **100**: 490-6.
- Drewes, J. (1965). "Venous islands in the phlebogram of the upper extremity." Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed **102**: 667-73.
- Drewes, J. and A. Seling (1966). "Persistence of the left superior vena cava with duplication of the left subclavian vein." Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed **104**(5): 677-82.
- Dyson, M. C., M. Alloosh, et al. (2006). "Components of metabolic syndrome and coronary artery disease in female Ossabaw swine fed excess atherogenic diet." Comp Med **56**(1): 35-45.
- Ellenberger, W. (1991). Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere. Berlin Heidelberg New York, Springer Verlag.
- Engelhardt, W. v. (1963). "Untersuchungen am Schwein über die Systolen- und Diastolendauer des Herzens und über den Blutdruck in der Ruhe und während der Erholung nach körperlicher Belastung." Zbl Vet med A **10**(1): 39-50.
- Engelhardt, W. v. (2005). Kreislauf. Physiologie der Haustiere. W. v. Engelhardt and G. Breves. Stuttgart, Enke Verlag.
- Engelmann, K. (1971). Beitrag zur Anatomie der Baueingeweide des Göttinger Miniaturschweines unter besonderer Berücksichtigung ihrer Blutgefäßversorgung. Vet med Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- England, D. C. (1968). "Genetic basis of and procedures for development of miniature swine." Lab Anim Care **18**(1): 99-103.
- Ernst, R. (1989). Untersuchungen zur Indikatorfunktion der Halothanreaktion für das Vorkommen und die Pathogenese von Belastungsmyopathien an Schweinen aus einer Rotationskreuzung zwischen der Deutschen Landrasse und Pietrain-Schweinen. Vet med Dissertation, Freie Universität Berlin.
- Fan, J. and S. P. Huang (2004). "Origin and clinical significance of the vertebral arterial fenestration: report of a case." Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao **24**(4): 477-8.
- Faroni, L. H., E. G. Figueiredo, et al. (2010). "Saccular aneurysms at middle basilar trunk fenestration." Arq Neuropsiquiatr **68**(2): 309-11.
- Frank, E. (1956). "Fünf, teils seltene Sonderfälle des Nervus phrenicus." Anat Anz **103**: 177.
- Franke, R. P., R. Fuhrmann, et al. (2008). "Influence of various radiographic contrast media on the buckling of endothelial cells." Microvasc Res **76**(2): 110-3.
- Frazier, M. E. (1985). "Evidence for retrovirus in miniature swine with radiation-induced leukemia or metaplasia." Arch Virol **83**(1-2): 83-97.
- Friedrich, G. (1968). "Schweine als Versuchstiere in der biomedizinischen Forschung." Dtsch Gesundheitsw **23**: 1143-1148.
- Froelich, J. J., M. Hoppe, et al. (1997). "The precise determination of vascular lumen and stent diameters: correlation among calibrated angiography, intravascular ultrasound, and pressure-fixed specimens." Cardiovasc Intervent Radiol **20**(6): 452-6.
- Georgiev, S. and A. Schoen (1973). "Das Verhalten des Göttinger Miniaturschweines bei unterschiedlichen Luftfeuchtigkeitsgraden und Wärmebelastung." Berl u Münch Tierärztl Wschr **86**(11): 208-213.
- Georgieva, R., T. Koch, et al. (1973). "Die Zucht des Göttinger Miniaturschweines und seine biologisch-medizinischen Aspekte." Arch exp Vet med **27**(3): 481-490.
- Glodek, P. (1981). Entstehung und züchterische Fortentwicklung. Das Göttinger Miniaturschwein. P. Glodek and B. Oldigs. Berlin Hamburg, Verlag Paul Parey.

- Glodek, P., E. Bruns, et al. (1977). "Das Göttinger Miniaturschwein - ein Laboratoriumstier mit weltweiter Bedeutung, 1. Mitteilung: Zuchtprogramm und Leistungsstand in der Basiszuchtpopulation." Züchtungsk **49**(1): 21-32.
- Goddard, A. J., D. Annesley-Williams, et al. (2001). "Duplication of the vertebral artery: report of two cases and review of the literature." Neuroradiology **43**(6): 477-80.
- Goldstein, J. H., R. Woodcock, et al. (1999). "Complete duplication or extreme fenestration of the basilar artery." AJNR Am J Neuroradiol **20**(1): 149-50.
- Gomes, M. N. and P. L. Choyke (1990). "Assessment of major venous anomalies by computerized tomography." J Cardiovasc Surg (Torino) **31**(5): 621-8.
- Gonzalez Martin, M., J. Garcia Buitron, et al. (2008). "Renal xenotransplant. Acute vascular rejection." Actas Urol Esp **32**(1): 152-9.
- Gotterbarm, T., T. Reitzel, et al. (2003). "Integration of periosteum covered autogenous bone grafts with and without autologous chondrocytes. An animal experiment using the Goettinger minipig." Orthopäde **32**(1): 65-73.
- Gouliamos, A., K. Striggaris, et al. (1981). "The diagnostic importance of the recognition of the inferior vena cava abnormalities on CT-examinations." Radiologe **21**(9): 437-40.
- Grabitz, R. G., M. B. Neuss, et al. (1996). "A small interventional device to occlude persistently patent ductus arteriosus in neonates: evaluation in piglets." J Am Coll Cardiol **28**(4): 1024-30.
- Grauwiler, J. (1965). Herz und Kreislauf der Säugetiere. Basel Stuttgart, Birkhäuser Verlag.
- Gregor, G. and W. Leucht (1976). "Bedeutung, Zucht und Eigenschaften des Miniaturschweines." Fortschr-Ber Landwirtsch u Nahrungsgüterwirtsch **14**(5/6).
- Grote, W., L.-C. Schulz, et al. (1977). "Überprüfung einer Kombination der Wirkstoffe Cumarin und Troxerutin auf embryotoxische und teratogene Nebenwirkungen an Göttinger Miniaturschweinen." Arzneim-Forsch **27**(I)(3): 613-617.
- Gruber, W. (1852). Abhandlungen aus der menschlichen und vergleichenden Anatomie. Report. St. Petersburg.
- Gruber, W. (1868). "Neue Abweichungen der V. jugularis externa (posterior)." Bull de l'Acad de St Petersburg Tome XII(3): 247-253.
- Gruber, W. (1872). "Verlauf des Nervus phrenicus durch eine sehr enge Insel der Vena subclavia." Virchows Arch path Anat **56**: 436.
- Grünwald, P. (1938). "Die Entwicklung der V. cava caudalis beim Menschen." Z Mikrosk Anat Forsch **43**: 275-331.
- Hannon, J. P., C. A. Bossone, et al. (1990). "Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research." Lab Anim Sci **40**(3): 293-8.
- Hara, T. (1908/09). "Über klinisch wichtige Verlaufsanomalien des Nervus phrenicus." Jb Anat Entwgesch **13**: 692.
- Haring, F., R. Gruhn, et al. (1967). "Das Göttinger Miniaturschwein." World Rev anim Prod **3**(13): 76-87.
- Haring, F., R. Gruhn, et al. (1963). "Züchtung eines Miniaturschweines als Versuchs- und Laboratoriumstier." Zbl Bakteriol, Parasitenkd Infekt-Kr u Hyg **189**: 521-537.
- Harnier, S., A. Harzheim, et al. (2008). "Duplication of the common carotid artery and the ipsilateral vertebral artery with a fenestration of the contralateral common carotid artery." Neurol India **56**(4): 491-3.
- Havenaar, R., J. C. Meijer, et al. (1995). Biologie, Zucht und Haltung von Versuchstieren. Grundlagen der Versuchstierkunde. L. F. M. v. Zutphen, V. Baumans and A. C. Beynen. Stuttgart, Gustav Fischer Verlag.
- Hazirolan, T., M. Oz, et al. (2010). "CT angiography of the renal arteries and veins: normal anatomy and variants." Diagn Interv Radiol.
- Henle, J. (1868). Handbuch der systematischen Anatomie des Menschen. Braunschweig, Vieweg Verlag.
- Hesse, R. (1921). "Das Herzgewicht der Wirbeltiere." Zool Jahrb, Abt Allg Zool u Physiol **38**: 243-364.

- Hinrichsen, K. V. (1993). Venen. Humanembryologie. K. V. Hinrichsen. Berlin Heidelberg New York, Springer Verlag
- Hoeltl, W., W. Hruby, et al. (1990). "Renal Vein Anatomy and its Implications for Retroperitoneal Surgery." J Urol **143**(6): 1108-1114.
- Hohns, H. (1970). Physiologische Untersuchungen am Herz- Kreislauf- System bei Schweinen verschiedener Rassen. Agr Dissertation, Georg- August- Universität Göttingen.
- Holt, J. P., E. A. Rhode, et al. (1968). "Ventricular volumes and body weight in mammals." Am J Physiol **215**(3): 204-215.
- Holtermann, B. (1975). Das Blutgefäßsystem des Kopfes beim Göttinger Miniaturschwein mit besonderer Berücksichtigung der venösen Anastomosen und Venenplexus. Vet med Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Holtz, W. and P. Bollen (2001). Pigs and Minipigs. The UFAW Handbook on The Care and Management of Laboratory Animals. T. Poole. Oxford, Blackwell Science. **Volume 1**.
- Holtz, W. and E. Kallweit (1981). Körperbau und -entwicklung. Das Göttinger Miniaturschwein. P. Glodek and B. Oldigs. Berlin Hamburg, Verlag Paul Parey.
- Holub, A., J. Filka, et al. (1966). "Die frühe postnatale Entwicklung des Blutkreislaufes bei Ferkeln." Arch exp Vet med **20**: 1027-1034.
- Hyttel, P., F. Sinowatz, et al. (2009). Essentials of Domestic Animal Embryology. Philadelphia, Saunders Verlag.
- Ionete, C. and M. F. Omojola (2006). "MR angiographic demonstration of bilateral duplication of the extracranial vertebral artery: unusual course and review of the literature." AJNR Am J Neuroradiol **27**(6): 1304-6.
- Ishii, A., F. Vinuela, et al. (2006). "Swine model of carotid artery atherosclerosis: experimental induction by surgical partial ligation and dietary hypercholesterolemia." AJNR Am J Neuroradiol **27**(9): 1893-9.
- Jacobsen, F., A. Mohammadi-Tabrisi, et al. (2007). "Antimicrobial activity of the recombinant designer host defence peptide P-novispirin G10 in infected full-thickness wounds of porcine skin." J Antimicrob Chemother **59**(3): 493-8.
- Janczyk, P., J. Weigner, et al. (2010). "Nitrite pickling salt as an alternative to formaldehyde for embalming in veterinary anatomy - A study based on histo- and microbiological analyses." Ann Anat in press.
- Jennings, M. A., H. W. Florey, et al. (1961). "Intimal changes in the arteries of a pig." J Pathol Bacteriol **81**: 49-61.
- Johnson, P. T., E. J. Halpern, et al. (1999). "Renal artery stenosis: CT angiography - comparison of real-time volume-rendering and maximum intensity projection algorithms." Radiology **211**(2): 337-43.
- Kessel, F. (1928). "Verlauf des N. accessorius durch eine Insel der V. jugularis interna." Anat Anz **65**: 162.
- Kirkman, R. L. (1989). "Of swine and man: organ physiology in different species." Xenograft **25**: 125-132.
- Knebel, P., L. Fischer, et al. (2008). "Protocol of an expertise based randomized trial comparing surgical Venae Sectio versus radiological puncture of Vena Subclavia for insertion of Totally Implantable Access Port in oncological patients." Trials **9**: 60.
- Koch, T. and R. Berg (1993). Lehrbuch der Veterinäranatomie. Jena Stuttgart, Gustav Fischer Verlag **Band 3**.
- Köhn, F., A. R. Sharifi, et al. (2007 a). "Estimation of genetic parameters for body weight of the Goettingen minipig with random regression models." J Anim Sci **85**(10): 2423-8.
- Köhn, F., A. R. Sharifi, et al. (2007 b). "Modeling the growth of the Goettingen minipig." J Anim Sci **85**(1): 84-92.
- Kolb, E. (1989). Lehrbuch der Physiologie der Haustiere. Stuttgart, Gustav Fischer Verlag.
- König, H. E. and H.-G. Liebich (2008). Membra pelvina. Anatomie der Haussäugetiere. K. König and H. G. Liebich. Stuttgart New York, Schattauer Verlag.

- Konrad, D., K. Weber, et al. (2000). "Echocardiography, color-coded Doppler imaging, and abdominal sonography, a non-invasive method for investigation of heart and aortic morphology and function in female goettingen minipigs: method and reference values for M-mode, B-mode, and flow parameters." Comp Med **50**(4): 405-9.
- Krause, C. F. T. (1880). Handbuch der menschlichen Anatomie. Hannover, Hahn`sche Buchhandlung.
- Kronberger, H. (1966). "Elektrokardiographische Untersuchungen über das Systolen-Diastolen-Verhältnis bei einheimischen Hausschweinen, Chinesischen Maskenschweinen, Vietnamesischen Hängebauchschweinen und Europäischen Wildschweinen." Arch exp Vet med **20**(5): 1049-1056.
- Küchler, S., M. R. Radowski, et al. (2009). "Nanoparticles for skin penetration enhancement - a comparison of a dendritic core-multishell-nanotransporter and solid lipid nanoparticles." Eur J Pharm Biopharm **71**(2): 243-50.
- Kulczycki, W. (1890). "Abnorme Maschenbildung im Verlaufe der Arteria collateralis ulnaris beim Pferde, durch welche der Nervus ulnaris hindurchgeht." Anat Anz **5**: 679.
- Kusumoto, G., Y. Sugi, et al. (2010). "Landmark method and ultrasound-guided method of internal jugular vein puncture: comparison of residents with staffs." Masui **59**(1): 64-6.
- Lange, R., J. Erhard, et al. (1997). "Animal experiment studies of arterialization of the portal vein in liver transplantation using the Goettingen minipig." Langenbecks Arch Chir **382**(6): 277-83.
- Lassila, V. (1928). "Über die Verteilung der subkutanen Venen der oberen Extremität bei der Bevölkerung in Suomi " Anat Ber **13**: 366.
- Lehmann, H. (1998). "The minipig in general toxicology." Scand J Lab Anim Sci **25 Suppl. 1**: 59-62.
- Lesley, W. S. (2008). "Fenestration of the posterior inferior cerebellar artery." Cerebellum **7**(3): 240-1.
- Leucht, W., G. Gregor, et al. (1982). Miniatur- und Hausschweinerassen als Versuchs- und Modelltiere. Einführung in die Versuchstierkunde. W. Leucht, G. Gregor and H. Stier. Jena, Gustav Fischer Verlag. **Band 4**.
- Leung, D. A., K. D. Hagspiel, et al. (2002). "MR angiography of the renal arteries." Radiol Clin North Am **40**(4): 847-65.
- Liebich, H. G. (2004). Kreislaufsystem. Funktionelle Histologie der Haussäugetiere. H. G. Liebich. Stuttgart New York, Schattauer Verlag.
- Longet, F. A. (1847/49). Anatomie und Physiologie des Menschen und der Wirbeltiere. Leipzig, Brockhaus Verlag.
- Lux, E. A. (1992). "Puncture catheterization of central veins - experiences from a primary care clinic." Zentralbl Chir **117**(8): 427-31.
- Lyhs, L. and W. Wachtel (1966). "Über den Einfluss körperlicher Belastung auf einige Kreislauffunktionen beim Schwein." Arch exp Vet med **20**: 1057-1063.
- Mahl, J. A., B. E. Vogel, et al. (2006). "The minipig in dermatotoxicology: methods and challenges." Exp Toxicol Pathol **57**(5-6): 341-5.
- Margaretha, P. (2002). Chemie für Mediziner. Berlin Heidelberg New York, Springer Verlag.
- Mason, S., A. Watts, et al. (2007). "Improving access to HCV treatment: external jugular venepuncture can overcome problems with difficult venous access." Int J Drug Policy **18**(5): 433-6.
- McClure, C. F. W. (1900). "On the frequency of abnormalities in connection with the post-caval vein and its tributaries in the domestic cat (*Felis domestica*)." Americ Natur **34**: 185.
- McClure, C. F. W. and E. G. Butler (1925). "The development of the V. cava inferior in man." Am J Anat **35**(3): 331-383.
- Meltzer, A. J., M. J. Weiss, et al. (2008). "Repetitive gastric aspiration leads to augmented indirect allorecognition after lung transplantation in miniature swine." Transplantation **86**(12): 1824-9.

- Meyer, D. R., H. Huggle, et al. (2001). "Segmental variants of the inferior vena cava - manifestations with embryological correlation in differentiation from secondary vena cava occlusion." Röntgenpraxis **54**(3): 101-13.
- Molgaard, O., M. S. Nielsen, et al. (2004). "Routine X-ray control of upper central venous lines: Is it necessary?" Acta Anaesthesiol Scand **48**(6): 685-9.
- Monteiro, H. (1919). Arquivo de Anatomia e Antropologia. Lisboa, Notas Anatômicas.
- Monteiro, H. and A. Rodrigues (1931). "Durch nervöse Zweige durchbohrte Venen." Anat Anz **72**: 228.
- Mühlenbruch, H. G. (1970). Zum Bau des Herzens des Göttinger Miniaturschweins unter besonderer Berücksichtigung der Herzeigengefäße. Vet med Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Münz, M. (1821). Handbuch der Anatomie des menschlichen Körpers. Würzburg, Becker's Universitätsbuchdruck.
- Nagel, U. (2002). Physik. Hamburg, Mein Buch-Verlag.
- Nickel, R., A. Schummer, et al. (2004). Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Berlin Hamburg, Verlag Paul Parey. **Band 3**.
- Nielsen, G. D. and P. Wolkoff (2010). "Cancer effects of formaldehyde: a proposal for an indoor air guideline value." Arch Toxicol **84**(6): 423-46.
- Nishimura, S., I. Manabe, et al. (2007). "Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells, and blood vessels." Diabetes **56**(6): 1517-26.
- Okamoto, K. (1922). "A study of the superficial veins in the superior extremity of living Japanese." Anat Rec **23**: 323.
- Oldigs, B. (1970). Hämatologische Kriterien der STH-Aktivität und deren Beziehung zu Merkmalen der Mastleistung und der Schlachtkörperzusammensetzung, untersucht an verschiedenen Schweinerassen. Agr Dissertation, Georg-August-Universität Göttingen.
- Olfert, I. M., R. A. Howlett, et al. (2010). "Myocyte vascular endothelial growth factor is required for exercise-induced skeletal muscle angiogenesis." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **299**(4): R1059-67.
- Ozturk, N. C. and D. U. Talas (2009). "Fenestration of internal jugular vein and relation to spinal accessory nerve: Case report and review of the literature." Clin Anat.
- Pakowski, W. (1929). "Beiderseitige Durchbohrung der Vena jugularis externa durch Hautnerven des Halses." Anat Ber **15**: 267.
- Panepinto, L. M. (1996). Miniature Swine Breeds used Worldwide in Research. Advances in Swine in Biomedical Research. M. E. Tumbleson and L. B. Schook. New York, Plenum Press.
- Panepinto, L. M. and R. W. Phillips (1981). "Genetic selection for small body size in Yucatan miniature pigs." Lab Anim Sci **31**(4): 403-4.
- Panepinto, L. M. and R. W. Phillips (1986). "The Yucatan miniature pig: characterization and utilization in biomedical research." Lab Anim Sci **36**(4): 344-7.
- Panepinto, L. M., R. W. Phillips, et al. (1982). "Influence of genetics and diet on the development of diabetes in Yucatan miniature swine." J Nutr **112**(12): 2307-13.
- Patience, C., Y. Takeuchi, et al. (1997). "Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs." Nat Med **3**(3): 282-6.
- Pedersen, O. M., A. Aslaksen, et al. (1993). "Ultrasound measurement of the luminal diameter of the abdominal aorta and iliac arteries in patients without vascular disease." J Vasc Surg **17**(3): 596-601.
- Phelan, P. J., W. Shields, et al. (2009). "Left versus right deceased donor renal allograft outcome." Transpl Int **22**(12): 1159-63.
- Phillips, R. W., L. M. Panepinto, et al. (1979). "Genetic selection for diabetogenic traits in Yucatan miniature swine." Diabetes **28**(12): 1102-7.

- Plumb, A. A., A. Herwadkar, et al. (2010). "Incidental finding of fenestration of the supra-clinoid internal carotid artery with appearances on magnetic resonance angiography." Surg Radiol Anat **32**(2): 165-9.
- Quain, R. (1844). An anomaly of the arteries of the human body. Report. London.
- Quarti, G. (1928). "Sulle particolarità anatomiche del nervo frenico e frenico accessorio." Clin Chir **31**: 925.
- Rajanna, M. J. (1947). "Anatomical and surgical considerations of the phrenic and accessory phrenic nerves." J Int Coll Surg **10**: 42.
- Raman, S. S., S. Pojchamarnwiputh, et al. (2007). "Surgically relevant normal and variant renal parenchymal and vascular anatomy in preoperative 16-MDCT evaluation of potential laparoscopic renal donors." AJR Am J Roentgenol **188**(1): 105-14.
- Reindell, H., H. Kiefer, et al. (1967). "Die Größe des Herzens bei angeborenen und erworbenen Vitien." Radiologe **7**(7): 191-197.
- Reis, R. H. and G. Esenther (1959). "Variations in the pattern of renal vessels and their relation to the type of posterior vena cava in man." Am J Anat **104**: 295-318.
- Richmond, S. (1880). "New abnormalities of the arteries of the upper extremity." J Anat Physiol **14**: 352.
- Rickert, D., M. O. Scheithauer, et al. (2007). "The influence of a multifunctional, polymeric biomaterial on the concentration of acute phase proteins in an animal model." Clin Hemorheol Microcirc **36**(4): 301-11.
- Rindone, A. (1924). "Anomalia della vena giugulare interna e della vena giugulare anteriore." Monit zool ital **35**: 263.
- Ritskes-Hoitinga, J. and P. Bollen (1997). "Nutrition of (Goettingen) minipigs: facts, assumptions and mysteries." Pharmacol Toxicol **80 Suppl 2**: 5-9.
- Rodrigues, L. and M. Adrião (1931). "Variation de la veine jugulaire interne. Absence de jugulaire externe. Rameau nerveux traversant une veine." Fol anat Univ Conimbr **6**: 1.
- Rominger, C. J. (1958). "The normal axillary venogram." Amer J Roentgenol **80**: 217.
- Rosenquist, G. C., J. F. Taylor, et al. (1974). "Aortopulmonary fenestration and aortic atresia. Report of an infant with ventricular septal defect, persistent ductus arteriosus, and interrupted aortic arch." Br Heart J **36**(11): 1146-8.
- Rostock, J. (2003). Haltung und Bewegung im Sport. Norderstedt, Books on Demand.
- Roudier, E., C. Gineste, et al. (2010). "Angio-adaptation in unloaded skeletal muscle: New insights into an early and muscle type-specific dynamic process." J Physiol in press.
- Royal, S. A. and P. W. Callen (1979). "CT evaluation of anomalies of the inferior vena cava and left renal vein." AJR Am J Roentgenol **132**(5): 759-63.
- Rubin, G. D., E. J. Alfrey, et al. (1995). "Assessment of living renal donors with spiral CT." Radiology **195**(2): 457-62.
- Ruge, G. (1884). "Beiträge zur Gefäßlehre des Menschen." Morphol Jahrbuch **10**: 329.
- Rühl, B. (1971). "Gewichte, Faserdicken und Kernzahlen des Herzmuskels und deren Beziehungen zu Körpergewicht und Skelettmuskelmasse bei 205 Tage alten, 5 Rassen zugehörigen Schweinen." Zbl Vet med A **18**: 151-173.
- Rupnick, M. A., D. Panigrahy, et al. (2002). "Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature." Proc Natl Acad Sci U S A **99**(16): 10730-5.
- Russel, W. M. S. and R. L. Burch (1959). The principles of humane experimental technique. London, Methuen & Co LTD.
- Sabin, F. R. (1915). "On the fate of the posterior cardinal veins and their relation to the development of the vena cava and azygos in the embryo pig." Contribution to Embryology, Carnegie Institution of Washington, Year Book III(No.7): 5-32.
- Saint-Macary, G. and C. Berthoux (1994). "Ophthalmologic observations in the young Yucatan micropig." Lab Anim Sci **44**(4): 334-7.
- Sajitz, E. (1973). Beschreibung der zuführenden Hautarterien des Halses, des Rumpfes und der Extremitäten beim Göttinger Miniaturschwein. Vet med Dissertation. München, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Sambras, H. H. (2001). Farbatlas Nutztierassen. Stuttgart, Ulmer Verlag.

- Sanders, M., F. C. White, et al. (1977). "Myocardial blood flow distribution in miniature pigs during exercise." Basic Res Cardiol **72**(4): 326-31.
- Sarkozy, K. (1975). "Fenestration of the superior vena cava, rare form of abnormal pulmonary venous return without interauricular communication." Arch Mal Coeur Vaiss **68**(5): 555-8.
- Schmelzeisen, R., C. Boetel, et al. (1991). "Experimental transplantation of vascularized autologous and allogenic bone grafts for mandibular defects. Anatomical, immunological and surgical basis for vascularized bone transfer in the Goettingen minipig." Int J Oral Maxillofac Surg **20**(4): 239-44.
- Schroeder, W. E. and F. R. Green (1902). "Phrenic nerve injuries. Report of a case. Anatomical and experimental researches, and critical review of Literature." Am J Med Sc **123**: 196.
- Schulz, C., C. Niederer, et al. (2000). "Endovascular irradiation from beta-particle-emitting gold stents results in increased neointima formation in a porcine restenosis model." Circulation **101**(16): 1970-5.
- Schulz, R., J. Rose, et al. (1995). "Bradycardic agent UL-FS 49 attenuates ischemic regional myocardial dysfunction and reduces infarct size in swine: comparison with the beta-blocker atenolol." J Cardiovasc Pharmacol **25**(2): 216-28.
- Schütter, R. (1968). Die Erfassung der Körperzusammensetzung des Schweines durch die Bestimmung des Blutvolumens. Agr Dissertation, Georg-August-Universität Göttingen.
- Schwenke, D. O. and P. A. Cragg (2004). "Comparison of the depressive effects of four anesthetic regimens on ventilatory and cardiovascular variables in the guinea pig." Comp Med **54**(1): 77-85.
- Seidenkranz, H.-G. (1974). Der Einfluss von Azathioprin auf Fortpflanzungsfunktion, Chromosomenanomalien, blutbildende Organe und peripheres Blutbild beim Göttinger Miniaturschwein Agr Dissertation, Georg-August-Universität Göttingen.
- Seidenkranz, H.-G., W. Holtz, et al. (1975). "Untersuchungen zum Einfluß von Azathioprin auf Fortpflanzungsfunktionen beim Göttinger Miniaturschwein." Dtsch Tierärztl Wschr **82**(6): 238-244.
- Sima, A. V., C. S. Stancu, et al. (2009). "Vascular endothelium in atherosclerosis." Cell Tissue Res **335**(1): 191-203.
- Skaanild, M. T. and C. Friis (1997). "Characterization of the P450 system in Goettingen minipigs." Pharmacol Toxicol **80 Suppl 2**: 28-33.
- Smidt, D. and L. Kather (1975). "Untersuchungen zur Beeinflussung der sexuellen Entwicklung bei infantilen weiblichen Göttinger Miniaturschweinen mittels gonotroper Hormone." Z Versuchstierk **17**: 4-10.
- Spies, C., S. Schnurer, et al. (2008). "Animal study of the bone substitute material Ostim within osseous defects in Goettinger minipigs." Z Orthop Unfall **146**(1): 64-9.
- Spörri, H. (1954). "Warum ist das Schwein für den Herztod prädisponiert?" Zbl Vet med **1**(9): 799-809.
- Spörri, H. (1966). "Vergleichende Untersuchungen über die Herzdynamik der Haustiere mit besonderer Berücksichtigung des Schweines." Arch exp Vet med **20**: 1083-1090.
- Starck, D. (1975). Embryologie, Ein Lehrbuch auf allgemein biologischer Grundlage. Stuttgart, Georg Thieme Verlag
- Steding, G., W. Seidl, et al. (1993). Cardio-vaskuläres System. Humanembryologie. K. V. Hinrichsen. Berlin Heidelberg New York, Springer Verlag.
- Steinmann, W. (1969). "Grundzüge der Konservierung und Erhaltung organischer Objekte." Präparator **15**(1/2): 37-41.
- Steinmann, W. (1972). "Über die Fixierung und Konservierung in Flüssigkeiten." Präparator **18**(1/2): 3-18.
- Storch, C. (1891). "Inselbildung im Verlaufe der inneren Sprunggelenkarterie (Art. malleolaris int.) des Pferdes und Durchtritt des inneren Schienbeinnerven (N. plant. int.) durch dieselbe." Österr Zeitschr f wissenschaftl Tierheilkunde **6**: 127.

- Strauß, K. T. (2008). Die operativ-chirurgische Therapie des rupturierten Aneurysmas der Aorta abdominalis. Med Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- Stubhan, M., M. Markert, et al. (2008). "Evaluation of cardiovascular and ECG parameters in the normal, freely moving Goettingen Minipig." J Pharmacol Toxicol Methods **57**(3): 202-11.
- Svendsen, O. (2006). "The minipig in toxicology." Exp Toxicol Pathol **57**(5-6): 335-9.
- Svendsen, P. (1997). "Anaesthesia and basic experimental surgery of minipigs. A practical exercise." Pharmacol Toxicol **80 Suppl 2**: 23-6.
- Svendsen, P. and A. M. Carter (1989). "Blood gas tensions, acid-base status and cardiovascular function in miniature swine anaesthetized with halothane and methoxyflurane or intravenous metomidate hydrochloride." Pharmacol Toxicol **64**(1): 88-93.
- Swindle, M. M. (2007 a). Cardiothoracic and Vascular Surgery/Chronic Intravascular Catheterization. Swine in the Laboratory. M. M. Swindle. Boca Raton, CRC Press.
- Swindle, M. M. (2007 b). Cardiovascular Catheterization, Electrophysiology, and Imaging Laboratory Procedures. Swine in the Laboratory. M. M. Swindle. Boca Raton, CRC Press.
- Swindle, M. M. (2007 c). Anästhesia, Analgesia and Perioperative Care. Swine in the Laboratory. M. M. Swindle. Boca Raton, CRC Press.
- Terui, K., S. Obayashi, et al. (2010). "Unruptured aneurysm arising from fenestration of the horizontal (A1) segment in the anterior cerebral artery: a case report and review of the literature." No Shinkei Geka **38**(6): 545-50.
- Tichomirow, N. P. (1900). Die Varianten der Arterien und Venen des menschlichen Körpers im Zusammenhang mit der Morphologie des Blutgefäßsystems. Report. Kijew.
- Tiedemann, F. (1846). "Inselbildung an der Arteria brachialis." Suppl ad tabul arter corpor human. Heidelberg.
- Towbin, A. J. and E. Kanal (2004). "A review of two cases of fenestrated internal jugular veins as seen by CT angiography." AJNR Am J Neuroradiol **25**(8): 1433-4.
- Treadwell, C. R. (1898). "An abnormal iliac vein in a cat." Anat Anz **11**.
- Trixl, H. (1973). Zur Angioarchitektur des Magens beim Göttinger Miniaturschwein. Vet med Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Tsacopoulos, M., J. Babel, et al. (1974). "Etude de la Micro-Circulation rétinienne au moyen de l'angiographie fluoresceinique chez le porc miniature." Société Internationale de Médecine Vétérinaire Porcine, 3^e Congrès international Lyon.
- Tsutsumi, H., K. Katagiri, et al. (2004). "Standardized data and relationship between bone growth and bone metabolism in female Goettingen minipigs." Exp Anim **53**(4): 331-7.
- Tumbleson, M. E., C. C. Middleton, et al. (1969). "Body Weights and Measurements of Hormel Miniature Swine from birth to nine months of age." Lab Anim Care **19**(5): 596-601.
- Turk, J. R., K. K. Henderson, et al. (2005). "Arterial endothelial function in a porcine model of early stage atherosclerotic vascular disease." Int J Exp Pathol **86**(5): 335-45.
- Turner, M. B. (1879). "Notes on the dissection of a negro." J Anat Physiol **13**: 385.
- Unshelm, J. (1971). Konstitutionskriterien bei Schweinen verschiedener Rassen. Agr Habil, Georg-August-Universität Göttingen.
- van den Aardweg, G. J., M. Arnold, et al. (1990). "A comparison of the radiation response of the epidermis in two strains of pig." Radiat Res **124**(3): 283-7.
- Vogel, B. and T. Singer (1997). "The Use of Minipigs in Dermal Toxicity Testing." Pharmacol Toxicol **80 Suppl. 2**: 34.
- Vollmerhaus, B. (1972). "Corrosion anatomy of the terminal blood stream vessels in the pododerma of the Goettinger miniature swine." Berl Munch Tierarztl Wochenschr **85**(24): 477-80.
- Vollmerhaus, B., H. Roos, et al. (1999). "The pulmonary arteries and veins of miniature swine, together with a common view of their supportive and stabilizing functions in the lung." Anat Histol Embryol **28**(3): 143-9.

- Voss, B., M. Thielmann, et al. (2000). "Dynamic cardiomyoplasty in a growing organism." Ann Thorac Surg **70**(4): 1291-5.
- Wachtel, W. (1963). "Untersuchungen über Herzminutenvolumen, arteriovenöse Sauerstoffdifferenz, Hämoglobingehalt und Erythrozytenzahlen bei Haus- und Wildschweinen." Arch exp Vet med **17**: 787-798.
- Waldeyer, A. (2003). Anatomie des Menschen. Berlin, de Gruyter Verlag.
- Walstra, P. (1980). Growth and carcass composition from birth to maturity in relation to feeding level and sex in Dutch landrace pigs. Agr Dissertation, Wageningen University.
- Webb, A. J. (1997). "Venous Catheter Implantation in the Minipig Surgical Approaches and Refinements." Pharmacol Toxicol **80 Suppl. 2**: 27.
- Weber, J. (1974). "Developmental abnormalities of the inferior vena cava and pelvic veins. An investigation of the haemodynamics of the venous low-pressure system (author's transl)." Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed **121**(3): 273-90.
- Welsch, U. (2005). Sobotta: Zytologie, Histologie, Mikroskopische Anatomie: Atlas der Histologie. München, Urban und Fischer Verlag.
- Weyssse, W. (1903). "The perforation of a vein by an artery in the cat (*Felis domestica*)." Americ Natur **37**: 489.
- Wicke, A. (1927). "Über einen Fall von Inselbildung im Bereiche der hinteren Hohlvene (V. cava posterior) und Durchtritt des rechten Harnleiters beim Erwachsenen " Z Anat Entwickl-Gesch **84**(3-4): 524.
- Wong, G. K., K. Wang, et al. (2010). "A rare anatomical variant: median anterior cerebral artery fenestration associated with an azygous infra-optic anterior cerebral artery." J Clin Neurosci **17**(11): 1434-6.
- Wyler, F., M. Kaeslin, et al. (1979). "Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier, 5. Mitteilung: Das Herzminutenvolumen, seine prozentuale Verteilung auf den Organismus und die effektive Organdurchblutung." Res Exp Med **175**: 31-36.
- Yamada, T., S. Kawakami, et al. (2010). "Fat depot-specific differences in angiogenic growth factor gene expression and its relation to adipocyte size in cattle." J Vet Med Sci **72**(8): 991-7.
- Yano, K. (1925). "Zur Anatomie des Nervus phrenicus und Nebenphrenicus." Fol anat jap **3**: 95.
- Yim, N. Y., H. I. Ha, et al. (2010). "Agenesis of bilateral internal carotid artery associated with basilar artery fenestration mimicking intra-arterial thrombus: a case report." Vasc Endovascular Surg **44**(1): 69-74.
- Zeren, Z. (1952). "Un cas très rare de trajet anormal du nerf phrénique à travers les parois de la veine sous-clavière." Acta anat. **14**: 338.

9 Anhang

9.1 Anhang 1: kleinster (min) und größter (max) Innendurchmesser eines jeden Messpunktes des ausgereiften Blutgefäßsystems beim Göttingen Minipig (17.-21. Monat)

Detaillierte Erläuterung zur anatomischen Lage der Messpunkte siehe Tab. 4

Innendurchmesser [mm]					
Blutgefäß	Messpunkt	Minimum	Maximum	Mittelwert	Stabw
Aorta ascendens min		13,0	24,6	17,7	2,8
Aorta ascendens max		13,1	29,0	21,2	3,5
Arcus aortae min		11,9	22,4	16,6	2,3
Arcus aortae max		14,4	27,5	19,5	3,0
Aorta thoracica min (1)	kran.	10,4	18,9	13,3	1,6
Aorta thoracica max (1)	kran.	11,4	20,6	14,3	1,8
Aorta thoracica min (2)	mittl.	9,2	17,0	12,5	1,6
Aorta thoracica max (2)	mittl.	10,4	17,3	13,5	1,5
Aorta thoracica min (3)	kaud.	9,7	15,5	11,9	1,2
Aorta thoracica max (3)	kaud.	10,1	16,8	12,4	1,3
Aorta abdominalis min (1)	kran.	7,7	13,7	10,0	1,1
Aorta abdominalis max (1)	kran.	8,0	14,2	10,7	1,1
Aorta abdominalis min (2)	mittl.	6,6	10,7	8,6	1,0
Aorta abdominalis max (2)	mittl.	7,2	12,5	9,1	1,1
Aorta abdominalis min (3)	kaud.	3,6	9,1	5,9	1,2
Aorta abdominalis max (3)	kaud.	3,9	12,0	6,7	1,4
A. coeliaca min		2,9	7,9	5,5	0,9
A. coeliaca max		2,9	7,9	5,6	1,0
A. mesenterica cranialis min		4,9	8,4	6,5	0,8
A. mesenterica cranialis max		4,9	8,4	6,5	0,8
A. renalis dextra min (1)	kran.	2,6	5,5	4,0	0,6
A. renalis dextra max (1)	kran.	2,9	5,9	4,7	0,6
A. renalis dextra min (2)	kaud.	2,8	5,5	4,2	0,6
A. renalis dextra max (2)	kaud.	3,7	6,0	4,7	0,6
A. renalis sinistra min (1)	kran.	3,7	6,4	4,9	0,6
A. renalis sinistra max (1)	kran.	4,1	6,9	5,3	0,6
A. renalis sinistra min (2)	kaud.	2,8	6,1	4,4	0,7
A. renalis sinistra max (2)	kaud.	3,1	6,5	4,9	0,6
V. renalis dextra min (1)	kran.	2,3	9,2	5,9	1,5

V. renalis dextra max (1)	kran.	5,4	12,4	9,1	1,7
V. renalis dextra min (2)	kaud.	2,9	9,0	5,8	1,5
V. renalis dextra max (2)	kaud.	3,8	11,8	8,2	1,9
V. renalis sinistra min (1)	kran.	2,0	9,8	6,6	1,8
V. renalis sinistra max (1)	kran.	5,3	23,2	12,6	2,9
V. renalis sinistra min (2)	kaud.	3,9	10,4	6,4	1,5
V. renalis sinistra max (2)	kaud.	5,2	13,8	9,1	2,0
A. mesenterica caudalis min		0,9	3,5	1,9	0,6
A. mesenterica caudalis max		0,9	3,5	1,9	0,6
A. iliaca externa dextra min (1)	kran.	3,2	7,2	5,3	1,1
A. iliaca externa dextra max (1)	kran.	4,0	7,9	5,9	1,0
A. iliaca externa dextra min (2)	kaud.	2,8	5,9	4,4	0,8
A. iliaca externa dextra max (2)	kaud.	3,3	6,5	4,9	0,8
A. iliaca externa sinistra min (1)	kran.	2,9	6,1	4,7	0,8
A. iliaca externa sinistra max (1)	kran.	3,7	6,7	5,1	0,7
A. iliaca externa sinistra min (2)	kaud.	2,8	5,3	4,2	0,7
A. iliaca externa sinistra max (2)	kaud.	3,2	6,1	4,6	0,7
V. iliaca externa dextra min (1)	kran.	3,4	7,9	6,0	1,0
V. iliaca externa dextra max (1)	kran.	3,7	8,6	6,9	1,0
V. iliaca externa dextra min (2)	kaud.	3,8	7,5	5,8	0,9
V. iliaca externa dextra max (2)	kaud.	4,5	8,8	6,7	0,9
V. iliaca externa sinistra min (1)	kran.	2,2	7,6	5,7	1,1
V. iliaca externa sinistra max (1)	kran.	3,2	9,0	6,3	1,2
V. iliaca externa sinistra min (2)	kaud.	3,0	8,0	5,6	1,2
V. iliaca externa sinistra max (2)	kaud.	3,3	8,9	6,3	1,1
A. iliaca interna dextra min		2,4	4,9	4,0	0,6
A. iliaca interna dextra max		3,1	5,8	4,3	0,6
A. iliaca interna sinistra min		2,6	5,3	4,1	0,6
A. iliaca interna sinistra max		3,4	5,6	4,4	0,6
V. iliaca interna dextra min		2,1	5,2	3,5	0,7
V. iliaca interna dextra max		2,2	5,4	4,0	0,6
V. iliaca interna sinistra min		2,3	4,7	3,4	0,6
V. iliaca interna sinistra max		2,6	6,3	3,9	0,7
A. sacralis mediana min		1,0	4,2	2,2	0,6
A. sacralis mediana max		1,0	4,2	2,5	0,6
A. femoralis dextra min (1)	kran.	2,5	4,7	3,7	0,5
A. femoralis dextra max (1)	kran.	3,0	5,1	4,0	0,5

A. femoralis dextra min (2)	kaud.	1,7	4,1	3,0	0,5
A. femoralis dextra max (2)	kaud.	2,3	4,6	3,4	0,5
A. femoralis sinistra min (1)	kran.	2,3	4,4	3,6	0,5
A. femoralis sinistra max (1)	kran.	2,7	5,0	4,0	0,5
A. femoralis sinistra min (2)	kaud.	1,8	3,9	3,0	0,5
A. femoralis sinistra max (2)	kaud.	2,2	5,0	3,4	0,5
V. femoralis dextra min (1)	kran.	2,5	6,2	3,9	0,6
V. femoralis dextra max (1)	kran.	3,4	6,3	4,4	0,7
V. femoralis dextra min (2)	kaud.	2,2	5,2	3,8	0,8
V. femoralis dextra max (2)	kaud.	2,8	7,1	4,4	0,9
V. femoralis sinistra min (1)	kran.	2,9	5,0	4,0	0,5
V. femoralis sinistra max (1)	kran.	3,2	6,3	4,4	0,6
V. femoralis sinistra min (2)	kaud.	2,6	5,7	4,0	0,7
V. femoralis sinistra max (2)	kaud.	2,9	6,3	4,5	0,8
V. iliaca communis dextra min		3,6	8,6	6,1	1,0
V. iliaca communis dextra max		5,3	10,5	7,9	1,2
V. iliaca communis sinistra min		3,6	8,4	5,8	1,0
V. iliaca communis sinistra max		8,1	13,7	10,6	1,5
V. cava caudalis min (1)	kran.	10,3	17,0	13,1	1,3
V. cava caudalis max (1)	kran.	11,9	19,5	14,1	1,6
V. cava caudalis min (2)	mittl.	8,7	18,7	13,2	1,8
V. cava caudalis max (2)	mittl.	10,7	20,0	14,8	1,6
V. cava caud.-2 cm min (3)	kaud.	5,6	12,6	9,3	1,6
V. cava caud.-2 cm max (3)	kaud.	9,5	17,7	12,7	1,7
V. cava caudalis min (4)	kaud.	4,2	11,9	7,0	1,7
V. cava caudalis max (4)	kaud.	11,0	19,0	14,7	2,0
V. portae min		5,5	14,8	10,4	2,1
V. portae max		8,9	18,1	12,3	2,2
Tr. pulmonalis min		16,0	26,3	20,4	2,3
Tr. pulmonalis max		16,4	27,8	21,0	2,4
Tr. brachiocephalicus min		7,4	12,5	9,9	1,2
Tr. brachiocephalicus max		7,6	13,9	10,4	1,3
A. subclavia dextra min		4,7	9,2	6,6	0,9
A. subclavia dextra max		4,7	9,2	6,6	0,9
A. subclavia sinistra min		5,0	10,4	7,3	1,2
A. subclavia sinistra max		5,6	11,0	7,9	1,3
A. thoracica interna dextra min		0,7	3,2	1,7	0,5

A. thoracica interna dextra max		0,7	3,2	1,9	0,5
A. thoracica interna sinistra min		0,9	3,1	1,6	0,4
A. thoracica interna sinistra max		1,1	4,4	2,0	0,6
V. thoracica interna dextra min		1,0	4,5	3,2	0,8
V. thoracica interna dextra max		1,7	5,8	3,9	0,9
V. thoracica interna sinistra min		0,5	4,6	3,1	0,8
V. thoracica interna sinistra max		1,3	6,1	4,0	0,9
A. epigastrica cranialis dextra min		0,3	1,7	0,9	0,3
A. epigastrica cranialis dextra max		0,3	2,0	1,0	0,4
A. epigastrica cranialis sinistra min		0,4	1,7	0,8	0,3
A. epigastrica cranialis sinistra max		0,4	2,8	0,9	0,5
V. epigastrica cranialis supf. dextra min		1,1	3,6	2,3	0,6
V. epigastrica cranialis supf. dextra max		1,3	4,1	2,6	0,6
V. epigastrica cranialis supf. sinistra min		0,9	3,6	2,3	0,6
V. epigastrica cranialis supf. sinistra max		0,9	4,3	2,7	0,7
V. cava cranialis min		8,6	15,2	13,1	1,5
V. cava cranialis max		13,8	20,6	17,5	1,8
V. brachiocephalica dextra min		8,6	13,0	10,5	1,0
V. brachiocephalica dextra max		9,4	16,6	11,9	1,3
V. brachiocephalica sinistra min		8,9	13,1	11,0	1,0
V. brachiocephalica sinistra max		9,9	16,8	12,1	1,2
V. subclavia dextra I min		4,2	7,7	6,0	0,9
V. subclavia dextra I max		4,7	10,9	7,9	1,3
V. subclavia sinistra I min		4,0	7,8	6,1	0,9
V. subclavia sinistra I max		5,6	9,1	7,3	0,8
V. subclavia dextra II min		1,3	5,8	3,5	1,2
V. subclavia dextra II max		1,6	8,3	4,8	1,8
V. subclavia sinistra II min		0,8	5,6	3,3	1,3
V. subclavia sinistra II max		0,8	8,4	4,7	1,7
V. subclavia dextra III min		1,1	2,3	1,5	0,4
V. subclavia dextra III max		1,4	2,8	1,7	0,5
V. subclavia sinistra III min		1,0	1,7	1,3	0,3
V. subclavia sinistra III max		1,0	2,4	1,6	0,5
Tr. bicaroticus min		5,5	10,3	7,9	1,1
Tr. bicaroticus max		6,6	11,4	9,1	1,0
A. carotis communis dextra min (1)	kaud.	4,3	8,3	6,2	1,0
A. carotis communis dextra max (1)	kaud.	4,8	9,4	7,0	1,0

A. carotis communis dextra min (2)	mittl.	3,6	6,2	5,0	0,6
A. carotis communis dextra max (2)	mittl.	4,2	7,7	5,7	0,8
A. carotis communis sinistra min (1)	kaud.	3,7	7,4	5,5	0,8
A. carotis communis sinistra max (1)	kaud.	4,3	8,9	6,1	0,9
A. carotis communis sinistra min (2)	mittl.	4,1	6,9	5,2	0,6
A. carotis communis sinistra max (2)	mittl.	4,4	7,5	5,8	0,7
A. carotis externa dextra min		3,6	6,4	5,2	0,6
A. carotis externa dextra max		3,9	7,0	5,6	0,6
A. carotis externa sinistra min		3,2	6,7	5,2	0,7
A. carotis externa sinistra max		4,2	6,9	5,7	0,6
A. carotis interna dextra min		1,7	3,8	2,5	0,4
A. carotis interna dextra max		1,8	3,8	2,6	0,4
A. carotis interna sinistra min		1,4	3,6	2,6	0,5
A. carotis interna sinistra max		1,4	3,6	2,7	0,5
V. jugularis externa dextra min	kaud.	6,0	12,5	8,9	1,3
V. jugularis externa dextra max	kaud.	6,9	13,3	10,1	1,5
V. jugularis externa dextra min	mittl.	7,1	10,9	8,6	1,3
V. jugularis externa dextra max	mittl.	7,2	11,3	9,4	1,2
V. jugularis externa sinistra min	kaud.	6,9	11,3	8,6	0,9
V. jugularis externa sinistra max	kaud.	8,4	14,5	10,3	1,1
V. jugularis externa sinistra min	mittl.	3,6	12,3	8,3	1,8
V. jugularis externa sinistra max	mittl.	5,1	13,8	9,1	1,7
V. jugularis interna dextra min	kaud.	3,1	7,7	5,2	1,0
V. jugularis interna dextra max	kaud.	4,4	8,8	6,2	1,0
V. jugularis interna dextra min	mittl.	2,4	5,6	4,4	0,7
V. jugularis interna dextra max	mittl.	3,6	7,4	5,2	0,8
V. jugularis interna sinistra min	kaud.	3,4	6,7	5,4	0,9
V. jugularis interna sinistra max	kaud.	4,0	8,0	6,1	1,0
V. jugularis interna sinistra min	mittl.	3,0	6,3	4,5	0,8
V. jugularis interna sinistra max	mittl.	3,5	8,0	5,5	1,0
V. cephalica dextra min		2,4	6,7	4,7	1,0
V. cephalica dextra max		3,0	7,9	5,0	1,1
V. cephalica sinistra min		2,6	6,4	4,6	0,8
V. cephalica sinistra max		2,7	7,5	4,7	0,8

9.2 Anhang 2: Querschnittsflächen und Innendurchmesser des ausgereiften Blutgefäßsystems beim Göttingen Minipig (17.-21. Monat)

Detaillierte Erläuterung zur anatomischen Lage der Messpunkte siehe Tab. 4

Blutgefäß	Messpunkt	Fläche [mm ²]			Innendurchmesser [mm]			
		Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Stabw	Minimum	Maximum
Aorta ascendens		294,2	133,8	542,1	19,3	2,5	15,7	25,2
Arcus aortae		248,7	134,6	475,2	17,9	2,1	14,9	22,2
Aorta thoracica (1)	kran.	145,1	93,1	305,8	13,8	1,3	12,0	16,3
Aorta thoracica (2)	mittl.	133,7	75,2	231,0	12,9	1,2	11,1	15,0
Aorta thoracica (3)	kaud.	116,9	77,7	204,5	12,1	1,0	10,7	13,9
Aorta abdominalis (1)	kran.	85,0	49,6	152,8	10,3	0,9	8,8	11,8
Aorta abdominalis (2)	mittl.	59,5	39,4	95,8	8,8	0,9	7,6	10,6
Aorta abdominalis (3)	kaud.	30,8	11,0	79,2	6,3	1,1	4,2	8,3
A. coeliaca		23,8	6,6	49,0	5,6	0,7	4,5	6,6
A. mesenterica cranialis		34,2	18,9	55,4	6,6	0,6	5,5	8,0
A. renalis dextra (1)	kran.	15,2	6,2	24,2	4,4	0,4	3,7	4,8
A. renalis dextra (2)	kaud.	14,8	9,0	25,5	4,4	0,4	3,9	5,0
A. renalis sinistra (1)	kran.	19,6	11,9	34,7	5,1	0,5	4,6	5,8
A. renalis sinistra (2)	kaud.	16,6	6,8	31,1	4,6	0,4	4,1	5,3
V. renalis dextra (1)	kran.	42,2	11,4	82,4	7,3	1,0	5,8	9,1
V. renalis dextra (2)	kaud.	38,0	8,7	78,6	6,8	1,2	5,2	9,0
V. renalis sinistra (1)	kran.	61,3	17,9	178,6	9,0	1,5	6,4	12,1
V. renalis sinistra (2)	kaud.	44,2	20,0	102,1	7,6	1,1	6,3	9,5
A. mesenterica caudalis		2,6	0,6	9,6	1,9	0,4	1,4	2,5
A. iliaca externa dextra (1)	kran.	24,2	10,1	42,4	5,5	1,0	4,0	6,9
A. iliaca externa dextra (2)	kaud.	17,0	7,3	30,1	4,7	0,7	3,3	5,5
A. iliaca externa sinistra (1)	kran.	18,5	9,3	31,6	4,9	0,7	3,8	6,0
A. iliaca externa sinistra (2)	kaud.	15,7	7,0	24,6	4,4	0,6	3,2	5,1
V. iliaca externa dextra (1)	kran.	32,1	9,9	52,7	6,5	0,8	5,3	7,7
V. iliaca externa dextra (2)	kaud.	30,4	13,8	49,1	6,2	0,6	5,3	6,9
V. iliaca externa sinistra (1)	kran.	29,7	7,5	51,6	6,0	0,6	5,1	7,0
V. iliaca externa sinistra (2)	kaud.	26,9	7,8	51,0	5,9	0,6	5,0	6,9
A. iliaca interna dextra		13,2	6,2	22,3	4,2	0,5	3,3	5,0
A. iliaca interna sinistra		13,5	7,2	23,3	4,3	0,5	3,4	5,0

V. iliaca interna dextra		11,2	3,6	21,2	3,8	0,5	3,1	4,6
V. iliaca interna sinistra		10,2	4,7	21,3	3,7	0,4	3,1	4,4
A. sacralis mediana		4,2	0,8	13,9	2,4	0,5	1,5	3,1
A. femoralis dextra (1)	kran.	11,6	5,9	18,5	3,9	0,5	3,1	4,5
A. femoralis dextra (2)	kaud.	8,0	3,6	13,5	3,2	0,4	2,7	3,7
A. femoralis sinistra (1)	kran.	11,6	5,3	16,6	3,8	0,5	2,9	4,5
A. femoralis sinistra (2)	kaud.	8,3	3,5	13,7	3,2	0,3	2,5	3,7
V. femoralis dextra (1)	kran.	13,2	7,7	30,7	4,2	0,4	3,6	4,8
V. femoralis dextra (2)	kaud.	13,1	5,1	24,8	4,2	0,6	2,9	5,1
V. femoralis sinistra (1)	kran.	13,5	7,3	23,8	4,2	0,4	3,6	4,8
V. femoralis sinistra (2)	kaud.	13,9	6,2	28,2	4,3	0,6	3,3	5,5
V. iliaca communis dextra		37,0	15,4	70,9	7,0	0,9	5,6	8,5
V. iliaca communis sinistra		46,7	28,3	81,8	7,8	0,8	6,8	9,0
V. cava caudalis (1)	kran.	138,9	103,7	255,8	13,7	1,2	11,7	16,3
V. cava caudalis (2)	mittl.	150,6	23,9	290,8	13,9	1,3	12,0	17,9
V. cava caudalis-2 cm (3)	kaud.	89,1	49,7	166,9	10,9	1,1	9,1	12,8
V. cava caudalis (4)	kaud.	79,4	42,3	154,8	10,2	1,4	8,1	12,7
V. portae		90,4	48,4	203,3	11,4	2,0	8,7	15,2
Tr. pulmonalis		322,0	206,1	574,2	20,9	2,1	17,8	25,1
Tr. brachiocephalicus		78,5	44,2	136,5	10,1	1,0	8,8	12,2
A. subclavia dextra		34,2	17,4	66,5	6,6	0,8	5,5	7,9
A. subclavia sinistra		45,3	23,2	89,9	7,6	1,0	6,1	9,0
A. thoracica interna dextra		2,4	0,4	8,0	1,8	0,3	1,3	2,2
A. thoracica interna sinistra		2,3	0,8	7,8	1,8	0,3	1,4	2,3
V. thoracica interna dextra		9,7	1,3	20,0	3,5	0,5	2,4	4,4
V. thoracica interna sinistra		10,5	0,5	19,9	3,4	0,6	2,3	4,4
A. epigastrica cranialis dextra		0,6	0,1	2,3	0,9	0,2	0,6	1,3
A. epigastrica cranialis sinistra		0,5	0,1	2,3	0,8	0,3	0,6	1,3
V. epigastrica cran. supf. dextra		4,6	1,3	11,3	2,5	0,5	1,6	3,3
V. epigastrica cran. supf. sinistra		4,9	0,6	12,2	2,5	0,5	1,3	3,2
V. cava cranialis		174,3	124,3	245,9	15,1	1,0	13,8	17,1
V. brachiocephalica dextra		96,5	67,9	160,4	11,3	1,0	10,2	13,1
V. brachiocephalica sinistra		104,8	71,3	155,7	11,6	0,9	10,3	12,8
V. subclavia dextra I		38,6	17,0	57,3	6,9	0,8	5,7	8,2
V. subclavia sinistra I		35,1	19,8	50,9	6,7	0,5	5,8	7,6
V. subclavia dextra II		12,2	1,9	34,9	4,1	1,2	2,4	5,5
V. subclavia sinistra II		12,6	0,5	37,0	3,9	1,1	2,0	5,6

V. subclavia dextra III		2,4	1,2	24,0	2,2	0,9	1,5	2,8
V. subclavia sinistra III		1,3	0,8	3,2	1,4	0,0	1,4	1,5
Tr. bicaroticus		56,1	28,5	89,5	8,4	0,8	7,4	10,4
A. carotis communis dextra (1)	kaud.	33,7	16,2	61,3	6,6	0,8	5,4	8,4
A. carotis communis dextra (2)	mittl.	22,1	12,5	35,7	5,4	0,5	4,4	6,3
A. carotis communis sinistra (1)	kaud.	26,0	12,5	49,6	5,8	0,6	4,8	7,2
A. carotis communis sinistra (2)	mittl.	24,1	14,2	36,8	5,5	0,5	4,7	6,1
A. carotis externa dextra		22,8	11,0	32,7	5,4	0,5	4,5	6,1
A. carotis externa sinistra		24,2	10,6	36,3	5,4	0,6	4,5	6,1
A. carotis interna dextra		5,1	2,5	11,3	2,6	0,3	2,2	3,1
A. carotis interna sinistra		5,3	1,5	10,2	2,7	0,4	2,2	3,2
V. jugularis externa dextra (1)	kaud.	71,6	32,5	130,6	9,5	1,0	7,8	11,3
V. jugularis externa dextra (2)	mittl.	58,7	40,2	96,7	8,8	1,1	7,6	10,6
V. jugularis externa sinistra (1)	kaud.	67,2	48,8	128,7	9,5	0,6	8,7	10,8
V. jugularis externa sinistra (2)	mittl.	59,1	14,4	133,3	8,7	1,3	7,5	12,0
V. jugularis interna dextra (1)	kaud.	24,9	10,7	50,2	5,7	0,8	4,8	7,6
V. jugularis interna dextra (2)	mittl.	18,0	9,6	30,8	4,8	0,5	3,9	6,1
V. jugularis interna sinistra (1)	kaud.	26,3	11,5	41,0	5,8	0,7	4,2	6,5
V. jugularis interna sinistra (2)	mittl.	19,2	8,8	39,0	5,0	0,6	3,9	5,8
V. cephalica dextra		18,6	6,2	35,6	4,8	0,7	3,4	5,7
V. cephalica sinistra		16,6	5,5	34,2	4,7	0,5	3,6	5,4

9.3 Anhang 3: Längen des ausgereiften Blutgefäßsystems beim Göttingen Minipig (17.-21. Monat)

Detaillierte anatomische Erläuterung zur Längenmessung siehe Tab. 5 und 6

Blutgefäß	Längen [mm]			
	Minimum	Maximum	Mittelwert	Stabw
Arcus aortae	50,1	83,5	65,9	10,7
Aorta thoracica	156,6	201,7	175,5	13,6
Aorta abdominalis (1)	178,3	227,6	200,7	14,6
Aorta abdominalis (2)	51,1	89,4	74,6	11,9
V. cava caudalis (1)	268,8	321,5	301,8	17,7
V. cava caudalis (2)	57,5	90,2	75,5	9,6
A. renalis dextra	25,2	52,1	36,9	9,1
A. renalis sinistra	19,0	37,4	29,2	5,2
V. renalis dextra	6,2	32,2	19,9	9,7
V. renalis sinistra	17,4	53,2	38,8	11,4
A. iliaca externa dextra	47,6	68,6	57,8	6,6
A. iliaca externa sinistra	46,0	69,0	57,7	7,1
V. iliaca externa dextra	37,0	58,7	48,1	6,6
V. iliaca externa sinistra	37,9	58,8	47,0	5,6
Länge Y (A. iliaca externa dextra)	6,5	30,4	19,8	7,7
Länge Y (A. iliaca externa sinistra)	7,7	30,7	19,9	8,4
Länge Y (V. iliaca externa dextra)	3,2	14,0	8,0	3,6
Länge Y (V. iliaca externa sinistra)	6,0	13,7	9,8	2,9
A. femoralis dextra	71,1	98,8	83,6	7,0
A. femoralis sinistra	74,7	96,6	84,1	6,2
V. femoralis dextra	65,2	88,1	75,1	7,0
V. femoralis sinistra	66,3	88,8	75,5	5,7
Länge X (A. femoralis/iliaca ext. dextra)	112,7	131,0	122,5	5,9
Länge X (A. femoralis/iliaca ext. sinistra)	115,5	129,7	122,7	5,1
Länge X (V. femoralis/iliaca ext. dextra)	109,2	125,8	118,0	4,8
Länge X (V. femoralis/iliaca ext. sinistra)	107,3	134,5	119,3	8,3
V. iliaca communis dextra	21,4	36,9	27,5	5,1
V. iliaca communis sinistra	20,7	39,7	30,1	6,3
V. portae	50,3	78,1	61,6	8,5
Tr. brachiocephalicus	13,3	23,8	18,3	3,0
A. subclavia dextra	29,6	45,9	34,6	4,5

A. subclavia sinistra	56,0	83,6	66,0	8,2
V. cava cranialis	27,9	61,2	43,3	7,9
V. brachiocephalica dextra	10,2	21,7	15,4	3,1
V. brachiocephalica sinistra	10,0	19,7	15,2	2,9
V. subclavia dextra I	12,4	24,4	16,1	3,4
V. subclavia sinistra I	14,1	22,7	17,1	2,8
V. subclavia dextra II	11,2	19,9	14,6	2,5
V. subclavia sinistra II	10,7	20,0	14,1	2,5
Tr. bicaroticus	7,2	15,0	11,9	2,6
A. carotis communis dextra	107,4	131,7	117,3	8,3
A. carotis communis sinistra	101,6	130	114,0	8,2
V. jugularis externa dextra	72,3	96,7	86,5	7,7
V. jugularis externa sinistra	74,6	98,5	88,4	7,2
Abstände dexter (1)	0,0	0,2	0,0	0,1
Abstände sinister (1)	0,0	0,1	0,0	0,0
Abstände dexter (2)	11,0	15,9	13,2	1,7
Abstände sinister (2)	9,2	12,7	11,2	1,3
Abstände dexter (3)	5,2	13,3	9,3	2,4
Abstände sinister (3)	5,4	9,0	7,3	1,1
V. jugularis externa dex. Hautabstand (1)	32,2	47,1	40,1	4,9
V. jugularis externa sin. Hautabstand (1)	34,4	49,1	40,4	4,7
V. jugularis externa dex. Hautabstand (2)	24,7	51,7	39,2	7,2
V. jugularis externa sin. Hautabstand (2)	26,9	47,2	37,9	6,4
V. jugularis externa dex. Hautabstand (3)	26,7	48,1	40,1	5,6
V. jugularis externa sin. Hautabstand (3)	27,8	45,7	40,1	4,7

9.4 Anhang 4: Blutgefäßinnendurchmesser von Gruppe 1 (12. Monat) und Gruppe 2-3 (17.-21. Monat) in Bauch- und Rückenlage beim Göttingen Minipig

Detaillierte Erläuterung zur anatomischen Lage der Messpunkte siehe Tab. 4

Innendurchmesser [mm]						
Blutgefäß	Messpunkt	Gruppe	Bauchlage		Rückenlage	
			Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
Aorta ascendens		1	15,5	1,0	15,2	1,9
		2-3	19,3	2,5	19,0	2,4
Arcus aortae		1	15,7	1,2	14,5	1,2
		2-3	17,9	2,1	17,8	2,6
Aorta thoracica (1)	kran.	1	13,0	0,8	12,7	1,0
		2-3	13,8	1,3	13,7	1,6
Aorta thoracica (2)	mittl.	1	12,5	1,3	12,5	1,3
		2-3	12,9	1,2	13,0	1,2
Aorta thoracica (3)	kaud.	1	11,7	0,7	12,0	0,7
		2-3	12,1	1,0	12,5	1,2
Aorta abdominalis (1)	kran.	1	9,9	0,7	10,0	0,6
		2-3	10,3	0,9	10,2	1,0
Aorta abdominalis (2)	mittl.	1	8,6	0,6	8,6	0,8
		2-3	8,8	0,9	8,8	1,0
Aorta abdominalis (3)	kaud.	1	5,8	0,7	5,8	0,5
		2-3	6,3	1,1	5,9	1,1
A. coeliaca		1	5,3	0,6	5,2	0,6
		2-3	5,6	0,7	5,2	0,9
A. mesenterica cranialis		1	6,4	0,4	6,6	0,6
		2-3	6,6	0,6	6,5	0,9
A. renalis dextra (1)	kran.	1	4,7	1,3	4,5	1,0
		2-3	4,4	0,4	4,4	0,5
A. renalis dextra (2)	kaud.	1	4,2	0,7	4,1	0,6
		2-3	4,4	0,4	4,1	0,4
A. renalis sinistra (1)	kran.	1	4,9	0,6	4,9	0,4
		2-3	5,1	0,5	5,2	0,5
A. renalis sinistra (2)	kaud.	1	4,4	0,7	4,1	1,0
		2-3	4,6	0,4	4,5	0,5
V. renalis dextra (1)	kran.	1	6,3	1,3	6,4	1,1

		2-3	7,3	1,0	7,2	1,0
V. renalis dextra (2)	kaud.	1	5,9	1,1	5,5	0,7
		2-3	6,8	1,2	6,6	0,9
V. renalis sinistra (1)	kran.	1	7,9	1,3	8,2	0,6
		2-3	9,0	1,5	8,6	1,5
V. renalis sinistra (2)	kaud.	1	6,8	0,8	6,6	0,8
		2-3	7,6	1,1	7,0	1,5
A. mesenterica caudalis		1	1,7	0,3	1,7	0,2
		2-3	1,9	0,4	1,9	0,3
A. iliaca externa dextra (1)	kran.	1	5,8	0,6	5,7	0,5
		2-3	5,5	1,0	5,5	1,0
A. iliaca externa dextra (2)	kaud.	1	5,2	0,5	5,1	0,6
		2-3	4,7	0,7	4,7	0,7
A. iliaca externa sinistra (1)	kran.	1	5,2	0,6	5,0	0,3
		2-3	4,9	0,7	5,0	0,7
A. iliaca externa sinistra (2)	kaud.	1	4,9	0,4	4,8	0,7
		2-3	4,4	0,6	4,7	0,6
V. iliaca externa dextra (1)	kran.	1	6,3	0,6	6,6	0,5
		2-3	6,5	0,8	6,3	1,0
V. iliaca externa dextra (2)	kaud.	1	6,5	0,7	7,1	0,5
		2-3	6,2	0,6	6,5	0,8
V. iliaca externa sinistra (1)	kran.	1	6,6	0,4	6,8	0,5
		2-3	6,0	0,6	6,4	1,0
V. iliaca externa sinistra (2)	kaud.	1	6,7	0,6	6,9	0,5
		2-3	5,9	0,6	6,5	0,9
A. iliaca interna dextra		1	4,0	0,6	4,0	0,6
		2-3	4,2	0,5	4,0	0,6
A. iliaca interna sinistra		1	4,1	0,3	4,0	0,5
		2-3	4,3	0,5	4,0	0,6
V. iliaca interna dextra		1	3,9	0,6	3,9	0,6
		2-3	3,8	0,5	3,6	0,7
V. iliaca interna sinistra		1	3,9	0,4	3,9	0,3
		2-3	3,7	0,4	3,7	0,7
A. sacralis mediana		1	1,9	0,3	1,7	0,2
		2-3	2,4	0,5	2,1	0,4
A. femoralis dextra (1)	kran.	1	4,0	0,5	4,0	0,5
		2-3	3,9	0,5	4,1	0,3

A. femoralis dextra (2)	kaud.	1	3,3	0,4	3,4	0,5
		2-3	3,2	0,4	3,5	0,3
A. femoralis sinistra (1)	kran.	1	3,9	0,4	3,8	0,5
		2-3	3,8	0,5	4,0	0,5
A. femoralis sinistra (2)	kaud.	1	3,3	0,3	3,3	0,5
		2-3	3,2	0,3	3,5	0,2
V. femoralis dextra (1)	kran.	1	4,7	0,3	4,9	0,6
		2-3	4,1	0,4	4,7	0,3
V. femoralis dextra (2)	kaud.	1	4,3	0,5	4,6	0,5
		2-3	4,2	0,6	4,6	0,6
V. femoralis sinistra (1)	kran.	1	4,6	0,4	4,9	0,6
		2-3	4,2	0,4	4,7	0,4
V. femoralis sinistra (2)	kaud.	1	4,3	0,3	4,5	0,3
		2-3	4,3	0,6	4,4	0,5
V. iliaca communis dextra		1	7,3	0,2	7,3	0,3
		2-3	7,0	0,9	6,7	1,0
V. iliaca communis sinistra		1	7,4	0,3	7,5	0,5
		2-3	7,8	0,8	7,4	1,1
V. cava caudalis (1)	kran.	1	12,8	0,7	13,3	0,7
		2-3	13,7	1,2	14,4	1,6
V. cava caudalis (2)	mittl.	1	14,3	0,9	14,3	0,9
		2-3	13,9	1,6	14,2	2,0
V. cava caudalis-2 cm (3)	kaud.	1	11,1	0,6	11,1	0,3
		2-3	10,9	1,1	10,8	1,4
V. cava caudalis (4)	kaud.	1	10,5	0,9	10,8	1,2
		2-3	10,2	1,4	10,1	1,6
V. portae		1	9,4	1,4	9,8	1,4
		2-3	11,4	2,0	11,5	2,4
Tr. pulmonalis		1	16,9	1,8	17,0	1,4
		2-3	20,9	2,1	20,8	2,5
Tr. brachiocephalicus		1	9,7	0,9	9,5	0,9
		2-3	10,1	1,0	10,0	1,2
A. subclavia dextra		1	6,3	0,8	6,1	0,8
		2-3	6,6	0,8	6,5	0,9
A. subclavia sinistra		1	6,9	0,7	7,0	0,8
		2-3	7,6	1,0	7,7	1,3
A. thoracica interna dextra		1	1,7	0,4	1,7	0,2

		2-3	1,8	0,3	1,9	0,3
A. thoracica interna sinistra		1	1,5	0,1	1,5	0,3
		2-3	1,8	0,3	1,7	0,3
V. thoracica interna dextra		1	3,5	0,4	4,6	0,2
		2-3	3,5	0,5	3,8	0,3
V. thoracica interna sinistra		1	3,7	0,3	4,3	0,2
		2-3	3,4	0,6	3,7	0,6
A. epigastrica cranialis dextra		1	0,5	0,1	0,6	0,2
		2-3	0,9	0,2	1,0	0,3
A. epigastrica cranialis sinistra		1	0,4	0,1	0,6	0,2
		2-3	0,8	0,3	1,0	0,3
V. epigastrica cranialis supf. dex.		1	2,2	0,6	2,4	0,3
		2-3	2,5	0,5	2,8	0,5
V. epigastrica cranialis supf. sin.		1	2,3	0,5	2,8	0,5
		2-3	2,5	0,5	2,5	0,5
V. cava cranialis		1	13,9	0,9	14,5	0,8
		2-3	15,1	1,0	14,9	1,5
V. brachiocephalica dextra		1	9,3	1,3	8,8	1,1
		2-3	11,3	1,0	10,2	0,8
V. brachiocephalica sinistra		1	9,5	1,1	8,8	0,6
		2-3	11,6	0,9	10,6	0,8
V. subclavia dextra I		1	7,2	0,9	5,5	0,5
		2-3	6,9	0,8	4,7	0,8
V. subclavia sinistra I		1	6,8	0,5	5,7	0,6
		2-3	6,7	0,5	5,2	0,7
V. subclavia dextra II		1	4,5	1,0	3,5	0,7
		2-3	4,1	1,2	2,8	0,8
V. subclavia sinistra II		1	3,9	1,4	3,2	0,7
		2-3	3,9	1,1	3,1	0,9
V. subclavia dextra III		1	2,8		1,8	
		2-3	2,2	0,9	1,5	0,4
V. subclavia sinistra III		1	2,0	0,3	2,1	0,3
		2-3	1,4	0,0	2,0	0,5
V. subclavia dextra IV		1	1,3		1,0	
		2-3				
V. subclavia sinistra IV		1	1,5		1,4	
		2-3				

Tr. bicaroticus		1	8,0	0,6	7,9	0,8
		2-3	8,4	0,8	8,2	0,8
A. carotis communis dextra (1)	kaud.	1	6,0	0,8	5,9	0,7
		2-3	6,6	0,8	6,5	0,8
A. carotis communis dextra (2)	mittl.	1	5,3	0,8	5,7	0,7
		2-3	5,4	0,5	5,6	0,5
A. carotis communis sinistra (1)	kaud.	1	5,3	0,7	5,3	0,5
		2-3	5,8	0,6	5,6	0,7
A. carotis communis sinistra (2)	mittl.	1	5,3	0,5	5,4	0,6
		2-3	5,5	0,5	5,7	0,5
A. carotis externa dextra		1	5,0	0,5	5,2	0,5
		2-3	5,4	0,5	5,4	0,4
A. carotis externa sinistra		1	5,3	0,8	5,1	0,8
		2-3	5,4	0,6	5,4	0,5
A. carotis interna dextra		1	1,8	0,4	2,0	0,5
		2-3	2,6	0,3	2,3	0,3
A. carotis interna sinistra		1	1,8	0,2	1,7	0,4
		2-3	2,7	0,4	2,5	0,5
V. jugularis externa dextra (1)	kaud.	1	11,3	1,7	8,9	1,9
		2-3	9,5	1,0	7,3	0,8
V. jugularis externa dextra (2)	mittl.	1	10,5	1,5	8,2	1,1
		2-3	8,8	1,1	6,1	1,5
V. jugularis externa sinistra (1)	kaud.	1	10,7	1,7	9,2	2,0
		2-3	9,5	0,6	7,5	0,7
V. jugularis externa sinistra (2)	mittl.	1	10,8	1,4	7,8	1,9
		2-3	8,7	1,3	5,7	1,5
V. jugularis interna dextra (1)	kaud.	1	4,4	0,6	4,3	0,7
		2-3	5,7	0,8	5,2	1,0
V. jugularis interna dextra (2)	mittl.	1	4,2	0,4	3,7	0,9
		2-3	4,8	0,5	3,3	0,8
V. jugularis interna sinistra (1)	kaud.	1	4,8	0,3	4,7	0,4
		2-3	5,8	0,7	5,4	0,9
V. jugularis interna sinistra (2)	mittl.	1	4,5	0,5	4,1	1,1
		2-3	5,0	0,6	3,2	1,1
V. cephalica dextra		1	4,9	0,7	4,5	0,7
		2-3	4,8	0,7	4,1	0,7
V. cephalica sinistra		1	4,8	1,0	4,5	0,6
		2-3	4,7	0,5	3,9	0,6

9.5 Anhang 5: Blutgefäßlängen von Gruppe 1 (12. Monat) und Gruppe 2-3 (17.-21. Monat) in Bauch- und Rückenlage beim Göttingen Minipig

Detaillierte anatomische Erläuterung zur Längenmessung siehe Tab. 5 und 6

Längen [mm]					
Blutgefäß	Bauchlage			Rückenlage	
	Gruppe	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
Arcus aortae	1	52,9	7,4	62,0	4,5
	2-3	65,9	10,7	68,3	9,3
Aorta thoracica	1	165,4	10,0	146,2	5,0
	2-3	175,5	13,6	156,4	12,7
Aorta abdominalis (1)	1	193,6	15,5	204,4	16,0
	2-3	200,7	14,6	218,1	17,6
Aorta abdominalis (2)	1	72,7	8,1	72,6	9,2
	2-3	74,6	11,9	74,7	11,0
V. cava caudalis (1)	1	291,0	20,2	278,7	19,4
	2-3	301,8	17,7	299,8	19,9
V. cava caudalis (2)	1	72,3	3,0	70,5	3,8
	2-3	75,5	9,6	74,8	8,5
A. renalis dextra	1	42,8	8,2	45,2	8,0
	2-3	36,9	9,1	43,7	10,0
A. renalis sinistra	1	31,1	7,3	32,5	6,5
	2-3	29,2	5,2	32,9	9,3
V. renalis dextra	1	28,3	5,4	30,5	5,0
	2-3	19,9	9,7	24,6	10,2
V. renalis sinistra	1	47,0	19,4	47,3	19,2
	2-3	38,8	11,4	51,6	13,1
A. iliaca externa dextra	1	51,0	4,9	49,9	5,4
	2-3	57,8	6,6	55,7	7,9
A. iliaca externa sinistra	1	54,3	7,3	49,3	4,7
	2-3	57,7	7,1	54,7	7,2
V. iliaca externa dextra	1	41,0	6,6	38,9	7,4
	2-3	48,1	6,6	46,2	5,0
V. iliaca externa sinistra	1	39,9	6,1	38,4	5,5
	2-3	47,0	5,6	45,3	5,5
Länge Y (A. iliaca externa dextra)	1	16,0	2,7	16,2	1,0

	2-3	19,8	7,7	18,2	6,9
Länge Y (A. iliaca externa sinistra)	1	15,6	2,8	14,9	2,4
	2-3	19,9	8,4	18,4	8,0
Länge Y (V. iliaca externa dextra)	1	4,9	3,1	4,4	1,8
	2-3	8,0	3,6	7,8	2,8
Länge Y (V. iliaca externa sinistra)	1	8,0	0,7	8,8	3,4
	2-3	9,8	2,9	8,1	4,1
A. femoralis dextra	1	80,3	11,3	67,6	7,9
	2-3	83,6	7,0	65,7	5,6
A. femoralis sinistra	1	80,4	9,2	68,8	9,9
	2-3	84,1	6,2	67,3	7,4
V. femoralis dextra	1	72,3	6,6	59,5	5,3
	2-3	75,1	7,0	59,3	4,3
V. femoralis sinistra	1	73,8	3,9	58,8	8,9
	2-3	75,5	5,7	60,3	5,6
Länge X (A. femoralis/iliaca ext. dex.)	1	115,5	10,5	101,5	8,6
	2-3	122,5	5,9	106,1	8,0
Länge X (A. femoralis/iliaca ext. sin.)	1	116,7	10,8	103,0	11,0
	2-3	122,7	5,1	105,7	6,6
Länge X (V. femoralis/iliaca ext. dex.)	1	110,3	8,3	96,5	6,5
	2-3	118,0	4,8	101,4	7,0
Länge X (V. femoralis/iliaca ext. sin.)	1	111,0	7,9	98,2	11,0
	2-3	119,3	8,3	104,7	8,9
V. iliaca communis dextra	1	28,5	6,3	28,9	8,5
	2-3	27,5	5,1	27,6	5,8
V. iliaca communis sinistra	1	29,3	3,1	29,1	3,0
	2-3	30,1	6,3	30,6	5,7
V. portae	1	63,6	5,0	58,2	4,3
	2-3	61,6	8,5	58,2	7,5
Tr. brachiocephalicus	1	18,5	2,3	18,5	2,7
	2-3	18,3	3,0	19,2	3,1
A. subclavia dextra	1	35,4	5,9	38,2	6,0
	2-3	34,6	4,5	37,5	5,9
A. subclavia sinistra	1	63,0	6,5	66,8	5,1
	2-3	66,0	8,2	67,1	9,6
V. cava cranialis	1	39,6	4,0	43,8	3,5
	2-3	43,3	7,9	45,7	8,5

V. brachiocephalica dextra	1	15,5	2,5	16,4	4,3
	2-3	15,4	3,1	16,1	4,7
V. brachiocephalica sinistra	1	15,2	1,7	15,8	2,1
	2-3	15,2	2,9	15,1	4,1
V. subclavia dextra I	1	16,9	1,6	19,5	1,4
	2-3	16,1	3,4	16,4	3,5
V. subclavia sinistra I	1	16,0	1,3	19,2	2,4
	2-3	17,1	2,8	16,8	3,3
V. subclavia dextra II	1	15,2	1,9	16,3	1,4
	2-3	14,6	2,5	15,2	3,9
V. subclavia sinistra II	1	13,2	2,0	15,1	1,8
	2-3	14,1	2,5	14,4	3,6
Tr. bicaroticus	1	11,8	2,8	12,9	3,6
	2-3	11,9	2,6	11,9	3,3
A. carotis communis dextra	1	116,0	10,6	119,1	9,5
	2-3	117,3	8,3	122,3	9,5
A. carotis communis sinistra	1	110,3	10,9	113,0	10,4
	2-3	114,0	8,2	117,6	9,3
V. jugularis externa dextra	1	89,5	7,3	95,0	6,6
	2-3	86,5	7,7	94,0	9,2
V. jugularis externa sinistra	1	91,4	9,3	94,7	8,6
	2-3	88,4	7,2	99,0	13,5
Abstände dexter (1)	1	0,0	0,0	0,8	1,2
	2-3	0,0	0,1	0,0	0,1
Abstände sinister (1)	1	0,0	0,0	0,3	0,4
	2-3	0,0	0,0	0,1	0,2
Abstände dexter (2)	1	12,0	5,2	10,4	1,0
	2-3	13,2	1,7	12,6	2,0
Abstände sinister (2)	1	10,8	1,6	10,4	1,1
	2-3	11,2	1,3	11,6	2,1
Abstände dexter (3)	1	8,5	3,8	6,0	1,8
	2-3	9,3	2,4	8,4	1,5
Abstände sinister (3)	1	6,8	1,8	5,8	2,2
	2-3	7,3	1,1	7,7	1,7
V. jugularis ext. dex. Hautabstand (1)	1	38,3	4,7	37,2	7,9
	2-3	40,1	4,9	39,2	4,8
V. jugularis ext. sin. Hautabstand (1)	1	42,1	5,2	34,5	7,2

	2-3	40,4	4,7	39,7	5,2
V. jugularis ext. dex. Hautabstand (2)	1	33,9	7,4	37,8	6,3
	2-3	39,2	7,2	39,6	2,1
V. jugularis ext. sin. Hautabstand (2)	1	35,8	6,0	42,7	6,0
	2-3	37,9	6,4	43,4	5,3
V. jugularis ext. dex. Hautabstand (3)	1	38,9	5,4	57,1	6,6
	2-3	40,1	5,6	59,6	4,8
V. jugularis ext. sin. Hautabstand (3)	1	40,9	3,7	63,7	5,3
	2-3	40,1	4,7	62,0	5,8

9.6 Alters- und Körpermassenangaben des Einzeltieres zu Beginn und zum Ende der Studie

Tiernummer	Gruppe	Körpermasse [kg]		Alter [d]	
		Beginn	Ende	Beginn	Ende
1	1	25,8	28	364	397
2		22,7	22,7	292	292
3		28,5	28,5	358	358
4		32	34,5	379	399
5		28	31,5	321	341
6		33,3	36,5	373	406
7	2-3	23	31	516	621
8		28,5	36,5	495	600
9		27,5	29	518	623
10		28	33,5	530	608
11		30,5	36	526	604
12		23,5	26,5	458	536
13		30,5	37	539	673
14		27	34	495	628
15		29,5	41	492	625
16		31,5	41	523	656
17		27	32	538	670
18		33	38,5	496	600

10 Publikationsverzeichnis

Originalmitteilungen:

Hiebl B, Müller C, Jung F, Hünigen H, Hamm B, Plendl J, Niehues SM (2009). „Macro- and micromorphometric studies of the vascular structures from the Göttingen[®] Minipig“; Applied Cardiopulmonary Pathophysiology 13: 318-321

Hiebl B, Müller C, Hünigen H, Gemeinhardt O, Plendl J, Jung F, Hamm B, Niehues SM (2010). „Gross anatomical variants of the vasculature of the GöttingenTM Minipig“, Applied Cardiopulmonary Pathophysiology 14: 236-243

Vorträge:

„Makro- und mikromorphometrische, computertomographisch gestützte Untersuchung der vaskulären Strukturen am Tiermodell des Göttinger[®] Miniaturschweins“; 28. Jahrestagung der Gesellschaft für klinische Mikrozirkulation und Hämorheologie, München, 20.11.2009

„Beitrag zum Refinement biomedizinischer Forschungsansätze mit Göttingen[®] Minipigs: CT- gestützte, makromorphometrische Beurteilung von Blutgefäßvarianten“; 29. Jahrestagung der Gesellschaft für klinische Mikrozirkulation und Hämorheologie, Berlin, 18.09.2010

„CT- gestützte, makromorphometrische Untersuchung der vaskulären Strukturen am Tiermodell des Göttingen[®] Minipig“; Berliner Fortbildungen - Kompaktseminar Schwein, Berlin, 23.09.2010

Poster:

„Macro- and micromorphometric studies of the vascular structures of the Göttingen[®] Minipig“; 4. Doktorandensymposium, Berlin, 06.11.2009

„Makroskopische Blutgefäßvarianten des Göttinger[®] Miniaturschweins“; 5. Doktorandensymposium, Berlin, 02.07.2010

11 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Frau Univ.- Prof. Dr. J. Plendl für die Überlassung des Themas und freundliche Unterstützung.

Herrn Univ.- Prof. Dr. B. Hamm möchte ich ebenfalls für seine Unterstützung danken. Durch seine Hilfe wurde die computertomographische Untersuchung der Tiere am Institut für Radiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin ermöglicht.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Betreuern während dieser Arbeit, Frau Dr. H. Hünigen, Herrn Dr. B. Hiebl und Herrn Dr. S.M. Niehues, die mir mit ihrer fachlichen Kompetenz und mit wissenschaftlichen Ratschlägen stets beistanden und mir immer eine große Hilfe waren.

Ich danke allen Mitarbeitern, die mir bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit behilflich waren. Insbesondere möchte ich mich bei Frau J. Weigner bedanken, die mir als kompetente Präparatorin jederzeit zur Seite stand und bei Herrn O. Tesmer, der mich bei der histologischen Aufarbeitung unterstützte. Mein Dank gilt ebenso Herrn Dr. O. Gemeinhardt für seine kooperative Zusammenarbeit.

Für die gewährte Unterstützung und Anleitung hinsichtlich der statistischen Methodik und Auswertung danke ich ganz herzlich Herrn F. Lotz.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei Frau Univ.- Prof. Dr. M. Schäfer-Korting, Vizepräsidentin der Freien Universität Berlin, und dem Center for Cluster Development, die durch ihre finanzielle Unterstützung zur Umsetzung dieser Arbeit beigetragen haben.

12 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, den 22.11.2010

Christine Müller